



# Infecciones por rickettsias y fiebre Q

J.A. Herrero, E. García-Vázquez, A. Hernández y J. Gómez

Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

## Introducción

La fiebre Q es una zoonosis causada por *Coxiella burnetii* que tiene una amplia distribución por todo el mundo (excepto algunas zonas del Océano Pacífico). Fue comunicada por primera vez por el Dr. Derrick en 1937, quien describió una enfermedad desconocida hasta entonces que afectaba a granjeros y trabajadores de mataderos. La denominó como fiebre Q (inicial de *query*, término inglés que significa duda, investigación) porque en ese momento su agente causal no había sido descubierto. Hoy en día, a pesar de haber sido extensamente estudiada por numerosos investigadores, quedan aún una gran cantidad de dudas por resolver en torno al ciclo vital de la bacteria, sus mecanismos fisiopatológicos, interacciones con la inmunidad del huésped e incluso en las modalidades de tratamiento ideal en algunas circunstancias<sup>1</sup>.

## La bacteria

*Coxiella burnetii* es un pequeño cocobacilo pleomórfico gramnegativo de crecimiento intracelular que inicialmente, y debido a su comportamiento biológico, fue clasificado dentro del orden de los *Rickettsiales* como un género a parte, pero que en base a las analogías de su ARNr 16S se ha reclasificado dentro de las *Legionellales*. Su genoma ha sido secuenciado e incluye un cromosoma circular de 1,5-2,4 Mb y la bacteria puede albergar también un plásmido (se han descrito 4 variedades de plásmido), aunque también puede carecer de él. Los diferentes plásmidos confieren características microbiológicas distintas, pero no se ha comprobado que ello se asocie a su comportamiento clínico. En su genoma están ampliamente representadas proteínas transportadoras y secretoras. Además, se ha detectado una región donde se agrupan genes de virulencia con capacidad de incorporar otros nuevos al estar flanqueada por secuencias de inserción.

Cuando se cultiva la bacteria se ha comprobado que se producen variaciones antigénicas. La bacteria "salvaje" que proviene de un enfermo se encuentra en fase antigénica I, pero cuando se realizan pases repetidos en los medios de cul-

## PUNTOS CLAVE

### FIEBRE Q

**Epidemiología.** La Fiebre Q está producida por *Coxiella burnetii* y se distribuye por todo el mundo con la excepción de Nueva Zelanda.

**Patogenia.** Diversos animales salvajes y domésticos actúan como reservorios de *Coxiella burnetii*; la bacteria se elimina en las deyecciones, la leche y las membranas del parto de los animales infectados.

**Manifestaciones clínicas.** La infección sintomática aguda cursa como un cuadro gripal que se puede acompañar de neumonía y hepatitis que raramente es grave. Las infecciones crónicas generalmente se presentan como endocarditis y menos frecuentemente con compromiso vascular, hepatitis granulomatosa y neumonitis crónica.

**Diagnóstico.** El diagnóstico serológico de la infección aguda se basa en la elevación de anticuerpos frente a antígenos de fase II y el de la enfermedad crónica en la aparición de anticuerpos frente a antígenos de fase I.

**Tratamiento.** El tratamiento de elección es la doxiciclina en caso de la infección aguda, siendo tratamientos alternativos las fluoroquinolonas, nuevos macrólidos o cotrimoxazol; en casos de endocarditis se debe añadir un segundo fármaco y prolongar el tratamiento durante más de un año.

### FIEBRE BOTONOSA

La fiebre botonosa está causada por *R. conorii* y produce un cuadro caracterizado por fiebre, erupción eritematosa papular y postración. Aunque se trata de una enfermedad benigna, en general, no está exenta de mortalidad. El tratamiento de la fiebre botonosa incluye la doxiciclina y como alternativas se pueden utilizar fluorquinolonas o azitromicina/claritromicina.

tivo, se producen deleciones cromosómicas irreversibles que afectan a la expresión de polisacáridos de la membrana externa y dan lugar a la fase antigénica II. Llama la atención que durante la infección aguda los anticuerpos que se producen van dirigidos predominantemente contra antígenos de fase II y en las infecciones crónicas contra los antígenos de fase I.

En los cultivos se detectan también dos variantes morfológicas: grandes y pequeñas. Estas últimas son altamente resistentes a la desecación y a los agentes químicos. Su existencia puede explicar algunos aspectos epidemiológicos de *C. burnetii* (larga persistencia en el ambiente).

Cuando *C. burnetii* produce infecciones en los seres humanos es capaz de sobrevivir en células macrofágicas. Alcanza la superficie de la célula y se une a ella a través de la integrina  $\alpha\beta 3$  y cuando la bacteria expresa antígenos de fase II también mediante la unión al receptor del complemento CR3. Se produce la internalización de la bacteria y una vez dentro del macrófago permanece en el interior de las vacuolas y eventualmente los fagolisosomas con pH ácido. La bacteria es capaz de sobrevivir y multiplicarse allí gracias a su capacidad para interactuar con los sistemas de producción de peróxidos y óxido nítrico, así como neutralizar los radicales libres. Por otro lado, la bacteria inhibe la maduración del fagolisosoma inhibiendo la fusión del mismo con la catexisina. Si se utilizan antibióticos a pesar de que penetren dentro de los lisosomas, pueden no ser activos debido al pH ácido. En estas circunstancias, la utilización concomitante de otros fármacos que aumentan el pH intralisosomal como la hidroxiclolorquina es capaz de restaurar la actividad bactericida del primero.

