



## INFOMERIAL

# La Creciente Importancia de las Enfermedades Transmitidas por Vectores

**Edward B. Breitschwerdt, DVM**  
**Diplomado ACVIM**  
**Profesor de Medicina y**  
**Enfermedades Infecciosas**  
**North Carolina State University**  
**College of Veterinary Medicine,**  
**EUA.**

**INFORMACIÓN TÉCNICA PARA**  
**EL MÉDICO VETERINARIO**

**Suplemento del Compendio**  
**Sobre Educación Continua**  
**para el Veterinario en**  
**Práctica**

**NOVIEMBRE 04**

Vol. 24, No. 1(A), 2003

**Patrocinado por Merial LTD.**

**Traducción al Español:**  
**MVZ Jorge Domínguez O**

---

Las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores, continúan jugando un papel muy importante en la modulación de la historia de la humanidad. En la época anterior a los antibióticos, los agentes infecciosos transmitidos por vectores fueron implicados en pérdidas devastadoras de vidas humanas. Por ejemplo; el tifo epidémico, transmitido por el piojo humano del cuerpo (*Pediculus humanus*) y causado por *Rickettsia prowazekii*, está íntimamente relacionado con la historia del hombre en las guerras. Se ha considerado que el tifo epidémico ha sido decisivo en el resultado de más batallas, que la mejor estrategia de cualquier general. En el invierno de 1912, durante un periodo de 2 meses, el ejército Ruso perdió más de 60,000 hombres





debido al tifo. Éste es uno de muchos ejemplos de cómo ejércitos han padecido pérdidas importantes, después de que soldados infectados, al regresar diseminaron la enfermedad a la población civil. La peste bubónica epidémica, causada por *Yersinia pestis*, y transmitida por la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis*, eliminó a una cuarta parte de la población de Europa durante la edad media. En la primera mitad del siglo pasado, la India padeció epidemias de peste que resultaron en más de 10 millones de muertes. Con el advenimiento de antibióticos eficaces, las tasas de mortalidad asociadas con el tifo epidémico y la peste, se han reducido notoriamente, pero ambas enfermedades continúan re-emergiendo en los periodos de devastaciones naturales o provocadas por el hombre.

Numerosas enfermedades infecciones transmitidas por vectores, aunque no sean de naturaleza epidémica, tienen un efecto tremendo sobre la vida diaria de millones. Los ejemplos incluyen a la malaria, transmitida por mosquitos del género *Anopheles* y causada por 1 de 4 especies de *Plasmodium*; leishmaniasis cutánea, mucocutánea, transmitida por insectos del género *Phlebotomus* o *Lutzomyia* y causada por *Leishmania sp.*; y la borreliosis (enfermedad de Lyme), transmitida por garrapatas del género *Ixodes* y causada por *Borrelia burgdorferi*. Se estima actualmente que 350 millones de personas padecen malaria, 1 persona muere de la enfermedad cada 60 segundos.

Aunque muchos casos de leishmaniasis nunca son reportados, anualmente ocurren más de 100,000 casos de leishmaniasis visceral y 300,000 de leishmaniasis cutánea. A pesar de que la mortalidad es rara, la morbilidad asociada con *B. burgdorferi* como: poliartritis, miocarditis o disfunciones del sistema nervioso central, puede ser muy importante. La borreliosis (enfermedad de Lyme), es la infección transmitida por vector, reportada anualmente con mayor frecuencia en los Estados Unidos. En regiones endémicas, la borreliosis (enfermedad de Lyme), ha ocasionado modificaciones importantes en los patrones de comportamiento, debido principalmente al miedo a la exposición a garrapatas. Estas son solamente algunas de las enfermedades infecciosas que contribuyen al debilitamiento y sufrimiento humano.

## IMPLICACIÓN DE LOS PATÓGENOS TRANSMITIDOS POR VECTORES PARA LA MEDICINA VETERINARIA.

Durante los últimos 150 años, la población en el mundo ha crecido de 1 billón en 1850 a casi 6 billones en el año 2000. Cada día, las aerolíneas internacionales transportan 1.4 millones de personas a través de fronteras internacionales. El aumento en el tráfico internacional de personas y sus mascotas, ha contribuido en forma importante a la emergencia global de las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores. Así mismo, el aumento en la velocidad del transporte global, también está contribuyendo a la dispersión de los patógenos transmitidos por vectores hacia regiones no-endémicas. Un ejemplo actual, es la reciente introducción del virus del Oeste del Nilo en los Estados Unidos. Debido a una mayor exposición a los vectores, muchas enfermedades más, transmitidas por vectores, ocurrirán en las poblaciones animales antes de que sean reconocidas en humanos. Por lo tanto, es crítico que los veterinarios estén alertas a la importación y establecimiento de patógenos transmitidos por vectores.





