Fiebre botonosa mediterránea

José Luis Zarallo

Concepto

Es una enfermedad infecciosa aguda, incluida en el grupo de las rickettsiosis humanas, con una distribución geográfica circunscrita a los países mediterráneos (fiebre exantematica mediterránea), donde es considerada como endémica, con aumento de la incidencia en los meses de verano, coincidiendo con el ciclo biológico del vector, que es la garrapata del perro.

Conocida ya desde 1910 (Conor y Bruch), en nuestro país se ha venido observando un aumento de la incidencia en las dos ultimas décadas que se ha correlacionado con altas temperaturas y bajo nivel de precipitaciones. En los últimos años, se describen casos esporádicos en áreas geográficas no endémicas [1].

Etiología

Brumpt en 1949 descubre *R. Conorii*, gram-negativo intracelular como el agente causal. El reservorio habitual es el perro parasitado por la garrapata *(Rhipicephalus sanguineus)*, que transmite la rickettsia a sus huevos y ninfas de generación en generación, actuando como vector y reservorio. La enfermedad se transmite al hombre por la picadura de la garrapata en la mayoría de los casos a nivel de la piel (se describe también la vía de inoculación conjuntival).

Fisiopatología

A partir de esta localización cutánea se produce el paso a la sangre originando una vasculitis generalizada con afectación de la íntima y la media, infiltración perivascular de polinucleares, linfocitos e histiocitos. Hoy se conoce que la lesión endotelial rompería la unidad endotelio-plaquetaria, con activación de las plaquetas, aumento de tromboxano A2 y liberación de endotelina. Esto explicaría las complicaciones cardiovasculares que se describen en adultos[2].

En pediatría es considerada clínicamente benigna y autolimitada, con un período de incubación asintomatico (6-12 días) y un período de estado de comienzo brusco, caracterizado por la tríada sintomática: *fiebre + exantema + mancha negra*.

Criterios diagnósticos

En la situación actual de conocimiento de la enfermedad, el diagnostico lo debemos basar en los siguientes criterios:

A. Criterio epidemiológico.

B. Criterio clínico.

C. Criterio serológico.

Los dos primeros criterios son los que nos sirven realmente para el diagnóstico inicial de la enfermedad.

A. Criterio epidemiológico.

El carácter endémico de la enfermedad en nuestro país (seropositividades en humanos, en zonas endémicas variables, del 10% al 26%)[3], y una marcada incidencia estacional, julio-septiembre (80% de los

casos) nos debe orientar inmediatamente hacia el diagnóstico ante un cuadro clínico sospechoso. Los grupos de edades que más se afectan son niños pequeños de 3-5 años (55,7%) y 6-8 años (22,5%). La clásica predominancia rural sigue siendo la más frecuente (56%), respecto al medio suburbano y urbano. El contacto con perro parasitado es casi constante (82%).

B. *Criterio clínico*.

La tríada clásica fiebre, *exantema y mancha negra* representa un diagnostico de certeza en nuestro medio, siempre confirmado por serología.

La *fiebre* es característica: alta (>39 °C), a veces con escalofríos, resistente a los antitérmicos, sin claro predominio horario y terminación en crisis. Sin tratamiento la duración es de 9,9 ± 1,6 días. La relación entre los días de fiebre y la aparición del exantema es recogida en la tabla I.

El *exantema* igualmente muy característico: maculo-papulo-noduloso, generalizado, ascendente (inicio en las extremidades inferiores), con clara afectación palmoplantar, coloración rosa-rojiza y sin transformación hemorrágica. Estas características y otras menos habituales son recogidas en la tabla II.

La mancha negra es un signo muy sugestivo en nuestro medio de diagnóstico de fiebre botonosa, aunque en muchos casos no está presente. Es necesario insistir es su búsqueda porque puede pasar desapercibida. En la tabla III se reflejan las localizaciones más frecuentes.