La respuesta inmune que controla las infecciones por *C. burnetii* es muy compleja y en ella interactúan diversos sistemas. No obstante, parece que gran parte de dicho control depende de la inmunidad celular por células T. El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) es capaz de restablecer la capacidad de los macrófagos para eliminar las bacterias de su interior. Además, es capaz de inducir apoptosis en macrófagos infectados por *Coxiella* y así limitar la infección<sup>1-3</sup>.

#### Epidemiología

*C. burnetii* es capaz de infectar una gran variedad de animales que incluyen mascotas, animales de granja, mamíferos salvajes y más raramente aves, peces, reptiles e incluso garrapatas. Parece que en estos animales la infección suele ser asintomática o paucisintomática (favorece la aparición de abortos en el ganado). Los animales infectados son capaces de excretar el microorganismo en la leche, la orina, heces y muy notablemente en las membranas fetales, eliminando en este caso enormes cantidades de bacterias. Algunas de ellas pueden sobrevivir en el entorno, permanecer viables y retener la capacidad infectiva durante meses en incluso años. La adquisición del microorganismo puede realizarse mediante inhalación de partículas aerosolizadas a partir de animales cercanos en el momento del parto, al ser sacrificados o con la manipulación de los restos. Además, se han notificado casos en personal expuesto a algunos productos como la lana o piel de ganado. En este caso probablemente a través de la inhalación de las deyecciones de garrapatas infectadas. También se ha asociado la infección con inoculaciones fortuitas, consumo de productos lácteos contaminados, transmisión directa durante autopsias, a través de productos sanguíneos o incluso adquirida por el ginecólogo que atendió el parto de una mujer infectada. No obstante, en un elevado porcentaje de sujetos no se identifican antecedentes epidemiológicos significativos e incluso aparecen casos esporádicos en habitantes de áreas urbanas. Estos casos se atribuyen a que las bacterias pueden ser trans-

portadas grandes distancias por el viento. *C. burnetii* es altamente infectante y un solo microorganismo es capaz de producir infección, aunque cuanto menor sea el inóculo, hay más posibilidades de que la infección sea asintomática.

La elevada infectividad de la bacteria, junto con los diversos mecanismos de transmisión ha hecho que este microorganismo sea considerado como un arma biológica que podría ser utilizada con fines terroristas<sup>2,4,5</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por *C. burnetii* son muy variables y dependen en gran medida de las características del huésped. Así, se considera que es más probable que curse con síntomas en adultos que en niños. También es más frecuente en varones (ratio 2,5-5:1). Esta diferencia no refleja sólo diferencias epidemiológicas, sino que posiblemente también está motivada por el efecto protector frente a la infección que ejercen algunos estrógenos. Los sujetos con algún tipo de compromiso del sistema inmune son más propensos a sufrir infecciones sintomáticas agudas y a que estas se cronifiquen. También se han observado variaciones en el comportamiento clínico atribuibles a factores intrínsecos bacterianos, al inóculo infectante y a la vía de adquisición<sup>5,6</sup>.

## Infección aguda

La mayoría (50-60%) de las infecciones agudas por *C. burnetii* son asintomáticas. Tras un período de incubación variable, pero que suele ser de 2-4 semanas, se produce un cuadro febril de características gripales. La temperatura puede alcanzar los 40° C, observándose en muchas ocasiones un pico febril matutino y otro vespertino. Se acompaña generalmente de sudoración intensa, artromialgias generalizadas, cefalea e intensa postración. La fiebre en ausencia de tratamiento antibiótico dura unos 10 días (entre 5-60). Cuando se administra un tratamiento antibiótico adecuado la fiebre suele desaparecer en 1-3 días<sup>7</sup>.

Es frecuente la aparición de un cuadro neumónico con escasos y expectoración de características variables. Generalmente se produce afectación segmentaria difusa, aunque también puede manifestarse desde un punto de vista radiológico como una neumonía lobar. Se trata habitualmente de neumonías leves, aunque excepcionalmente se describe el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio grave<sup>8</sup>.

Las alteraciones de la bioquímica hepática son habituales, afectando al 85% de los casos; sin embargo, la aparición de ictericia o la hepatitis franca son muy raras. En los primeros días de la enfermedad se puede detectar exantema en un 5-20% de los pacientes, que se autolimita rápidamente. Otras manifestaciones menos frecuentes están listadas en la tabla 1<sup>1,2,4</sup>.

En general, la fiebre Q es un cuadro benigno y su mortalidad no supera el 3%. Cuando ocurre, casi siempre está relacionada con el desarrollo de miocarditis grave o neumonitis grave<sup>1-5,7-9</sup>.

