

# Estudio clínico-epidemiológico de las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas en Albacete

Joaquín Bartolomé<sup>a</sup>, Santiago Lorente<sup>a</sup>, Noelia Hernández-Pérez<sup>a</sup>, Elisa Martínez-Alfaro<sup>b</sup>, Amparo Marín-Ors<sup>a</sup> y María Dolores Crespo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Microbiología. <sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España.

**INTRODUCCIÓN.** El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas y epidemiológicas de las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas adquiridas en la provincia de Albacete.

**MÉTODOS.** Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes que tuvieron un diagnóstico de rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas con serología positiva entre 1997 y 2003. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) seroconversión en inmunoglobulina G (IgG) frente a *Rickettsia conorii* por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o 2) un título igual o superior a 160 con 2 o 3 de los siguientes síntomas: fiebre, mancha negra, exantema.

**RESULTADOS.** Hubo 41 casos en el período de estudio. La edad media fue 58 años (intervalo: 14-84). Treinta y siete (90%) pacientes tenían 40 o más años de edad (riesgo relativo [RR]: 10,1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4,3-24,0). Veinticinco (63%) pacientes eran de procedencia rural (RR: 3,5; IC 95%: 1,8-6,5). Treinta y seis (88%) pacientes habían tenido contacto habitual o reciente con el medio rural o con animales. Cuarenta pacientes tuvieron fiebre y 38 (93%) presentaron una o dos escaras. Hubo 32 casos de fiebre botonosa mediterránea, 2 casos compatibles con DEBONEL/TIBOLA y 7 casos atípicos con escara y sin exantema.

**CONCLUSIÓN.** Las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas se diagnosticaron principalmente en adultos en contacto con el medio rural o con animales. La edad superior a 40 años y la residencia en el medio rural fueron factores de riesgo. La fiebre botonosa mediterránea fue el síndrome más frecuente.

**Palabras clave:** *Rickettsia*. Infecciones por rickettsias. Estudios epidemiológicos.

Clinical and epidemiological study of spotted fever group rickettsiosis in Albacete, Spain

**INTRODUCTION.** The aim of this study was to describe the clinical and epidemiological features of spotted fever group rickettsiosis acquired in the province of Albacete, Spain.

Correspondencia: Dr. J. Bartolomé Álvarez.  
Laboratorio de Microbiología. Hospital General de Albacete.  
Hermanos Falcó, 37. 02006 Albacete. España.  
Correo electrónico: jbartolome@sescam.jccm.es

Manuscrito recibido el 13-5-2004; aceptado el 21-10-2004.

**METHODS.** We retrospectively reviewed the clinical records of patients with a diagnosis of spotted fever group rickettsiosis and positive serologic results between 1997 and 2003. Criteria for inclusion were as follows:

1) seroconversion in IgG to *Rickettsia conorii* by indirect immunofluorescence, or 2) a single titer of  $\geq 160$  with two or three of the following symptoms: fever, eschar, or rash.

**RESULTS.** There were 41 cases in the study period. Mean age was 58 years (range: 14-84). Thirty-seven (90%) patients were 40 or more years old (RR: 10,1; 95% CI: 4,3-24,0). Twenty-five (63%) patients were of rural origin (RR: 3,5; 95% CI: 1,8-6,5). Thirty-six (88%) patients had regular or recent contact with the rural milieu or with animals. Forty patients had fever and 38 (93%) had one or two eschars. There were 32 cases of Mediterranean spotted fever, 2 cases with symptoms consistent with DEBONEL/TIBOLA, and 7 atypical cases with eschar and no rash.

**CONCLUSION.** Spotted fever group rickettsiosis was mainly found in adults in contact with the rural milieu or with animals. Age over 40 years old and residence in a rural area were risk factors. Mediterranean spotted fever was the most common syndrome.

**Key words:** *Rickettsia*. Rickettsia infections. Epidemiological studies.

## Introducción

Las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas son bacterias transmitidas por artrópodos que causan una variedad de enfermedades de distribución geográfica limitada<sup>1</sup>. En España se han descrito dos enfermedades causadas por miembros de este grupo de patógenos: la fiebre botonosa mediterránea (FBM) y el síndrome DEBONEL (*Dermacentor-borne-necrosis-erythema-lymphadenopathy*)<sup>2</sup> o TIBOLA (*tick-borne lymphadenopathy*)<sup>3</sup>. La FBM es endémica en Castilla-La Mancha, pero la información sobre la epidemiología y el espectro clínico de las rickettsiosis en dicha comunidad autónoma es escasa<sup>4</sup>. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos de rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas diagnosticados en la provincia de Albacete en los últimos 7 años.

## Métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo de los pacientes que, entre 1997 y 2003, tuvieron una enfermedad compatible con una rickettsio-

sis con serología positiva frente a *Rickettsia conorii*. La determinación de anticuerpos frente a *R. conorii* se llevó a cabo en el Laboratorio de Microbiología del Hospital General Universitario de Albacete, que realiza dicha determinación para todos los centros sanitarios públicos de la provincia. Se consultó la base de datos del Laboratorio de Microbiología en busca de pacientes con una serología compatible con una rickettsiosis y que procedían de atención especializada o primaria. Se incluyó en el estudio a los pacientes que residían en la provincia de Albacete cuando comenzaron los síntomas y cumplían uno de los siguientes criterios: a) seroconversión o aumento de al menos cuatro veces en el título de inmunoglobulina G (IgG) frente a *R. conorii*, o b) un título único mayor o igual a 160 con dos o tres de los siguientes síntomas: fiebre, exantema, mancha negra. La determinación de IgG frente a *R. conorii* se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Se recogieron, a partir de la historia clínica, los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de cada paciente. Los casos se clasificaron en: a) FBM si había fiebre y exantema, con o sin mancha negra; b) compatible con DEBONEL/TIBOLA si había una lesión de inoculación en el cuero cabelludo con adenopatía regional, no había exantema y el comienzo de los síntomas era entre octubre y mayo<sup>3</sup>, y c) otros casos atípicos.

Se calculó la incidencia de casos detectados tomando como referencia el padrón municipal de habitantes de la provincia de Albacete del año 2000. Se realizó un estudio de casos y controles con el fin de estimar el riesgo relativo de diagnóstico de rickettsiosis (RRdr) para distintos grupos de edad y tamaño (número de habitantes) del municipio de residencia. Los casos fueron los pacientes incluidos en el estudio. El grupo control estuvo constituido con 1.000 individuos que tenían la misma distribución por edad y tamaño del municipio de residencia que la correspondiente a la población de la provincia de Albacete según el padrón del año 2000. Se calculó la *odds ratio* de diagnóstico de rickettsiosis, con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), para cada grupo de edad y de tamaño del municipio de residencia comparado con el resto de la población. La *odds ratio* así calculada se consideró una estimación del RRdr. Se usó el procedimiento de Mantel-Haenszel para realizar el análisis estratificado por edad o procedencia rural o urbana con objeto de controlar el posible efecto de confusión del envejecimiento de la población rural. Se consideró de procedencia rural a los residentes en municipios con menos de 5.000 habitantes y de procedencia urbana a los residentes en municipios con más de 5.000 habitantes. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa EpiTable de EpiInfo 6.

## Resultados

Hubo 41 casos en el período de estudio. Se demostró una seroconversión frente a *R. conorii* en 23 casos, un aumento de al menos 4 veces en el título de anticuerpos en 6 casos y un título único de al menos 160 en 12 casos. La incidencia de casos detectados fue de 1,6 casos por 100.000 habitantes-año. Veinticuatro pacientes eran varones y 17, mujeres (relación varón:mujer, 1,4). La edad media fue 58 años (desviación estándar [DE]: 15; intervalo: 14-84). Tenían 40 o más años de edad 37 pacientes (90%). El RRdr para mayores de 39 años frente a menores de esa edad, después de estratificar por procedencia rural o urbana, fue 10,1 (IC 95%: 4,3-24,0). La incidencia mayor se observó en personas de edad comprendida entre 50 y 74 años. Veintiocho (68%) pacientes tenían entre 50 y 74 años de edad, lo que corresponde a una incidencia de casos detectados en este grupo de edad de 4,4 casos por 100.000 habitantes-año. El RRdr varió con el número de habitantes del municipio de residencia y fue mayor para residentes en municipios con menos de 1.000 habitantes (fig. 1). En un caso no se pudo determinar el municipio de residencia. La incidencia de casos

