

# Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 27, No. 3, Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre, 2007

---

## Editorial

### Fiebres que no deberían matar

Entre julio de 1934 y agosto de 1936, 65 personas desarrollaron un síndrome febril agudo y grave en la población de Tobia (Cundinamarca) que, por entonces, contaba con 260 habitantes, aproximadamente. Sólo tres de estos pacientes sobrevivieron y la mayoría de los que murieron eran menores de 30 años. En varios casos, familias enteras sucumbieron a la enfermedad, por lo que los habitantes de la zona decidieron quemar las casas, incluso su contenido, cuando ocurría una muerte. Un equipo del Instituto Nacional de Higiene, bajo la dirección de Luis Patiño Camargo, y después de una exhaustiva y minuciosa investigación, logró determinar que el agente etiológico de la fiebre de Tobia era *Rickettsia rickettsii* (1), la misma bacteria causante de la fiebre manchada (petequial o exantemática) brasilera y la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

Las rickettsias son bacterias intracelulares obligadas transmitidas por artrópodos que infectan, principalmente, las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Estas bacterias tienen una distribución global y causan enfermedades agudas con compromiso sistémico que pueden ser letales si no reciben tratamiento antibiótico adecuado y oportuno (2,3). Las rickettsias que causan enfermedades en humanos han sido divididas en dos grupos, tifo y fiebres manchadas, con base en sus características biológicas e inmunológicas (4).

El daño a las células endoteliales causado por las rickettsias se ve reflejado en las características clínicas (5); por ejemplo, en los pulmones y el cerebro causan las manifestaciones más graves de las rickettsiosis: edema pulmonar no cardiogénico, neumonía intersticial, cambios neurológicos focales, convulsiones y coma (6,7). Otras manifestaciones graves incluyen falla renal aguda (8), fenómenos hemorrágicos, edema periférico e hipotensión hipovolémica debido a la pérdida de fluidos intravasculares (9).

Sin embargo, uno de los mayores problemas clínicos de las rickettsiosis es que las manifestaciones tempranas son similares a las de la influenza y el dengue y las presentaciones clínicas descritas como clásicas no son tan frecuentes (10,11). El cuadro clínico inicial suele incluir fiebre, cefalea intensa, mialgias, malestar general, exantema, náuseas, vómito y dolor abdominal. Ocasionalmente, se presenta ictericia. Cuando el exantema se presenta (sólo una tercera parte de los casos), aparece hacia el tercer día de la enfermedad; se caracteriza por ser máculo-papular, comenzar en las muñecas y tobillos, y esparcirse posteriormente en forma centrípeta hasta comprometer el tronco. No es raro que el exantema involucre las palmas de las manos y las plantas de los pies y, de hecho, éste es un signo muy sugestivo (12).

En diciembre de 2003, Jorge Boshell, director del Instituto Nacional de Salud, me informó de una posible reemergencia de la fiebre de Tobia en la vecina localidad de Villeta. Los casos ocurridos allí fueron investigados por la Secretaría de Salud de Bogotá, la Secretaría de Salud de Cundinamarca, el Instituto Nacional de Salud y la Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, CORPOICA. A esta última entidad se le solicitó confirmar el diagnóstico de babesiosis humana hecho en un laboratorio clínico particular; este diagnóstico fue descartado. Este diagnóstico inicial fue descartado pues se basó en un artefacto de fijación y secado de un extendido de sangre periférica (13).

El primer caso letal ocurrió a finales de noviembre de 2003. La paciente fue remitida de Villeta a un hospital público de Bogotá, con un cuadro febril. Allí recibió tratamiento antibiótico y se le dio salida sin que presentara mejoría de los síntomas. Posteriormente, fue admitida en otro hospital público de Bogotá donde falleció tras presentar choque y falla respiratoria. La siguiente paciente era una familiar de la primera fallecida, quien desarrolló un síndrome similar después de asistir a las ceremonias fúnebres en Villeta. A mediados de diciembre, la paciente fue admitida en otro hospital público de Bogotá (diferente de los dos anteriores), con síndrome de dificultad respiratoria. A pesar del tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, la paciente, quién además estaba embarazada, falleció. Por medio del análisis de inmunohistoquímica de los tejidos de autopsia y PCR con determinación de la secuencia del producto, fue posible establecer el diagnóstico de fiebre exantemática causada por *R. rickettsii* (14).