## Infección crónica

Las manifestaciones clínicas de la infección crónica por *C. burnetii* pueden aparecer entre un mes y un año después de la infección aguda, pero en muchas ocasiones no existen antecedentes de clínica compatible con infección aguda. El porcentaje de infecciones agudas que se cronican es muy bajo, en torno al 3%. La mayoría de los pacientes con fiebre Q crónica tienen alguna enfermedad subyacente. En los sujetos con valvulopatías el riesgo de desarrollo de fiebre Q crónica alcanza el 40%. Incluso anomalías valvulares menores como la válvula aórtica bicúspide, el prolapso mitral, etc. son factores predisponentes. Otro grupo de pacientes que presentan tendencia a la cronicación de la fiebre Q son los inmunocomprometidos, especialmente sujetos con cáncer en tratamiento quimioterápico, o aquellos que reciben fármacos inmunosupresores de forma crónica. En algunos estudios sólo el 1,5% de los pacientes con fiebre Q crónica estaban libres de antecedentes.

La manifestación clínica más frecuente de la fiebre Q crónica es la endocarditis (60-70%). En algunas series representa hasta el 15% del total de endocarditis y se considera la primera causa de endocarditis con hemocultivos negativos en sujetos que no han recibido previamente antibióticos. La presentación difiere de otros tipos de endocarditis, en muchos casos (20%) la fiebre está ausente y los hallazgos ecocardiográficos si se detecta alguna anomalía son sutiles, puesto que las verrugas producidas por *C. burnetii* son pequeñas y de localización subendocárdica. Este hecho motiva un retraso medio de un año entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. *En la actualidad, la presencia de anticuerpos IgG frente a antígenos de fase I a títulos > 1:800 se considera un criterio mayor para el diagnóstico de endocarditis*<sup>10</sup>.

La segunda forma clínica más frecuente de la infección crónica por *C. burnetii* es la infección vascular<sup>11</sup>. Pueden afectarse elementos protésicos y lesiones vasculares como zonas aneurismáticas o placas de ateroma. La mortalidad es muy elevada (>25%), pero la cirugía precoz la ha reducido en gran medida.

Otras formas de infección crónica incluyen osteomielitis, hepatitis granulomatosas o compromiso pulmonar crónico<sup>1-5</sup>.

## Otras manifestaciones clínicas asociadas a *C. burnetii*

Hasta el 10% de los pacientes que han sufrido una fiebre Q aguda presentan posteriormente un cuadro de astenia, dolor osteomuscular, sudoración nocturna y cambios de humor que pueden durar más de 6 meses a pesar de la resolución de la infección. Parece que está producido por alteraciones en la regulación de algunas citocinas probablemente motivadas por la persistencia de antígenos de la bacteria<sup>12</sup>. Algunos estudios sugieren que la infección por *C. burnetii* podría suponer un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular cerebral o isquemia miocárdica.

La fiebre Q en embarazadas puede inducir partos prematuros y en el 40% de los casos se producen abortos o muerte neonatal<sup>13</sup>.

TABLA 1

### Manifestaciones clínicas de la fiebre Q

Agudas	
Comunes	
	Síndrome gripal
	Neumonía
	Hepatitis
Raras	
Neurológicas	
	Meningitis, meningoencefalitis, cerebelitis, mielitis
	Neuritis óptica, mononeuritis múltiple
	Síndrome de Guillain-Barré
	Polirradiculopatía, neuropatía periférica
	Alteraciones extrapiramidales
Cardíacas	
	Bloqueos aurículo-ventriculares
	Miocarditis
	Pericarditis
Gastrointestinal	
	Colecistitis acalculosa, pancreatitis, gastroenteritis
Cutánea	
	Exantema, púrpura, eritema nodoso
Renal	
	Glomerulonefritis
Endocrinológicas	
	Tiroiditis
	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
Hematológicas	
	Hemofagocitosis
	Síndrome urémico hemolítico
Otras	
	Rabdomiolisis, linfadenopatía, síndrome de distrés respiratorio grave
Crónicas	
Común	
	Endocarditis
Raras	
	Infección vascular
	Osteomielitis
	Hepatitis granulomatosas
	Infección pulmonar crónica
Otras condiciones relacionadas	
	Síndrome de fatiga crónica
	Enfermedades cardiovasculares
	Abortos espontáneos/prematuridad

## Diagnóstico

Los síntomas y hallazgos de laboratorio en los pacientes con fiebre Q son muy inespecíficos. Por otro lado, los antecedentes epidemiológicos de los pacientes pueden ser anodinos. En este contexto es importante que el médico establezca un alto índice de sospecha de esta enfermedad. Para su confirmación se dispone de varios métodos, pero sin duda el de mayor utilidad en la actualidad es la serología<sup>2</sup>.

*Coxiella burnetii* puede detectarse en preparaciones histológicas utilizando la tinción de Giemsa u otras como la de Giménez, la de Machiavello o la de Koster modificada. Sin embargo, en la infección aguda son de escasa utilidad. La

detección de *granulomas en rosquilla*, que se caracterizan por una vacuola lipídica central rodeada por un anillo de fibrina, es característica de la hepatitis por fiebre Q pero no patognomónica, pues estos pueden observarse en la enfermedad de Hodgkin o en casos de mononucleosis infecciosa.

La bacteria se puede cultivar en diversas líneas celulares, pero esta técnica se reserva solo para algunos laboratorios de referencia por la gran dificultad técnica que supone y porque la elevada contagiosidad del microorganismo obliga a disponer de instalaciones de seguridad biológica de alto nivel (BL3).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otros métodos de biología molecular han mostrado una utilidad limitada hasta ahora, pero pueden contribuir al diagnóstico en casos de infección crónica si se realiza sobre el tejido afectado.