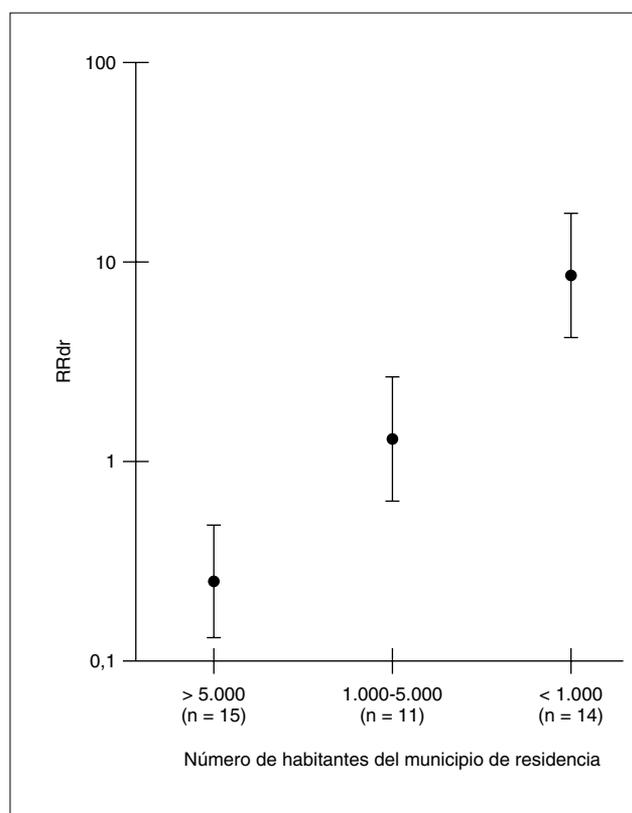


Figura 1. Riesgo relativo de diagnóstico de rickettsiosis (RRdr), con su IC 95%, en cada grupo de municipios comparado con el resto de la población. n: número de casos de rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas en cada grupo.

detectados en residentes en municipios con menos de 1.000 habitantes fue de 9,1 casos por 100.000 habitantes-año. Veinticinco (63%) pacientes eran de procedencia rural. El RRdr para residentes en el medio rural comparado con el resto de la población, después de estratificar por edad mayor o igual a 40 años o menos de 40 años, fue 3,5 (IC 95%: 1,8-6,5). La tabla 1 recoge algunos antecedentes epidemiológicos seleccionados. Veintitrés (56%) pacientes habían tenido contacto habitual o reciente con perros o conejos. Once de los 15 pacientes de procedencia urbana habían tenido contacto habitual o reciente con el medio rural o con perros. Once pacientes habían notado una picadura pocos días antes del comienzo de los síntomas: cinco habían sido picados por una garrapata y en los 6 casos restantes no se pudo determinar la causa de la picadura. Según la fecha de comienzo de los síntomas hubo un caso en febrero, cinco en abril, dos en mayo, tres en junio, seis en julio, 15 en agosto, ocho en septiembre y uno en octubre. La tabla 1 recoge los signos y síntomas más frecuentes. La fiebre fue el síntoma más frecuente. Seis pacientes presentaron las siguientes complicaciones, cada una en un caso: taquicardia, arritmia cardíaca, cardiomegalia, neumonía, broncospasmo e insuficiencia renal con insuficiencia respiratoria. La lesión de inoculación (mancha negra) fue única en 34 casos y 4 pacientes presentaron dos lesiones. Hubo 32 casos de FBM, dos compatibles con DEBONEL/TIBOLA y siete atípicos sin exantema y con al menos una lesión de inoculación. Tres de los casos atípicos presentaron un síndrome febril (en un caso con adenopatías asociadas a la

TABLA 1. Antecedentes epidemiológicos y signos y síntomas más frecuentes

	Número de pacientes (%)
<i>Antecedentes epidemiológicos</i>	
Contacto con animales	27 (66)
Perros	16 (39)
Conejos	13 (32)
Actividades en el campo	15 (37)
Trabajo	7
Paseos	4
Caza	4
<i>Signos y síntomas</i>	
Fiebre	40 (98)
Exantema	32 (78)
Mancha negra	38 (93)
Localización	
Cabeza	4
Miembros superiores	8
Tronco	14
Escroto	1
Miembros inferiores	11
Cefalea	17 (41)
Adenopatías	14 (34)
Mialgias/artralgias	13 (32)

mancha negra), dos una linfangitis de un miembro inferior, uno con una tumefacción del miembro superior en el que se localizaba la lesión de inoculación y uno con una neumonía. Las alteraciones analíticas más frecuentes fueron las elevaciones en los valores de lactato deshidrogenasa y transaminasa glutámicooxalacética, encontradas en 31 (86%) y 24 (67%) de 36 pacientes evaluados, respectivamente. Veintiuno (57%) de 37 pacientes evaluados mostraron linfopenia ( $< 1.000$  linfocitos/ $\mu\text{l}$ ) en los primeros 10 días de la enfermedad. En 31 (83%) de 38 pacientes evaluados el recuento total de leucocitos en sangre fue normal. Treinta y siete pacientes recibieron doxiciclina, dos ciprofloxacino y dos amoxicilina-ácido clavulánico. La evolución fue favorable en 38 casos y en los tres restantes el seguimiento fue incompleto.