Cada vez más frecuentemente, los veterinarios juegan un papel importante en asesorar al público acerca de las implicaciones de los patógenos transmitidos por vectores. Los animales no-domésticos, con frecuencia sirven como los principales reservorios de patógenos transmitidos por vectores a gatos, perros o humanos.

Basado en evidencia científica, los patógenos transmitidos por vectores pueden provocar manifestaciones clínicas que van desde padecimientos agudos fatales (ej. fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, ehrlichiosis o babesiosis), hasta estados de enfermedades debilitantes crónicas (ehrlichiosis, babesiosis, borreliosis o bartonelosis).

Por lo tanto, hoy en día, reducir o eliminar la exposición a los vectores, tiene una mayor importancia en salud pública que nunca antes en la historia.

Además de ayudar en la disseminación de la información relacionada a las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores, los veterinarios también contribuyen substancialmente al conocimiento médico comparativo de estos agentes, frecuentemente elusivos.

#### CARACTERÍSTICAS MÉDICAS COMPARATIVAS DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES.

Históricamente, los estudios de nuestro grupo de investigación han involucrado a patógenos intracelulares de los géneros *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Babesia* y *Bartonella*. Con respecto al estudio de estos patógenos intracelulares obligados, o en el caso del problemático *Bartonella sp*, las iniciativas de investigación básica y clínica han estado plagadas de dificultades asociadas con el cultivo in-vitro de estos organismos. El advenimiento de las técnicas moleculares que facilitan la detección del ADN bacteriano en muestras de sangre de los pacientes, ha comenzado a revolucionar el entendimiento actual y las prácticas médicas relacionadas con el manejo de las enfermedades infecciosas transmitidas por vector. Hasta cierto grado, esta revolución en el diagnóstico molecular se inició con las investigaciones relacionadas con *Bartonella sp*

#### *Bartonella sp.* COMO PATÓGENOS TRANSMITIDOS POR VECTOR.

Diversas especies de *Bartonella* pueden ser transmitidas por flebótomos (mosca de la arena), pulgas, piojos, ácaros de la oreja, garrapatas y otros insectos. Datos recientes, respaldan el concepto de que las garrapatas, un vector de *Bartonella* no reconocido anteriormente, pueden mantener y transmitir diferentes especies de *Bartonella*. *Bartonella vinsonii (berkhoffii)*, ahora de importancia en medicina comparativa, fue aislada de un perro con endocarditis en nuestro laboratorio en 1993. La administración de grandes dosis inmunosupresoras de corticosteroides por un diagnóstico presuntivo de lupus eritematoso sistémico, pudo haber facilitado el aislamiento del tipo de cepa original de *B. vinsonii* de ese perro. Intentos subsecuentes para aislar *B. vinsonii* de perros inmunocompetentes, con evidencia serológica o molecular de infección por *Bartonella*, no han tenido éxito. Cuando se utiliza la técnica microbiológica actual recomendada, parecen existir variaciones considerables en el grado de dificultad asociado al aislamiento de *Bartonella sp.* de la sangre de diferentes animales. Por esta razón, los métodos sensibles de detección con





base molecular, están siendo muy útiles para el diagnóstico. En nuestro laboratorio, el aislamiento de *Bartonella henselae* de la sangre de gatos infectados natural o experimentalmente, es frecuentemente exitoso. Sin embargo, nosotros también podemos demostrar el ADN de *Bartonella* en múltiples tejidos obtenidos de gatos libres de patógenos específicos (LPE), experimentalmente infectados, de los cuales no podemos aislar la bacteria. En contraste, el aislamiento de *B. vinsonii* de perros sero-reactivos, o perros de los que se ha amplificado el ADN de *B. vinsonii* (*berkhoffii*) a partir de una muestra de sangre con EDTA, rara vez tiene éxito, aunque se utilice el aislamiento en cultivo de tejidos. Diversas líneas de evidencia, avalan la conclusión que *Bartonella sp* generalmente causa infección persistente en el huésped susceptible. La persistencia subclínica de *B. vinsonii* (*berkhoffii*) ha sido documentada en un perro durante 14 meses.

