

## Fallo multiorgánico secundario a *Rickettsia conorii*

S Olagorta García,\* ME Esteban Ciriano,† S Juan Belloc,‡ J Javier García Irure§

### RESUMEN

Las *Rickettsias* son microorganismos que comparten características tanto de bacterias como de virus. Habitualmente, viven en insectos como ácaros, garrapatas, pulgas o piojos. El contagio humano se produce por la picadura de estos insectos que actúan como reservorio. Las *Rickettsias* pueden dar lugar a diversas enfermedades infecciosas. El caso clínico presentado corresponde a una enfermedad infecciosa (fiebre botonosa mediterránea), causada por *Rickettsia conorii* y transmitida por la garrapata del perro. Habitualmente tiene un curso benigno, aunque 10-20% de los casos puede presentar un curso grave con fallo multiorgánico severo.

**Palabras claves:** *Rickettsia*, *Rickettsia conorii*, fiebre botonosa mediterránea.

### INTRODUCCIÓN

La fiebre botonosa mediterránea (FBM) es una enfermedad infecciosa aguda que se circunscribe geográficamente a la cuenca mediterránea, considerándose una enfermedad endémica; sin embargo, en los últimos años se han descrito casos esporádicos en áreas geográficas no endémicas.<sup>1</sup> Es provocada por la bacteria cocobacilo gramnegativo *Rickettsia conorii* y transmitida al hombre por la picadura de la garrapata (vector) del perro (reservorio) (*Rhipicephalus sanguineus*). Es típica del ámbito rural y de los meses estivales, relacionándose con altas tempera-

### SUMMARY

The *Rickettsias* are microorganisms that share characteristics of both bacteria and virus. They usually live in insects as mites, ticks, fleas or lice. Human infection is caused by the bite of these insects that act as a reservoir. The *Rickettsias* may give rise to various infectious diseases. The case presented corresponds to an infectious disease (mediterranean spotted fever), caused by *Rickettsia conorii* and transmitted by the dog tick. It usually has a benign course, although in 10-20% of cases there may be a serious course with severe multiorganic failure.

**Key words:** *Rickettsia*, *Rickettsia conorii*, Mediterranean spotted fever.

turas y bajo nivel de precipitaciones. La enfermedad no se transmite directamente de persona a persona.

El mecanismo patogénico de la rickettsiosis es la presencia de vasculitis.<sup>2,3</sup> Tras la inoculación cutánea, se produce una invasión del endotelio vascular originando una vasculitis de pequeño vaso. Las *Rickettsias* viven y se multiplican en las células que revisten los vasos sanguíneos. Esta vasculitis tiene una distribución focal y las zonas afectadas se conocen como nódulos de Fraenkel. La piel es el tejido más afectado.

La clínica es característica. Tras un periodo de incubación asintomática de una o dos semanas

\* Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico Especialista en Anestesiología, Reanimación y Cuidados Críticos.

† Médico especialista en Anestesiología, Reanimación y Cuidados Críticos.

‡ Médico Especialista en Pediatría.

§ Médico Especialista en Microbiología Clínica y Parasitología.

Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra, España.

Fecha de recepción: 30 de marzo 2012

Fecha de aceptación: 11 de mayo 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>



**Figura 1.** Exantema maculopapular ascendente.



**Figura 2.** Exantema maculopapular.

después de la picadura de una garrapata aparece de forma brusca fiebre alta resistente a los antitérmicos, tos seca, artralgias, mialgias, malestar general, hepatoesplenomegalia, cefalea y fotofobia. Cuanto menor sea el periodo de incubación, más importantes serán estos síntomas.<sup>4</sup>