TABLA I. Relación de días con fiebre antes de la aparición del exantema (total 115/115)

DÍAS	Nº	%
0	15	13
1-2	43	37,4
3-4	40	34,8
5-6	14	12,2
>7	3	2,6

Estudio Multicéntrico Extremadura, 1984[4]

TABLA II. Características del exantema 115/115 (100%)

	Nº	%	TOTAL
Maculo-papulo-noduloso	115	100	115/115
Generalizado	113	98,3	113/115
Predominio extremidades-tronco	109	94,8	115/115
Confluente	49	25,1	115/115
Afectación palmo-plantar	109	98,2	111/115
Con púrpura y/o hemorragias	8	8,8	91/115
Pruriginoso	4	3,5	115/115
Pigmentación residual	44	89,8	49/115

Estudio Multicéntrico Extremadura, 1984[4].

Otros signos y síntomas clínicos, que pueden estar presentes en el período de estado, son muy variables y con escasa repercusión clínica en la edad pediátrica. Aparte de un comienzo brusco (80% de los casos), lo más llamativo son las artromialgias (53%), con poca traducción clínica: sin artritis y/o sinovitis y moderada elevación de la CK.

Igualmente, respecto a los exámenes complementarios, son poco específicos y siempre con un moderado grado de alteración. Los más significativos son la elevación de LDH (53%), alfa-2-globulina (54%), proteína C reactiva (50,3%), VSG (49%) y transaminasas (32,7%). Niveles incrementados de factor alfa de necrosis tumoral y de interferon gamma han sido referidos recientementes[5].

TABLA III. Mancha negra. Frecuencia del hallazo: 63/115 (54,8 %). Localización

	Nº	%
Cuero cabelludo	24	38,1
Cara	4	6,4
Retroauricular	7	10,4
Cuello	2	3,1
Axilar	8	12,6
Tronco	13	20,6
Miembros	3	4,8
Genitales	2	3,2
Doble lesión	3	4,8

La afectación conjuntival presente en 12 casos sin mancha negra puede ser interpretada como puerta de entrada.

Estudio Multicentrico Extremadura, 1984[4]

Del análisis de estos datos clínico-epidemiológicos, podemos establecer como criterios de inclusión en el diagnóstico inicial de fiebre botonosa los siguientes :

1. *Fiebre + exantema característico + mancha negra + incidencia estacional*.
2. *Fiebre + exantema característico + conjuntivitis + incidencia estacional*.
3. *Fiebre + exantema característico + incidencia estacional*.

Estos criterios deben ser considerados en principio como criterios de certeza, que justifican una terapéutica específica, aunque es obligado el diagnóstico definitivo con el estudio serológico. Casos aislados que en los últimos años habíamos incluido según estos criterios no fueron confirmados serológicamente para *R. conorii*, *R. prowazeki* y *R. moserii*. No tenemos explicación clara para estos casos, aunque factores como error diagnóstico o tratamiento antibiótico muy precoz podrían ser una explicación. Hoy en día, es obligado tener en cuenta la posibilidad de recientes rickettias emergentes, cuya patogenicidad en humanos se conoce todavía poco[2].

C. Criterio serológico.

En la actualidad el diagnóstico serológico se realiza por técnica de *inmunofluorescencia indirecta* (IFI) que permite un diagnóstico más sensible, específico y rápido. Se acepta como positivo un título de 1/40, aunque es más definitorio el aumento en 3-4 veces de los títulos de fase aguda y convalescencia. No es infrecuente la negatividad en las dos primeras semanas. Nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar este aspecto en 24 casos, diagnosticados y tratados muy precozmente, cuyos resultados se exponen en la tabla IV.

En los últimos años se han introducido técnicas de amplificación de PCR de utilidad en el diagnóstico diferencial de las distintas especies de rickettias en muestra de sangre, biopsia cutánea y tejidos de artrópodos. Williams las ha utilizado para el DNA en *R. conorii* en muestras de biopsias de la mancha negra[6].