*La serología es el método más simple y seguro para el diagnóstico de la infección por C. burnetii por lo que se considera en el momento actual como el procedimiento de elección.* Su mayor limitación es que en los casos de infección aguda los niveles de anticuerpos no se vuelven detectables en algunos casos hasta la 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> semana. El método serológico de referencia es la inmunofluorescencia (IF), aunque también se utilizan técnicas de fijación del complemento (menos específico y sensible) o de enzoinmunoanálisis (EIA). En la fase aguda se elevan los anticuerpos frente a los antígenos de fase II. Se requiere para considerar una prueba como positiva que los anticuerpos aumenten cuatro veces en dos determinaciones consecutivas, aunque títulos aislados obtenidos mediante IF de IgM >1:50 y de IgG >1:200 han mostrado una especificidad del 100%. Existen notables variaciones entre diferentes laboratorios en cuanto a los niveles de anticuerpos considerados como significativos. Tras una infección aguda los niveles de anticuerpos IgG descienden por debajo de 1:200, pero habitualmente persisten de por vida.

En el caso de la fiebre Q crónica se desarrollan títulos de anticuerpos tipo IgG frente a los antígenos de fase I >1:800. Generalmente en estas circunstancias los anticuerpos IgM anti fase I han desaparecido y los IgG suelen descender<sup>1-5</sup>.

## Tratamiento

### Enfermedad aguda

El tratamiento debe iniciarse de manera precoz, pues no se ha comprobado que el inicio a partir del tercer día desde el comienzo de la clínica modifique la evolución. El tratamiento de elección es la doxiciclina en dosis de 100 mg cada 12 horas durante 14 días. Como alternativa se pueden utilizar fluorquinolonas o algunos de los nuevos macrólidos. En niños pequeños o en las mujeres embarazadas, cotrimoxazol puede ser una alternativa válida<sup>14</sup>.

En los pacientes con fiebre Q aguda se debe realizar una exploración ecocardiográfica, puesto que la presencia incluso de lesiones valvulares menores supone un alto riesgo para el desarrollo de endocarditis, y en este caso se debe realizar un tratamiento prolongado durante un año. En esta situación es

aconsejable la adición de hidroxycloquina para reducir las recidivas. Es necesario un seguimiento serológico cada 3-4 meses durante el siguiente año para detectar posibles elevaciones de anticuerpos frente a antígenos de fase I que marcarían la evolución a la cronicidad.

### Enfermedad crónica

Para el tratamiento de la endocarditis se recomienda una combinación de doxiciclina e hidroxycloquina (200 mg cada 8 horas), puesto que la doxiciclina sola raramente es capaz de conseguir la curación definitiva. Como alternativa se pueden utilizar fluorquinolonas en lugar de hidroxycloquina, aunque se aconseja en este caso prolongar el tratamiento. La duración óptima del tratamiento se desconoce, pero con la combinación doxiciclina/hidroxycloquina la duración mínima es de 18 meses. Para la combinación de doxiciclina/fluorquinolona se aconseja prolongarlo durante 3 años. Otros regímenes alternativos incluyen doxiciclina/cotrimoxazol o doxiciclina/rifampicina, aunque su eficacia no está enteramente contrastada. Se aconseja realizar un seguimiento serológico de todos los pacientes con el objetivo de comprobar que los anticuerpos IgG anti fase I disminuyen por debajo de títulos 1:200. Una vez finalizado el tratamiento antibiótico se aconseja realizar controles serológicos al menos en los 2 años siguientes<sup>1,3-5,10</sup>. En algunos casos con recidivas repetidas y sin alternativas terapéuticas es precisa la cirugía valvular sustitutiva para intentar eliminar la infección.

## Infecciones por rickettsias

### Introducción

Las rickettsias son bacterias de crecimiento estrictamente intracelular que se transmiten a través de vectores artrópodos a diferentes mamíferos que actúan como reservorios entre los que nos encontramos los seres humanos. Estas bacterias pueden encontrarse en cualquier parte del mundo y su patogenia es similar.

Producen cuadros clínicos de gravedad variable, pero suelen incluir la tríada de fiebre, cefalea y erupción cutánea: el interés por estas especies ha aumentado en los últimos años, pues algunas de sus características epidemiológicas, su alta infectividad y la elevada mortalidad que producen algunas de ellas pueden hacer que se conviertan en las armas biológicas ideales<sup>15,16</sup>.