Debido a que recientemente se ha reconocido que los perros pueden estar infectados con *B. vinsonii* (*berkhoffii*) y potencialmente otras especies de *Bartonella*, los datos de sero-prevalencia son limitados. La sero-prevalencia fue determinada en 1920 perros enfermos de Carolina del Norte o estados circunvecinos, evaluados en un hospital veterinario de enseñanza. Utilizando un título recíproco  $>1:64$ , el 3.6% de los perros tuvieron anticuerpos contra *B. vinsonii* (*berkhoffii*). Los factores de riesgo que se pudieron asociar con la sero-reactividad incluyeron: exposición a poblaciones elevadas de garrapatas (rango de probabilidad [RP] 14.2), contacto con ganado (RP 9.3), ambiente rural vs urbano (RP 7.1) y exposición severa a pulgas (RP 5.6). Estos datos fueron interpretados para fundamentar la posibilidad de que la exposición a *B. vinsonii* (*berkhoffii*) era más prevalente en perros de ambiente rural, a los que se les permitía vagar libremente y posiblemente con historia de infestaciones altas por garrapatas. Utilizando suero de perros experimentalmente infestados con *R. rickettsii* o *Ehrlichia canis*, no se detectó reactividad cruzada con antígenos de *Bartonella*. Sin embargo, 36% y 52% de muestras de suero tomadas de perros infectados naturalmente con *E. canis* o *B. canis* respectivamente, reaccionaron a antígenos de *B. vinsonii*. Debido a que tanto *E. canis* como *B. canis* son transmitidas por *Rhipicephalus sanguineus*, esta garrapata puede estar involucrada en la transmisión de *B. vinsonii*. La posibilidad de transmisión por garrapatas fue sustentada posteriormente por 2 estudios adicionales, que involucraron a perros infectados con 1 ó más especies de *Ehrlichia* de la misma región geográfica, en la que la sero-reactividad a antígenos de *B. vinsonii* (*berkhoffii*) fue de 30% y 98% respectivamente. La sero-prevalencia utilizando antígenos de *B. vinsonii* (*berkhoffii*) fue del 10% (4/40) en perros de Israel sospechosos de tener enfermedad transmitida por garrapatas, del 14% (66/483) en perros de trabajo del ejército en el sur de Francia y norte de África, y del 39% (19/49) en perros de Tailandia con fiebre y trombocitopenia. Utilizando ELISA, 35% de 869 muestras obtenidas de coyotes en California, tuvieron anticuerpos contra antígenos de *B. vinsonii* (*berkhoffii*). Esto sugiere que la exposición a *B. vinsonii* (*berkhoffii*) o a especies que reaccionan en forma cruzada, ocurre mundialmente. Como se discutió anteriormente, con el uso de técnicas de detección molecular, hemos sido capaces de detectar el ADN en muestras de sangre con EDTA o tejidos de perros sero-reactivos a *B. vinsonii* (*berkhoffii*). Adicionalmente, la detección del ADN, nos ha permitido implicar la co-infección con múltiples parásitos transmitidos por





garrapatas en un número de perros substancialmente mayor al que se apreciaba anteriormente. Obviamente, la co-infección aumenta las dificultades asociadas con el diagnóstico y manejo terapéutico de los pacientes en forma individual.