Al cabo de 4-5 días, el cuadro clínico se complica con la presencia de un exantema maculopapular pruriginoso sobre las muñecas, los tobillos, las palmas, las plantas de los pies y los antebrazos que se extienden hacia el cuello, el rostro, las axilas, las nalgas y el tronco con pigmentación residual (*Figuras 1 y 2*). En un porcentaje pequeño de casos, se puede observar una escara (mancha negra, *tache noire*) en el lugar de la picadura de la garrapata (*Figura 3*). Son indoloras y pueden ser múltiples; las localizaciones más habituales de la típica mancha



**Figura 3.** Mancha negra.

negra son en el cuero cabelludo, tronco, axila y paellón retroauricular.<sup>5</sup>

Algunos pacientes presentan conjuntivitis bilateral hemorrágica. Cuando la conjuntivitis es unilateral y acompañada de adenopatías regionales se cree que la mucosa conjuntival es la puerta de entrada de la infección.

El diagnóstico se basa en tres criterios fundamentales:

1. *Criterio epidemiológico*: vida en medio rural, contacto con algún perro parasitado, incidencia estacional (julio a septiembre), zonas endémicas y varón joven. Excepcionalmente, la *R. conorii* puede transmitirse a través de las mucosas por vía aérea o por inoculación accidental.
2. *Criterio clínico*: Tríada clásica (fiebre, exantema y mancha negra).
3. *Criterio serológico*: Permite un diagnóstico más sensible, específico y rápido.

Los exámenes complementarios son inespecíficos; se puede observar: elevación ligera de transaminasas, LDH, proteína C reactiva y VSG. Otras posibles alteraciones son: hiponatremia, insuficiencia renal-prerrenal, proteinuria, anemia normocítica, plaquetopenia, leucocitosis o leucopenia, así como casos de coagulación intravascular diseminada.<sup>6</sup>

En las regiones endémicas, la presencia de un cuadro clínico típico se considera suficiente para establecer un diagnóstico de presunción y poder aplicar el tratamiento oportuno.<sup>7</sup>

En el diagnóstico precoz es fundamental, el conocimiento de la *epidemiología* y la *clínica*, porque la serología diagnóstica da resultados tardíos. Las pruebas serológicas utilizadas se positivizan a las

2-3 semanas del inicio de la clínica.<sup>8</sup> La prueba más específica es la inmunofluorescencia indirecta al identificar anticuerpos IgM específicos, considerándose positivos los títulos iguales o superiores a 1/40 y la seroconversión (cuatro veces el título inicial).

Recientemente se han desarrollado técnicas de amplificación de PCR para el diagnóstico diferencial de distintas especies de *Rickettsias*. Estos procedimientos aún no están ampliamente disponibles, pero en el futuro se emplearán cada vez más.<sup>9</sup> El cultivo de *R. conorii* es complicado y requiere el empleo de técnicas especiales no disponibles en la mayoría de laboratorios.

El tratamiento precoz acorta el periodo sintomático y previene las complicaciones graves. El tratamiento de elección es empírico con doxiciclina oral (tetraciclinas) 100 mg/12 horas durante 7 días, aunque también es posible tratamientos cortos de un solo día, 200 mg/12 horas. En pacientes alérgicos se utiliza ciprofloxacino o cloranfenicol. En situaciones graves, la administración se realiza vía endovenosa asociando corticoides y medidas de sostén.<sup>10</sup> El tratamiento se mantendrá entre uno y seis días después de que haya desaparecido la fiebre.

#### CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. Reside en zona rural en contacto habitual con animales.

Acude a Urgencias por un cuadro pseudogripal (febrícula, artromialgias,cefalea, odinofagia y adenopatías axilares bilaterales) de diez días de evolución en tratamiento con cefalosporinas y antitérmiticos.

En el momento de ingreso, se objetiva mal estado general con fiebre alta, signos de deshidratación, somnolencia, ictericia, hiperemia conjuntival y faríngea, así como hepatoesplenomegalia de 3 cm.