### Aspectos microbiológicos y patogénicos

*Rickettsiae* son bacterias gramnegativas pequeñas y pleomórficas que se comportan como parásitos intracelulares obligados, y no pueden sobrevivir fuera del vector o del reservorio durante períodos prolongados. El cultivo se realiza en líneas celulares o en animales de experimentación. En los últimos

TABLA 2

## Especies de rickettsia que producen patología en los seres humanos

Enfermedad	Rickettsia	Distribución
<b>Fiebres manchadas</b>		
Fiebre de las Montañas Rocosas	<i>R. rickettsii</i>	América
Tifus de Queensland	<i>R. australis</i>	Australia
Viruela por rickettsias	<i>R. akari</i>	África, EE. UU., Rusia
TIBOLA/DEBONEL	<i>R. eslovaca</i>	Francia, España, Centroeuropa
Fiebre botonosa	<i>R. conorii</i>	Mediterráneo, India, Europa
Tifus del norte de Asia	<i>R. sibirica</i>	Liberia, Mongolia
<b>Fiebres tíficas</b>		
Tifus murino	<i>R. typhi</i>	
	<i>R. felis</i>	Universal
Tifus epidémico	<i>R. prowazekii</i>	África, Asia, Sudamérica
Tifus de los matorrales	<i>O. tsutsugamushi</i>	Sudeste Asiático, Pacífico

años se ha ampliado enormemente el número de especies dentro del género, motivado por el desarrollo de técnicas de análisis de ácidos nucleicos. Se clasifican en tres grupos: el de *R. bellii*; el de las fiebres manchadas y el de las fiebres tíficas (tabla 2).

Todas las rickettsias poseen una pared celular con peptidoglucano y lipopolisacárido, aunque existen dificultades para su tinción con método de Gram. Su genoma es de los más pequeños entre las bacterias, y está altamente conservado entre las diferentes especies. Poseen en la membrana externa proteínas transportadoras que les permiten el paso al interior celular.

Cuando se produce la infección y la rickettsia penetra en el organismo, rápidamente alcanza el torrente sanguíneo. Allí se puede unir a la célula endotelial gracias al receptor celular (prot Ku70) y se producen cambios en la conformación de la membrana que facilitan la fagocitosis de la bacteria. Esta, a través de su fosfolipasa D y hemolisina C, rompe la membrana fagosómica y escapa libre al citosol (en ocasiones alcanza el núcleo celular). Dentro del citosol se produce la multiplicación celular y, a través de un mecanismo de expulsión activo causado por la propia bacteria, se produce su inoculación directa en las células contiguas a la infectada. Algunas rickettsias escapan al torrente sanguíneo y son capaces de infectar a distancia nuevas células endoteliales, en las cuales se reproduce el ciclo descrito. Además, las rickettsias inducen la activación de algunos factores de transcripción, como el factor nuclear kappa beta (NF  $\kappa$ B), que van a inhibir la apoptosis de estas células y a favorecer la producción de algunas proteínas celulares. Todo ello ocasiona la aparición de múltiples focos de vasculitis y un estado procoagulante endovascular. En el control de la infección participan diversos mecanismos: los anticuerpos dirigidos frente a las proteínas transportadoras de la membrana protegen a otras células de ser infectadas pero no desempeñan un papel significativo durante el episodio agudo; las células *natural killer* (NK) inhiben la proliferación de las rickettsias y activan su eliminación intracelular mediante la síntesis de IFN- $\gamma$ ; la inmunidad celular y especialmente las poblaciones de células CD8+ son necesarias para la eliminación de la infección mediante la destrucción de las células infectadas<sup>15-17</sup>.

## Epidemiología

Las rickettsias pueden utilizar como vectores diferentes garrapatas pero también pulgas y piojos. En general, dentro de los vectores se comportan como parásitos comensales, conviviendo con el artrópodo excepto en el caso de *R. prowazekii* y el piojo humano que muere semanas después de ser infectado por una obstrucción de su tubo digestivo. La mayoría de las rickettsias se transmiten por vía transovárica a la progenie. Este hecho es importante, pues dado que el período de bacteriemia en los reservorios es muy corto y que muchas garrapatas sólo se alimentan una vez en su etapa adulta, de otra manera sería muy difícil que se completase el ciclo vital. Las garrapatas infectadas son capaces de transmitir la infección mientras se están alimentando a través de la misma picadura, de la hemolinfa por aplastamiento del vector o por contaminación de alguna solución de continuidad en la piel con las heces infectadas del artrópodo. *R. prowazekii* no se transmite a la progenie del piojo y generalmente la transmisión se produce porque el piojo defeca en el momento de picar. Esta picadura produce prurito y rascado de la zona, lo cual puede crear una puerta de entrada por donde *R. prowazekii* alcance la circulación.

La extensión de cada especie de rickettsia es superponible a las de sus vectores, y suele tener una limitación geográfica más o menos extensa. Este no es el caso de *R. typhi* (tifus murino) ni de *R. prowazekii* cuyo hospedador natural es el hombre y su incidencia va en paralelo con el deterioro de las condiciones sanitarias, sobre todo en situaciones de guerra o desastres naturales<sup>16-19</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Vamos a centrarnos en la descripción de la fiebre botonosa, dentro del grupo de las fiebres manchadas, y del tifus murino, dentro de las fiebres tíficas, puesto que son problemas que podemos encontrar en nuestro entorno geográfico.