Actualmente, no se conoce el espectro de las enfermedades asociadas con la infección por *Bartonella* en los perros y muchos otros animales, sin embargo, desde la perspectiva de la medicina comparativa, los perros infectados con *Bartonella sp.* pueden desarrollar manifestaciones de enfermedades que incluyen: endocarditis, linfadenitis granulomatosa, rinitis granulomatosa y peliosis hepatis, que son idénticas a las manifestaciones de enfermedades reportadas en el humano. Con la excepción del reporte de un solo caso de peliosis hepatis asociada a *B. henselae*, *B. vinsonii (berkhoffii)* ha sido implicada (con fundamento molecular), en todos los otros procesos de enfermedad identificados en perros hasta la fecha. La endocarditis asociada a *B. vinsonii*, ocurre en razas grandes de perros con una potencial predisposición a trastornos de la válvula aórtica. El diagnóstico de endocarditis puede ser precedido varios meses por cojeras intermitentes o fiebre de origen desconocido. En perros con endocarditis por *B. vinsonii*, se pueden encontrar áreas multifocales de inflamación severa del miocardio. La miocarditis sin endocarditis, potencialmente puede resultar en arritmias cardiacas, síncope o muerte súbita. En un hombre Sueco de 60 años, se identificó miocarditis con evidencia serológica y molecular de infección con *Bartonella sp.*; murió súbitamente cuando competía en una carrera. Un estudio más reciente en humanos, ha implicado a *Bartonella sp.* en la patogénesis de miocarditis y cardiomiopatía. Tomando en consideración estas observaciones preliminares e incompletas, el papel de *Bartonella sp.* como causa de miocarditis en animales y humanos, amerita que se investigue a futuro.

En un perro, se diagnosticó linfadenitis granulomatosa, que involucraba al ganglio submaxilar izquierdo, en base a sero-reactividad con antígenos de *B. vinsonii (berkhoffii)*, observación de la bacteria en el ganglio linfático con una tinción argéntica de Warthin- Starry , y ampliación de la reacción en cadena a la polimerasa (PCR), seguida de hibridización con Southern blot. Siete días antes del aumento del tamaño del ganglio, los dueños le habían quitado al perro una garrapata repleta del oído izquierdo. Este caso puede ilustrar una presentación clínica análoga a la bartonelosis aguda (enfermedad por arañazo de gato) en el humano, en la cual un arañazo o mordida introduce el inóculo, en vez de la mordedura de una garrapata. Recientemente, *B. henselae* fue amplificada y secuenciada en dos ocasiones independientes del hígado de un perro con peliosis hepatis. A pesar de que en este perro no se identificó una causa de inmunosupresión, la extrapolación de la prevalencia en humanos con peliosis hepatis en individuos infectados con VIH respaldan fuertemente esta posibilidad. Durante un estudio de 149 días, después de la inoculación experimental de perros LPE con *B. vinsonii (berkhoffii)* cultivado, hubo una supresión sostenida de linfocitos CD8+ en sangre periférica, acompañada de alteración en el fenotipo de la superficie de las células y un aumento de linfocitos CD4+ en los nódulos linfáticos periféricos. Debido a que las manifestaciones clínicas de la infección natural por *Bartonella* en perros, son similares a aquellas asociadas con la enfermedad en humanos, las consecuencias





inmunopatológicas de la infección por *Bartonella* en perros pueden resultar parecidas a las que se detectan en humanos.

## INFECCIÓN SIMULTÁNEA CON MÚLTIPLES PATÓGENOS TRANSMITIDOS POR VECTORES.

Recientemente, la infección simultánea con más de 1 patógeno transmitido por garrapatas, se ha reconocido en humanos y perros con una frecuencia que va en aumento. Obviamente, la infección simultánea con más de 1 patógeno transmitido por garrapatas, tiene implicaciones importantes para el paciente, en el diagnóstico, terapéutica y pronóstico. Las consecuencias patofisiológicas de la co-infección en perros con combinaciones de bacterias, rickettsias y protozoarios, no han sido caracterizadas clínica o experimentalmente. A pesar de que estudios retrospectivos de sero-epidemiología sugieren que los perros pueden sufrir infecciones simultáneas con múltiples patógenos transmitidos por vectores, la evidencia microbiológica (cultivo) o molecular (PCR), es limitada. En condiciones naturales, el riesgo de exposición a garrapatas, pulgas, mosquitos y moscas mordedoras es mucho mayor para los perros que para los humanos; los perros pueden estar infestados por cientos de garrapatas, que en ocasiones pueden involucrar a diferentes especies de éstas. Por lo anterior, la influencia desconocida que puede tener la infección concurrente con múltiples patógenos transmitidos por vectores, incluyendo: *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Babesia* y *Bartonella sp.*, sobre factores como: patofisiología, diagnóstico, pronóstico o resultado terapéutico, pueden ser caracterizados mucho mejor en los perros. Durante el verano de 1997, nuestro laboratorio investigó a un grupo de perros enfermos en los que hubo mortalidad, se buscó la evidencia microbiológica, serológica y molecular de infecciones transmitidas por garrapatas. De 27 perros, 25 fueron sero-reactivos a *Ehrlichia sp.*, 20 a *Bartonella sp.*, 17 a *Babesia sp.* y 22 seroconvirtieron al antígeno de *R. rickettsii*. En base al análisis de PCR, varios perros fueron co-infectados con múltiples especies de *Ehrlichia*, así como con *Bartonella*, *Babesia* o *Rickettsia*. Posteriormente, una evaluación retrospectiva de perros enfermos atendidos en nuestro hospital de enseñanza, ha arrojado evidencia molecular de co-infección con múltiples patógenos transmitidos por vectores. Nuestra experiencia reciente, indica que los perros con una exposición severa a garrapatas, pueden ser infectados frecuentemente con múltiples patógenos transmitidos por vector, que potencialmente pueden ser causa de **zoonosis**.