Diagnóstico diferencial

Con un conocimiento adecuado de la enfermedad, el diagnóstico diferencial es difícil que se plantee. Pero dado el nivel actual de relación interpaíses y el fenómeno de la inmigración, es necesario recordar las diferencias clínicas sustanciales de la fiebre botonosa con las otras rickettosis más conocidas. El diagnóstico diferencial más importante que tenemos que hacer con este grupo de enfermedades, es con el *tifus murino*, que presenta un cuadro clínico muy parecido a la fiebre botonosa, especialmente cuando ésta cursa sin mancha negra, ya que las nuevas rickettias emergentes todavía no tienen un cuadro clínico bien definido. Igualmente incluimos en el diagnóstico diferencial una entidad relativamente reciente en la patología humana, la *erlichiosis humana*, que puede ser responsable igualmente de una vasculitis difusa (tabla V). Aparte de las rickettisiosis, excepcionalmente habrá que plantearse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas víricas o bacterianas que cursen con fiebre y exantema por tener cuadros clínicos-evolutivos muy bien definidos. No obstante, incluimos otras dos entidades, con creciente aumento de su frecuencia :

TABLA IV		
Serología IFI (+)	Nº Casos	%
1ª-2ª semana	4	16,6
3ª-4ª semana	17	62,5
>4ª semana	3	20,8

Enterovirosis no poliovirus (fiebre + exantema +incidencia estacional. Exantema poco específico, totalmente diferenciado del exantema botonoso. Sin escara de inoculación. Otros síntomas llamativos: digestivos, herpangina, pleurodinia, meningitis).

Acrodermatitis papulosa infantil (exantema papulo noduloso, también de progresión ascendente, pero con localización predominante en cara, zonas glúteas, dorso de manos y pies, sin práctica afectación del tronco. Habitualmente cursa sin fiebre).

Respecto a la *infección meningocócica*, que en ocasiones debuta con fiebre y un exantema maculo-papuloso que recuerda al de la fiebre botonosa, el diagnóstico sólo se plantearía si la presentación se da en los meses de verano (incidencia estacional poco frecuente en dicha infección) y no en fases más avanzadas, ya que las características evolutivas de esta enfermedad son muy típicas.

Pronóstico

A diferencia del adulto, donde se describen más complicaciones y casos de evolución fatal[7], en la infancia el pronóstico es muy benigno. Probablemente la afectación hepática (33%), de curso anictérico y remisión rápida, y una vez pasada la fase aguda, se puede considerar la complicación más frecuente. Casos aislados de otras complicaciones más graves se vienen publicando[8].

Profilaxis

A. *Medidas contra vectores y reservorios*

1. Garrapatas: ropas impregnadas con repelentes o bien insecticida residuales en zonas de mucha incidencias.

TABLA V. Diagnóstico diferencial (J. M. Corretger. En Cruz Hernández, 1994)				
	Distribución geográfica	Exantema. Mancha negra	Síntomas predominantes	Complicaciones
Tifus epidémico exantematico (R. prowazekii)	Universal	Generalizado de predominio en tronco. Maculo-petequial. No mancha negra	Importante afectación estado general	Frecuentes (neurológicas, renales y cardiacas)
Tifus murino (R. moserii)	Universal	Exantema igual que el anterior, pero más atenuado	Clínica muy leve	Raras
Fiebre botonosa mediterránea (R. conorii)	Área mediterránea	Maculo-papulo-noduloso.Ascendente y generalizado. Afectación palmo-plantar. Mancha negra típica	Escasa afectación general	Raras
Fiebre maculosa (R. rickettsii)	Hemisferio occidental	Maculo-papuloso generalizado de predominio en tronco	Importante afectación estado general	Frecuentes y graves
Tifus de Queensland (R. sibinca)	Europa central.Otros países	Maculo-papuloso generalizado de predominio en tronco. Escara inoculación	Escasa afectación general	Raras
Rickttesiosis vesiculosa (R. acari)	América del Norte. Otros países	Maculo-papuloso generalizado. Escara inoculación con fase previa vesiculosa	Afectación general importante	Frecuentes y graves
Fiebre quintana o de las trincheras (R. quintana)	Europa. América del norte. África	Maculoso (falta con frecuencia)	Escasa afectación general. Fiebre intermitente	Raras
Fiebre Q (C. burnetii)	Universal	No exantema ni mancha negra	Neumonía habitual importante	Hepatitis. Endorcaditis (raras en niño)
Erlichiosis humana (E. canis)	Universal	De predominio petequial	Afectación estado general	Frecuentes y graves