A las 24 horas del ingreso, la paciente presentó una crisis convulsiva tónico-clónica con pérdida brusca de conciencia, disnea, hipotensión (70/40 mmHg) y fibrilación auricular con respuesta ventricular a 160 lat/min. En la exploración física se objetivó una erupción cutánea maculopapulosa y eritematosa generalizada sin respetar palmas ni plantas (*Figuras 1 y 2*).

Ante el progresivo deterioro hemodinámico de la paciente se le trasladó a la Unidad de Reanimación, donde se procedió a intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica con el diagnóstico de sepsis de origen no filiado (sospecha de leptospirosis, síndrome de Weil). Se inició tratamiento con ceftriaxona y metronidazol.

Los estudios de laboratorio demostraron franca acidosis metabólica, urea de 85 mg/dL, creatinina 1.8 mg/dL, CK 400, GOT 487, GPT 322 y leucocitosis (neutrofílos 82%). Los estudios de imagen Rx tórax y TAC craneal fueron normales. Se realizó una punción lumbar con los siguientes resultados: glucemia > 50%, leucocitos 32 y aumento de proteínas con líquido claro.

En las 72 horas posteriores, el estado de la paciente empeoró progresivamente con signos incipientes de CID y fracaso multiorgánico que precisó soporte inotrópico con noradrenalina y dopamina. La antibióticoterapia se modificó administrándose imipenem, cefotaxima y doxiciclina vía intravenosa.

Tras 10 días de tratamiento, la paciente evolucionó favorablemente. Se retiró paulatinamente el soporte inotrópico, así como la ventilación mecánica, pudiéndose extubar a la paciente sin incidencias. Se trasladó a planta, donde posteriormente se confirmó el diagnóstico de fiebre botonosa mediterránea (resultados serológicos positivos para *R. Conorii*: IgM 1/160).

#### DISCUSIÓN

Las *Rickettsias* representan una causa de enfermedad y muerte a nivel mundial. No han sido erradicadas en ningún lugar del mundo al persistir focos endémicos y epidémicos. Si bien es una entidad con delimitación geográfica, en la actualidad en algunas regiones surgen como enfermedades emergentes debido al aumento de viajes a zonas endémicas (ecoturismo).

La *Rickettsia conorii* es endémica en los países de la cuenca mediterránea, pero también se presenta en diversos países de Europa central y en amplias regiones de Asia, África y América donde se le conoce con otras denominaciones.<sup>11</sup>

El aumento de los focos epidémicos se relaciona con el aumento de vectores como la garrapata del perro, *Rhipicephalus sanguineus*, debido a cambios climáticos (aumento de temperaturas y disminución de lluvias), alteraciones en el ecosistema, así como a la existencia de vectores secundarios.<sup>12</sup> También se asocia a malas condiciones higiénicas, al habitamiento y a la pobreza.

En el año 1990, se dieron a conocer los tres primeros casos de rickettsiosis por *R. conorii* en Uruguay. Estudios recientes confirman que la especie *Rhipicephalus sanguineus*, principal transmisor de la fiebre botonosa en Europa, es el parásito habitual de perros en zonas urbanas de Uruguay.<sup>13</sup> Tam-

bién se han identificado casos en Argentina, Brasil y Ecuador. En un estudio realizado por Anderson y colaboradores se menciona la introducción en Estados Unidos de una garrapata hembra en un paciente con fiebre botonosa procedente de Kenia, planteando la posibilidad del establecimiento de una colonia en este país.<sup>14</sup> La actual revisión bibliográfica registra pocos casos autóctonos de esta enfermedad en toda la región americana, pero se ha de tener en cuenta que las formas asintomáticas son probablemente más frecuentes que las formas sintomáticas.

La rickettsiosis por *R. conorii*, conocida como fiebre botonosa mediterránea, suele tener un curso clínico benigno, pero un pequeño porcentaje de los casos (2-3%) presenta un curso grave con afección visceral importante, dando lugar a insuficiencia renal, coagulación vascular diseminada con exantema purpúrico, alteración hepática grave, infiltrados pulmonares y alteraciones de la conciencia.