## Fiebre botonosa

**Epidemiología.** La fiebre botonosa fue descrita por primera vez hace 100 años en el norte de África. Es una enfermedad causada por *R. conorii* y transmitida por la garrapata del perro *Rhipicephalus sanguineus*, aunque fuera del área mediterránea pueden actuar como vectores otros artrópodos. Dentro de la especie *R. conorii* se han descrito otras subespecies (*R. conorii conorii*, *R. conorii caspia*, *R. conorii indica*, *R. conorii israeliensis*) que pudieran mostrar un comportamiento diferente. En general, la garrapata del perro es muy específica de esta especie, y es raro que se alimente de los seres humanos, excepto cuando no encuentra otra posibilidad. La fiebre botonosa suele aparecer durante el verano, que es cuando los vectores se muestran más activos. Se han detectado casos en todos los países del área mediterránea; fuera de este ámbito se han comunicado casos en el norte y centro de Europa y más recientemente en áreas de Sudáfrica. La incidencia de esta enfermedad ha ido variando con el tiempo, pero desde hace unos

30 años se ha observado una tendencia al aumento de su incidencia que ha sido atribuida a cambios climáticos (menos frío en invierno y menos precipitaciones). Este aumento ha sido especialmente llamativo en áreas urbanas<sup>19</sup>.

**Clínica.** Las manifestaciones clínicas aparecen aproximadamente 10 días después de la picadura de la garrapata (5-20 días), aunque en muchos casos no puede determinarse el momento en que esta se ha producido, puesto que la picadura no es dolorosa y el tamaño de la garrapata cuando inicia su alimentación es muy pequeño (a veces en pacientes con síntomas aún puede observarse el parásito en el lugar de la picadura). En el 75% de los casos se produce una lesión ulcerada de bordes ligeramente elevados con un fondo negruzco que se rodea de un área eritematosa. Esta lesión se denomina clásicamente mancha negra o *tache noire* y suele ser única. A veces se observan lesiones múltiples que podrían estar causadas por otras especies de rickettsias parecidas. En niños es frecuente que la lesión inicial aparezca en el cuero cabelludo. *El desarrollo del cuadro clínico suele ser brusco, con aparición de fiebre elevada, cefalea holocraneal, artralgias de predominio en las piernas y un deterioro marcado del estado general. A partir del segundo día aparece característicamente una erupción eritematosa papulosa o maculopapulosa (de ahí el nombre de fiebre botonosa) que se extiende rápidamente sin respetar las palmas de las manos o las plantas de los pies.* En una tercera parte de los pacientes se detectan síntomas digestivos importantes (náuseas, dolor abdominal y diarrea) y es frecuente la aparición de hepatomegalia pero sin que se produzca una hepatitis franca. Se ha propuesto un sistema de puntuación para el diagnóstico de la fiebre botonosa atendiendo a criterios clínicos, analíticos y serológicos (tabla 3). La fiebre botonosa se había considerado como una infección benigna con una mortalidad prácticamente nula. En los últimos años se ha observado que la mortalidad se sitúa en torno al 2%, y esta es aún mayor en sujetos de edad avanzada, alcohólicos, inmunodeprimidos o con déficit de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa (G6PD). El retraso de la administración de antibioterapia adecuada constituye también un factor de riesgo de mala evolución<sup>17,19,20</sup>. Se ha observado en algunas zonas geográficas la agrupación de casos graves (con tasas de mortalidad de hasta el 32%) sin que se conozca la razón.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se realiza mediante serología, detección directa, cultivo o técnicas de biología molecular. Las técnicas más utilizadas son las serológicas que por su sencillez están al alcance de cualquier laboratorio de microbiología. Pueden darse reacciones cruzadas (sobre todo cuando los títulos son bajos) con otras especies de rickettsias. La técnica más extendida es la IF indirecta. Se consideran como significativos aumentos en la titulación (x 4) en dos muestras obtenidas con un intervalo de 2 semanas, niveles de IgG >1:80 y niveles de IgM >1:64. El cultivo se reserva para laboratorios de referencia y se lleva a cabo en líneas celulares. Para acelerar su positividad se utiliza la técnica de centrifugación con *shell vial* y sobre el cultivo se detectan las bacterias mediante tinciones específicas o PCR. La tinción de los tejidos infectados mediante el método de Jiménez pone de manifiesto con frecuencia a las rickettsias, pero no distingue entre ellas y a veces las confunde con otras bacterias<sup>17,21</sup>.

TABLA 3

**Sistema de puntuación propuesto para el diagnóstico de la fiebre botonosa**

Criterio	Puntuación
<b>Criterios epidemiológicos</b>	
Estancia en área endémica	2
Aparición desde mayo a octubre	2
Contacto con garrapatas de perro	2
<b>Criterios clínicos</b>	
Fiebre > 39° C	5
Mancha negra	5
Erupción maculopapular	5
Los dos últimos criterios	3
Los 3 criterios clínicos	5
<b>Hallazgos de laboratorio</b>	
Plaquetas < 150.000/ $\mu$ l	1
GOT o GPT > 50 UI/l	1
<b>Criterios bacteriológicos</b>	
Hemocultivo positivo	25
Detección de <i>R. conorii</i> en biopsia de piel	25
<b>Criterios serológicos</b>	
Muestra única con IgG > 1:128	5
Muestra única con IgG > 1:128 + IgM > 1:64	10
Multiplicación x 4 en dos sueros obtenidos con 2 semanas de diferencia	20

El diagnóstico se realiza con una puntuación de 25 o más.