Tabla V. J. M. Corretger. En Cruz Hernández 1994.

2. Perros y roedores: actuaciones de sanidad veterinaria.

B. *Medidas en el ser humano*.

Higiene máxima, la garrapata sólo transmite la infeccion si está varias horas en contacto con el hombre.

Tratamiento

Se acepta unánimemente la eficacia del tratamiento antibiótico para acortar notablemente la duración de la fiebre y síntomas acompañantes. Actualmente el tratamiento de elección es la doxiciclina. Nosotros ya comunicamos en 1984 su mayor eficacia respecto a terramicina y cotrimoxazol[9]. Otras alternativas terapéuticas (eritromicina, otros macrólidos) no han demostrado mayor eficacia. Asimismo esta buena respuesta condiciona que otras alternativas como el cloranfenicol (de gran eficacia también) y las quinolonas, de uso poco habituales en pediatría, no sean consideradas en la practica.

En cuanto a la duración del tratamiento, es variable según los diversos autores. En todo caso, el objetivo es establecer una pauta corta en el uso de la doxiciclina[9, 10].

La pauta que proponemos actualmente es: 3 dosis de doxiciclina, de 2 mg/kg/cada 12 horas. Hoy se está comprobando que con una dosis única de 4 mg/kg/día (o 2 dosis de 2 mg/kg/día, cuando no es tolerada la dosis anterior) la respuesta terapéutica puede ser puede ser igual de eficaz.

Bibliografía

1. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as Paradigms of New or Emerging Infectious Diseases. Clinical Microbiology Reviews. Oct. 1997, 694-719.
2. Schuller A. Fiebre botonosa mediterránea. An Med Interna (Madrid) 1997;14:325-327.
3. Segura PF, Font CB. Grupo de las fiebres manchadas en Farreras, Rozman. Medicina Interna 1995; 21(2): 123-126.
4. Cardesa JJ, Zarallo L, Moreno F y col. Fiebre botonosa. Estudio multicentrico en Extremadura. Libro comunicaciones orales An Esp Pediatr. Tenerife, Julio 1984. Vol 21 (133-134).
5. Cascio A, Gervasi F, Giordiano S y col. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in Sicilian children with Mediterraneam spotted fever. Int J Clin Lab Res 1997; 27(2): 135-138.
6. Williams WJ, Radulovic S, Dasch GA y col. Identification of the Rickettesia conrii infection by polymerasa chain reaction in a soldier returning from Somalia. Clin Infect Dis 1994; 19(1): 93-99.
7. Jufresa J, Alegre JM, Suriñach C y col. Estudio de 86 casos de fiebre botonosa mediterránea que ingresaron en un hospital universitario. An Med Interna (Madrid) 1997; vol 14, 7: 328-331.
8. Benhamou B, Balafrej A, Mikou N. Arch Fr Pediatr, Nov 1991; 48(9):635-636.
9. Zarallo L, Cardesa JJ, Rubio J, y col. Comparacion de la eficacia terapeutica de terramicina, doxiciclina y cotrimoxazol. Libro comunicaciones orales. An Esp Pediatr, Madrid, 1985; p. 23.
10. Ruiz F, Diaz C, Zarallo L, Pedraza M, Cardesa JJ. Fiebre botonosa: Nuestra causística. Verano 1996. 20º Congreso español extraordinario de pediatría. 1998. Libro comunicaciones orales An Esp Pediatr, p. 93.