Las *Rickettsias* proliferan en el endotelio de pequeñas arterias, venas y capilares originando aumento de la permeabilidad vascular, formación de microtrombos, obstrucción vascular y microinfartos. Las lesiones pueden afectar a órganos diversos como el hígado, bazo, pulmón, riñón, miocardio, músculo meninges y encéfalo que pueden conducir a fallo multiorgánico severo con resultado de muerte. A esta forma de la enfermedad se denomina fiebre botonosa maligna.

Por lo tanto, debemos conocer las posibles complicaciones de esta entidad:

- A nivel del sistema nervioso central, es común la cefalea intensa asociada a fiebre, irritabilidad, insomnio y fotofobia. Las complicaciones neurológicas asociadas a la fiebre botonosa son poco frecuentes (10%). La meningoencefalitis es la forma más típica de complicación neurológica. Se ha descrito afección del VIII par craneal con sordera y vértigo. La vasculitis puede originar infartos y hemorragias intracraneales a cualquier nivel.<sup>15</sup>
- La clínica digestiva es muy frecuente (50%). Habitualmente cursa con náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso y hepatomegalia, pero también se han registrado casos de pancreatitis aguda necrotizante, así como hemorragia digestiva alta con mala evolución.
- Las manifestaciones respiratorias incluyen tos, neumonía y pleuritis. Secundario a la vasculitis, puede desarrollarse un síndrome de distrés respiratorio agudo, así como casos de hemorragia pulmonar masiva.<sup>16</sup>

- A nivel cardiovascular, se han descrito miocarditis, pericarditis, arritmias, tromboflebitis y shock cardiogénico.
- Las manifestaciones musculosqueléticas como artromialgias son frecuentes; sin embargo, la artritis es una complicación rara, predominando la monoartritis de extremidades inferiores.
- También se afecta el sistema inmune. Se produce una inmunosupresión leve e hipersensibilidad retardada. Se desconoce si es un efecto directo de la infección o una respuesta inmunomoduladora del huésped. Se ha descrito en la literatura, un caso de síndrome hemafagocítico asociado a un caso de fiebre botonosa mediterránea con clínica de fiebre alta, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, coagulopatía e hiperferritinemia.<sup>17</sup>
- Otras posibles complicaciones incluyen: insuficiencia renal, orquitis, uveítis y hemólisis.

Las complicaciones potencialmente letales, así como las secuelas permanentes se han asociado a un diagnóstico tardío de la enfermedad y al retraso en el inicio del tratamiento antibiótico beta-lactámico como tratamiento empírico. Se han descrito otros posibles factores de riesgo como: edad avanzada, alcoholismo, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y renal, afección hepática, déficit de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa, así como la subespecie *israelensis* de *R. conorii* y la persistencia de la garrapata en el punto de inoculación.<sup>18-20</sup>

El diagnóstico diferencial puede plantearse con enfermedades que cursen clínicamente de forma similar. El diagnóstico diferencial debe plantearse con otras enfermedades infecciosas víricas o bacterianas que clínicamente cursen con fiebre y exantema. Entre estas enfermedades destacan la infección meningocócica, enterovirus, sarampión, sífilis secundaria y vasculitis leucocitoclástica. Cuando no hay mancha negra, conviene considerar también otras rickettsiosis, como el tifus murino o endémico, producido por *Rickettsia typhi*.<sup>21</sup>

La profilaxis debe realizarse actuando sobre perros, roedores y garrapatas. Para prevenir la infección es fundamental la higiene en el hombre, así como un control exhaustivo de la presencia de garrapatas. Actualmente existe poca evidencia sobre la utilidad de la quimioprofilaxis.<sup>22</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clinical Microbiology Reviews* 1997;10:694-719.