## Discusión

Las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas en la provincia de Albacete se diagnosticaron principalmente en adultos en contacto con el medio rural o con animales. La ausencia de niños en nuestra serie es destacable y contrasta con lo descrito para la FBM por otros autores<sup>4,5</sup>. Dada la fuente de información empleada en nuestro estudio (registros del laboratorio de microbiología), cabe la posibilidad de que la ausencia de casos infantiles se deba a que los pediatras utilicen la serología menos que otros médicos para apoyar el diagnóstico de rickettsiosis. En Albacete la edad superior a 39 años fue un factor de riesgo para el diagnóstico. La edad superior a 50 años fue un factor de riesgo para la FBM en Marsella<sup>5</sup>. Es posible que la enfermedad sea más grave en personas mayores de 40 años y que por ello busquen atención médica con más frecuencia.

En nuestro estudio, la tasa relativa de diagnóstico de rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas fue mayor en residentes en el medio rural que en residentes en medio urbano. Una asociación similar entre la FBM y la residencia en el medio rural se ha descrito en la provincia de Salamanca<sup>6</sup>. En Albacete, como en Salamanca, la incidencia mayor se observó en los núcleos de población más pequeños.

La inmunofluorescencia indirecta no permite diferenciar entre las infecciones producidas por las distintas especies de rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas<sup>1</sup>. Por ello no conocemos las especies implicadas en la etiología de las infecciones descritas en este trabajo. Para conocer la identidad de las rickettsias infectantes, sería necesario aislarlas en cultivo o detectarlas por reacción en cadena de la polimerasa con el fin de caracterizarlas con métodos basados en la amplificación y análisis de ADN<sup>1</sup>. *R. conorii* es el agente etiológico de la FBM, aunque otras rickettsias del grupo, como *R. aeschlimannii*, pueden producir una enfermedad similar<sup>7</sup>. En nuestro trabajo, realizado en una zona donde la FBM es endémica, hemos detectado casos sin exantema, alguno de ellos ocurrido en invierno. Este hallazgo sugiere que otras especies patógenas de *Rickettsia*, además de *R. conorii*, podrían estar presentes en la provincia de Albacete. *R. slovaca* (agente etiológico del síndrome DEBONEL/TIBOLA), *R. mongolotimonae* y *R. helvetica* son especies que pueden producir enfermedades sin exantema y cuya presencia se ha detectado en España<sup>2</sup> o en su entorno geográfico cercano<sup>8,9</sup>. Sería interesante investigar, con métodos de diagnóstico directo que discriminen entre especies de *Rickettsia*, si alguna de las especies citadas es una causa de rickettsiosis en nuestra área.

## Bibliografía

1. Raoult D, Roux V. Rickettsiosis as paradigms of new or emerging infectious diseases. Clin Microbiol Rev. 1997;10:694-719.
2. Oteo JA, Ibarra V. DEBONEL (*Dermaecentor-borne-necrosis-erythema-lymphadenopathy*). ¿Una nueva enfermedad transmitida por garrapatas? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:51-2.
3. Raoult D, Lakos A, Fenollar F, Beytout J, Brouqui P, Fournier PE. Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermaecentor* ticks. Clin Infect Dis. 2002;34:1331-6.
4. Turabian JL, De Lorenzo-Cáceres A, Mateo S, Moreiras JL, Marcos F, Téllez A. Estudio prospectivo sobre 73 casos de fiebre botonosa. Validez del diagnóstico clínico-epidemiológico y de la serología frente al *Proteus*. Rev Clin Esp. 1987;181:300-4.
5. Raoult D, Tissot-Dupont H, Caraco P, Brouqui P, Drancourt M, Charrel C. Mediterranean spotted fever in Marseille: descriptive epidemiology and the influence of climatic factors. Eur J Epidemiol. 1992;8:192-7.
6. Herrero-Herrero JI, Ruiz-Beltrán R, Martín-Sánchez AM, García EJ. Mediterranean spotted fever in Salamanca, Spain. Epidemiological study in patients and serosurvey in animals and healthy human population. Acta Trop. 1989;46:335-50.
7. Raoult D, Fournier PE, Abboud P, Caron F. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. Emerg Infect Dis. 2002;8:748-9.
8. Fournier PE, Tissot-Dupont H, Gallais H, Raoult D. *Rickettsia mongolotimonae*: a rare pathogen in France. Emerg Infect Dis. 2000;6:290-2.
9. Fournier PE, Allombert C, Supputamongkol Y, Caruso G, Brouqui P, Raoult D. Aneuruptive fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand. J Clin Microbiol. 2004;42:816-8.