**Tratamiento.** Es muy importante el inicio precoz de un tratamiento antibiótico adecuado para evitar la aparición de complicaciones y disminuir la mortalidad. *R. conorii* es universalmente sensible a doxiciclina, recomendándose, en ausencia de complicaciones, pautas cortas de 200 mg cada 12 horas durante un solo día. En sujetos con cuadros graves se debe considerar la vía intravenosa y mantener el tratamiento antibiótico hasta dos días después de haber desaparecido la fiebre. Como alternativas pueden utilizarse cloramfenicol o fluorquinolonas durante 7-10 días. En niños pequeños o en mujeres embarazadas puede utilizarse con seguridad azitromicina en dosis de 500 mg al día durante 3-5 días. Cotrimoxazol debe evitarse porque no sólo no es útil sino que su uso podría empeorar el pronóstico<sup>17</sup>.

### Infecciones por otras rickettsias del grupo de las fiebres manchadas

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas es una enfermedad potencialmente letal causada por *R. rickettsii*. Las características microbiológicas, patogénicas y el ciclo vital son similares a los de otras especies de rickettsias. Se puede detectar a lo largo de toda América, pero es especialmente frecuente en algunos estados del centro de los EE. UU. Diversas garrapatas (*Dermocentor variabilis*, *D. andersoni*, *R. sanguineus*) pueden servir a la vez como vectores y como reservorios para *R. rickettsii*. Habitualmente la infección se adquiere por inoculación, pero también puede transmitirse por fluidos contaminados o a través de transfusiones. El período

de incubación es de aproximadamente 1 semana (2-14 días). Inicialmente los síntomas (fiebre, postración, artromialgias) son inespecíficos. Entre el segundo y quinto día aparece una erupción maculosa en los tobillos y las muñecas que se extienden a las palmas y las plantas y luego de forma centrípeta. Las lesiones pueden adquirir un aspecto petequeal e incluso desarrollar necrosis. En un 10% de los pacientes las lesiones dérmicas están ausentes, lo que hace su diagnóstico muy difícil. Se puede observar compromiso ocular, del sistema nervioso central (SNC), pulmonar, miocárdico, fracaso renal o afectación musculoesquelética en un 15-25% de los casos. La mortalidad del cuadro ha disminuido de forma notable, pero aún sigue siendo significativa (5-10%). El diagnóstico precoz se basa en la existencia de antecedentes epidemiológicos y la sospecha clínica, puesto que la serología no se positiviza hasta pasados 7-10 días del inicio de los síntomas, y otros métodos diagnósticos no suelen estar a disposición de los clínicos. El tratamiento de elección es la doxiciclina en las dosis habituales incluso en los niños. En las mujeres embarazadas a pesar de los riesgos se recomienda la utilización de cloramfenicol<sup>22</sup>.

Se han descrito en Hungría, Francia, Eslovaquia y España casos de una nueva enfermedad denominada TIBOLA o DEBONEL causados por *R. slovaca*. Se transmite por *D. reticulatus* y *D. marginatus*. Consiste en la aparición de una escara necrótica, generalmente en el cuero cabelludo, rodeada por un halo claro y acompañada de adenopatías cervicales. No suele haber fiebre o exantema concomitantes. Sin embargo, con frecuencia se produce alopecia en el lugar de la mordedura y aparece posteriormente un cuadro de fatiga crónica.

Otros cuadros relacionados con rickettsias del grupo de las fiebres manchadas como la fiebre de Astrakhan (*R. conorii caspia*) o la viruela rickettsiósica (*R. akari*) no se han detectado en nuestro entorno. Por otro lado, se han descubierto un gran número de rickettsias (algunas de ellas en nuestro país) que no parecen comportarse como patógenas en los seres humanos<sup>20,23</sup>.

## Tifus murino

Está causado por *R. typhi* que pertenece al grupo de las que producen fiebres tíficas. Recientemente se ha descrito otra rickettsia (*R. felis*) que comparte características con ella. El tifus murino ocurre en todo el mundo, pero es especialmente prevalente en las regiones tropicales y subtropicales, donde se distribuye con más frecuencia su reservorio natural y su vector. En España se han descrito casos en Andalucía, Canarias y Murcia. La seroprevalencia en nuestro país está en torno al 5%.

La enfermedad se transmite a través de la picadura de la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis*, siendo en este caso su reservorio natural las especies de ratas *Rattus rattus* y *R. norvegicus*. En algunas áreas (sur de EE. UU.) se ha comprobado que el principal vector es la pulga del gato *Ctenocephalides felis* y que pequeños mamíferos pueden actuar como reservorios. El reconocimiento de este nuevo vector es importante, pues muestra una gran avidez por picar a los seres humanos y su hábitat es muy cercano al nuestro. La pulga