## CASUÍSTICA E INFECCIÓN CON PATÓGENOS TRANSMITIDOS POR VECTORES.

Desde una perspectiva evolucionista, es obvio que los vectores, organismos transmitidos por vectores y huéspedes humanos y animales, han desarrollado una forma de interacción altamente evolucionada. En general, los vectores necesitan sangre para nutrirse; las bacterias, rickettsias y





organismos protozoarios necesitan un ambiente intracelular para sobrevivir e inmunológicamente la mayoría de los huéspedes, pueden soportar por meses o años una infección crónica con muchos organismos transmitidos por vectores, sin mostrar efectos adversos obvios. Por estas razones, establecer la casuística con patógenos transmitidos por vectores difíciles de manejar, seguirá siendo un reto.

La evidencia reciente, tanto serológica como molecular, indica que la co-infección en perros con *Ehrlichia*, *Babesia*, *Rickettsia* y *Bartonella sp.*, puede ser más frecuente de lo que se pensaba con anterioridad. El grado al que la infección por *Bartonella*, por ejemplo, influencia la patofisiología de *Ehrlichiosis* (una enfermedad con una historia conocida más antigua), requiere una re-evaluación crítica. Específicamente, la infección con *Bartonella* en perros infectados conjuntamente con *E. canis*, puede contribuir a la tendencia a desarrollar epistaxis. Históricamente, la epistaxis se ha atribuido a Ehrlichiosis y no a Bartonellosis.

Una preocupación similar en medicina humana, es el hallazgo de co-segregación de *B. burgdorferi*, *Ehrlichia equi* (una causa potencial de Ehrlichiosis granulocítica humana), *Babesia microti* y *Bartonella vinsonii (arupensis)* en garrapatas *Ixodes scapularis* en las regiones noreste y centro norte de los Estados Unidos. Un patrón similar de co-segregación ha sido reportado en *Ixodes ricinus* en Holanda. Debido a que la infección por *Bartonella* se ha asociado ha artritis reactiva en niños, surgen preguntas acerca de la posibilidad de que la infección simultánea con *B. vinsonii (arupensis)* contribuya a la patogénesis de “artritis por Lyme”, o que la infección no tratada por *Bartonella*, pueda explicar casos de artritis refractaria en individuos diagnosticados con enfermedad crónica de Lyme.

En forma conjunta, estas observaciones recientes, también sirven para ilustrar la dificultad potencial para establecer la casuística, en perros o humanos co-infectados con múltiples patógenos transmitidos por vectores. A pesar de que ciertas especies de *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Babesia* y *Bartonella*, pueden causar infecciones crónicas y rebeldes en perros, el papel relativo que juega cada organismo en la patogénesis de las manifestaciones específicas de la enfermedad en perros enfermos, naturalmente infectados, permanecerá difícil de establecer. Ciertamente, la evidencia reciente indica que los clínicos deben utilizar un panel para identificar patógenos transmitidos por vectores, cuando traten con perros enfermos con historia de exposición a garrapatas, pulgas y mosquitos.