2. Walter DH, Herrero JI, Ruiz BR, Bullón SA, Ramos HA. The pathology of fatal Mediterranean spotted fever. *Am J Clin Pathology* 1987;87:669-72.
3. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by *Rickettsia*. *Ann NY Acad Sci* 2003;990:1-11.
4. Largo PJ, Sánchez CA, Sepúlveda BMA. *Enfermedades por Rickettsias. Fiebre Q.* En: Álvarez-Mon Soto M, editor. *Enfermedades infecciosas*. Madrid: IDEPSA; 1998:210-215.
5. Rizzo M, Mansueto P, Di Lorenzo G, Morselli S, Mansueto S, Rini GB. *Rickettsia* disease: classical and modern aspects. *New Micro-Biol* 2004;27:87-103.
6. Anton E, Font B, Muñoz T, Sanfeliu I, Segura F. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:126-8.
7. Letaief A, Souissi J, Trabelsi H, Ghannem H, Jemni L. Evaluation of clinical diagnosis scores for Boutonneuse fever. *Ann NY Acad Sci* 2003;990:327-30.
8. Beati L, Teyssiere N, Raoult D. Kinetics of specific antibodies in Mediterranean spotted fever determined by Western blotting and microimmunofluorescence. *Acta Virol* 1992;36:62-66.
9. Fournier PE, Raoult D. Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses. *J Clin Microbiol* 2004;42:3428-34.
10. Font CB, Espejo AE, Muñoz ET. Fiebre botonosa mediterránea. Estudio de 246 casos. *Med Clin (Barc)* 1991;96:121-125.
11. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis* 2004;39:1493-9.
12. Seijo, A. *Enfermedades por Rickettsia*. En: Cacchione R, Durlach R, Larghi O, Martino P. *Temas de zoonosis III*. Argentina:Asociación Argentina de Zoonosis; 2006:22:200-08.
13. Venzal JM, Cabrera P, de Souza C, Fregueiro G. *Las garrapatas del género Ixodes (Acarí: Ixodidae) en Uruguay: su relación con la fauna silvestre y acción como potenciales transmisores de enfermedades*. En: *Jornadas sobre an-*  
*males silvestres, desarrollo sustentable y medio ambiente*. Montevideo: Facultad de Veterinaria; 2000:55-57.
14. Anderson JF, Magnarelli LA, Burgdorfer W, Casper EA, Philip RN. Importation into the United States from Africa of *Rhipicephalus simus* on a boutonneuse fever patient. *J Trop Med Hyg* 1981;30:897-9.
15. Soriano V, Sabría M, Davins J, Manterola JM. Complicaciones en la fiebre botonosa mediterránea: estudio prospectivo de 78 pacientes. *Rev Clin Esp* 1990;186:361-362.
16. Xicoy B, Tomasa TM, Sarmiento X. Hemorragia pulmonar masiva secundaria a vasculitis. *Medicina Intensiva* 2000;24(2):86-87.
17. Pérez de Pedro I, Macías-Vega N. Infección grave por *Rickettsia conori* asociada a síndrome hematofagocítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:597-598.
18. De Sousa R, Nobrega SD, Bacellar F, Torgal J. Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci* 2003;990:285-294.
19. Marcos SF, Contreras RC, Gorgolas HMP, López OP. Fiebre botonosa mediterránea. Una enfermedad potencialmente letal. *Med Intensiva* 1990;14:176.
20. Bellissima P, Bonafante S, La Spina G, Turtutici MA. Complications of Mediterranean spotted fever. *Infezioni in Medicina* 2001;9:158-162.
21. Hernández CM, Ángel-Moreno A, Santana E, Bolanos M, Francés A, Martín-Sánchez MS et al. Murine typhus with renal involvement in Canary Islands, Spain. *Emerg Infect Dis* 2004;10:740-3.
22. Bernabéu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:163-72.

Correspondencia:  
S Olagorta García  
E-mail: silola1970@hotmail.com