se infecta cuando pica a una rata infectada, y a partir de ahí sus células intestinales son las que se ven más afectadas, aunque la pulga puede transmitir la infección a su descendencia. La transmisión a los seres humanos se produce por contaminación de la zona de la picadura o de las zonas erosionadas por el rascado en contacto con las heces del parásito infectado. La mayoría de los casos ocurren durante el verano, pero no es frecuente que se recuerde el antecedente de la picadura. El período de incubación es de 1-2 semanas. Posteriormente y de forma abrupta aparece un cuadro de fiebre elevada (95-100%), acompañada de escalofrío (45-90%), cefalea intensa (45-90%), mialgias (35%) y náuseas (30%). Posteriormente se pueden desarrollar síntomas neurológicos (45%) como confusión, estupor, convulsiones e incluso datos de focalidad como la ataxia. También puede aparecer tos, que en general no es productiva, en un tercio de los casos. La erupción cutánea al inicio del cuadro es rara (18%), aunque en los siguientes 3-5 días aparece hasta en un 80% de los pacientes. En general, es eritematosa macular o maculopapular, apareciendo petequias solo en el 10% de los casos. A menudo existe predominio troncular (90%) pero en los primeros días puede distribuirse igualmente por las extremidades. Suele respetar las palmas y las plantas y dura aproximadamente 4 días. En general, el curso clínico casi siempre es benigno, especialmente en los niños, aunque ocurren casos graves y algunos pacientes fallecen (45% de los que precisan ingreso; 0,5-1% del total) generalmente si existe compromiso del SNC, insuficiencia renal o respiratoria. La duración del cuadro es de aproximadamente 2 semanas, pero con el tratamiento antibiótico se reduce a 2-3 días. El diagnóstico se basa en un alto índice clínico de sospecha, y hoy en día la técnica confirmatoria más utilizada es la serología mediante IF indirecta que aúna sencillez y elevadas sensibilidad y especificidad. Su inconveniente mayor radica en que tarda en positivizarse desde el inicio del cuadro clínico. La clásica reacción de Weil-Felix no se utiliza en la actualidad. El tratamiento de elección es la doxiciclina en dosis de 100 mg cada 12 horas durante 7-10 días. Como alternativas pueden utilizarse fluorquinolonas, algunos macrólidos o cloranfenicol<sup>17,24</sup>.

## Otras infecciones por rickettsias del grupo de las fiebres tíficas

El tifus epidémico está causado por *R. prowazekii* y se dice que ha causado más muertes que todas las guerras juntas. El único reservorio significativo es el hombre, y se transmite por el piojo del cuerpo. El piojo no transmite la infección a su descendencia y además sucumbe en 2-3 semanas a la infección por *R. prowazekii*; estos hechos confieren el carácter epidémico a la infección, que generalmente ocurre en situaciones de compromiso sociosanitario. Las personas infectadas pueden mantener permanentemente una población de rickettsias que en condiciones de inmunosupresión pueden volver a multiplicarse y producir cuadros parecidos pero más benignos (enfermedad de Brill-Zinsser). La clínica es parecida a la de otras rickettsiosis y su gravedad es variable, pudiendo llegar al 40% en ausencia de tratamiento en pacientes

debilitados. El tratamiento como en otras rickettsiosis se basa en el inicio temprano de doxiciclina<sup>25</sup>.

La fiebre de las malezas aparece en el Sureste Asiático y está causada por *Orientia tsutsugamushi*. El cuadro clínico que produce es parecido al tifus murino y su tratamiento es similar<sup>17</sup>.

## Bibliografía

● Importante ● Muy importante

✓ Metaanálisis      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. ●● Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006;367:679-88.
2. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:518-53.
3. ● Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:219-26.
4. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q fever. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:505-14.
4. ● Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martínez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:574-9.
6. Parra Ruiz J, Peña Monje A, Tomás Jiménez C, Parejo Sánchez MI, Vinuesa García D, Muñoz Medina L, et al. Clinical spectrum of fever of intermediate duration in the south of Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:993-5.
7. Roca B. Fiebre Q. *An Med Interna*. 2007;24:558-60.
8. Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(2):137-42.
9. Fournier P, Etienne J, Harle J, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever. Report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1440-6.
10. ● Gami AS, Antonios VS, Thompson RL, Chaliki HP, Ammash NM. Q fever endocarditis in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:253-7.
11. Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:635-40.
12. Marmion BP, Sukocheva O, Storm PA, Lockhart M, Turra M, Kok T, et al. Q fever: persistence of antigenic non-viable cell residues of *Coxiella burnetii* in the host-implications for post Q fever infection fatigue syndrome and other chronic sequelae. *Q J Med*. 2009;102:673-84.
13. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med*. 2002. 25;162:701-4.
14. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2007 1;45:548-55.
15. ● Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis*. 2007;45:S39-44.
16. Bechah Y, Capo C, Mege JL, Raoult D. Rickettsial diseases: from Rickettsia-arthropod relationships to pathophysiology and animal models. *Future Microbiol*. 2008;3:223-36.
17. ●● Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por Rickettsia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:163-72.
18. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:694-719.
19. Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007; 49:2-12.
20. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18: 719-56.
21. ● Blanco JR, Jado I, Marín M, Sanfeliu I, Portillo A, Anda P, et al. Microbiological diagnosis of emerging bacterial pathogens: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, and *Tropheryma whippelii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:573-80.
22. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:724-32.
23. Jensenius M, Fournier PE, Kelly P, Myrvang B, Raoult D. African tick bite fever. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:557-64.
24. Civen R, Ngo V. Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis*. 2008;46:913-8.
25. Bechah Y, Capo C, Mege JL, Raoult D. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:417-26.

### Páginas web

[www.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-5/rickettsial-and-related-infections.aspx](http://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-5/rickettsial-and-related-infections.aspx)  
[www.euro.who.int/document/E82481.pdf](http://www.euro.who.int/document/E82481.pdf)  
[www.nhs.uk/conditions/Q-Fever/Pages/Introduction.aspx](http://www.nhs.uk/conditions/Q-Fever/Pages/Introduction.aspx)