## CONCLUSIONES

Los esfuerzos de investigación a futuro, deben aumentar en forma importante, nuestra habilidad para identificar la presencia de múltiples patógenos transmitidos por vectores en nuestros pacientes. Para muchas enfermedades transmitidas por vectores, existe una fuerte necesidad de mejores protocolos de tratamiento. Los tratamientos disponibles para enfermedades como; babesiosis, bartonellosis, ehrlichiosis, borreliosis o leishmaniasis pueden solamente inducir un estado de remisión, en lugar de curar. Debido a que el diagnóstico y tratamiento de estas





enfermedades sigue siendo un reto para el clínico, y es oneroso para el dueño, el desarrollo de estrategias para prevenir la transmisión de todos o casi todos los patógenos transmitidos por vectores, tienen una gran utilidad médica.

## REFERENCIAS

1. Breischwerdt EB, Kordick DL, Malarecky DE, et al. Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. *J Clin Microbiol* 33:154-160, 1995.
2. Breischwerdt EB, Hegarty BC, Hancock SI. Secuential evaluation of dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia ewingii*, o *Bartonella vinsonii*. *J Clin Microbiol* 36:2645-2651, 1998.
3. Breischwerdt EB, Atkins CE, Brown TT, et al. *Bartonella vinsonii* suspecies *berkhoffii* and related members of the alpha subdivision of the proteobacteria in dogs with cardiac arrhythmias, endocarditis, or myocarditis. *J Clin Microbiol* 37: 3618-3626, 1999.
4. Breischwerdt EB, Kordick DL. *Bartonella* infecton in animals : carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *J Clin Microbiol* 13:428-438, 2000.
5. Broqui P, Lascola B, Roux VR, et al. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N Eng J Med* 340:184-189, 1999.
6. Chang CC, Yamamoto K, Chomel BB, et al. Seroepidemiology of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* infection in California coyotes. *Emerg Infect Dis* 58:711-715, 1999.
7. Hofmeister EK, Kolbert CP, Abdulkarim AS, et al. Co-segregation of a novel *Bartonella* species with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* in *Peromyscus leucopus*. *J Infect Dis* 177:409-416, 1998.
8. Holmberg M, McGill S, Ehrenborg C, et al. Evaluation of human seroreactivity to *Bartonella* appecies in Sweden. *J Clin Microbiol* 37:1381-1384, 1999.
9. Kitchel BE, Fan TM, Walenberg G, et al. Peliosis hepatis in a dog associated with *Bartonella henselae*. *JAVMA* 216:519-523, 2000.
10. Kordick DL, Swaminathan B, Greene CE, et al. *Bartonella vinsonnii* subsp. *berkhoffii* subsp. Nov., isolated from dogs : *Bartonella vinsonii* subsp. *vinsonii* ; an emended description of *Bartonella vinsonii*. *J Syst Bacteriol* 46:704-709, 1996.
11. Kordick DL, Breischwerdt EB. Relapsing bacteremis after blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *Am J Vet Res* 58:492-497, 1997.
12. Kordick DL, Breischwerdt EB. Persistent infection of pets within a household with 3 *Bartonella* species. *Emerg Infect Dis* 4:325-328, 1998.





13. Kordick DL, Brown TT, Shin K, et al. Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *J Clin Microbiol* 37:1536-1547, 1999.
14. Kordick DL, Breischwerdt EB, Hegarty BC, et al. Co-infection with multiple tick-borne pathogens in a Walker Hound kennel in North Carolina. *J Clin Microbiol* 37:2631-2639, 1999.
15. Pappalardo BL, Correa MT, York CC, et al. Epidemiologic evaluation of the risk factors associated with exposure and seroreactivity to *Bartonella vinsonii* in dogs. *Am J Vet Res* 58:467-471, 1997.
16. Pappalardo BL, Brown T, Gebhardt D, et al. Cyclic CD8+ lymphopenia in dogs experimentally infected with *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*. *Vet Immunol Immunopathol* 75:43-57, 2000.
17. Pappalardo BL, Brown T, Gookin JL, et al. Granulomatous disease associated with *Bartonella* infection in dogs. *J Vet Intern Med* 14:37-42, 2000.
18. Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SGT, et al. Detection and identification of *Ehrlichia*, *Borrelia*, *burgdorferi sensu lato*, and *Bartonella* species in Dutch *Ixodes ricinus* ticks. *J Clin Microbiol* 37:2215-2222, 1999.
19. Sexton DJ, Breischwerdt EB, Beati I, et al. Epidemic and murine typhus. In: Palmer SR, Soulsby L, Simpson DIH (eds). *Zoonoses*. Oxford, England: Oxford Medical Publications; 247-257, 1998.