Con el apoyo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, el Instituto Nacional de Salud y la Secretaría de Salud de Cundinamarca (incluido al Hospital Salazar de Villeta) logramos que Colciencias financiara un proyecto para investigar la epidemiología de las rickettsiosis en el área rural del municipio de Villeta. Con este estudio logramos identificar posibles garrapatas vectores (particularmente, *Amblyomma cajennense* y *Rhipicephalus sanguineus*) y determinamos la seroprevalencia contra rickettsias del grupo de las fiebres petequiales, manchadas o exantemáticas en la población rural (alrededor de 40%) (Hidalgo M, Sánchez R, Orejuela L, Hernández J, Walker DH, Valbuena G. Prevalence of antibodies against spotted fever group rickettsiae in a rural area of Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2007; en prensa).

Uno de los aspectos más importantes del trabajo de investigación realizado fue la participación de un antropólogo médico y su equipo. El trabajo de campo de estos científicos sociales nos permitió ajustar la encuesta de tal forma que su contenido y la forma de transmitirlo se ajustara a la cultura y creencias de la población local. Además, el trabajo antropológico mostró cómo las fiebres exantemáticas causadas por rickettsias son invisibles o inexistentes para los habitantes de las veredas de Villeta. Las razones son múltiples; una de ellas es que las garrapatas forman parte de la vida cotidiana y nunca se les habían presentado como vectores de enfermedades humanas.

Otra razón es que la percepción de la asociación entre fiebre y dengue es particularmente fuerte tanto entre los habitantes del área rural de Villeta, como entre los profesionales de la salud del hospital regional. Más aún, no existe una necesidad sentida de controlar y prevenir estas enfermedades porque los casos que se han presentado no se han diagnosticado. De hecho, un caso fatal ocurrido en mayo de 2004, en el que nosotros confirmamos la presencia de *R. rickettsii* mediante cultivo y aislamiento (14), fue diagnosticado clínicamente y manejado como dengue; es decir, no recibió el tratamiento antibiótico adecuado consistente en doxiciclina.

Estas enfermedades no se diagnostican, no sólo por la carencia de tecnología para el análisis de laboratorio sino, también, por la ausencia de la sospecha clínica por falta de conocimiento de los profesionales de la salud y la formulación de tratamiento empírico fuera del contexto médico. Por otro lado, la ausencia de sospecha clínica se debe, en parte, a la presentación enmascarada de las rickettsiosis. La ausencia del exantema en muchos casos, la presencia de otros síntomas como ictericia, vómito y diarrea, y la carencia de historia de exposición a garrapatas, son muy frecuentes en casos de rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas (2).

Es interesante anotar que la facilidad de obtención de antibióticos económicos y efectivos contra las rickettsias, como las tetraciclinas, puede prevenir la presentación de casos graves de rickettsiosis (15). Esto, posiblemente, ocurre en Colombia, puesto que los habitantes de zonas rurales acuden, sin consulta ni fórmula médica, directamente a farmacias donde obtienen una combinación de tetraciclinas y diversos agentes antigripales (llamada "matrimonio"). Una dosis de este antibiótico podría ser suficiente

para inclinar la balanza a favor del sistema inmune. En Brasil, se ha sugerido que circunstancias similares pueden explicar la ausencia de reportes de fiebre manchada brasilera en ciertas zonas conocidas por la presencia histórica de esta enfermedad (16). Esta situación contrasta con la que se ha reportado en otros países donde el uso empírico de trimetoprim-sulfametoxazol no es solamente inefectivo contra las rickettsias sino, además, posiblemente nocivo (17).

Además del estudio de seroprevalencia en Villeta, analizamos muestras recolectadas por el Instituto Nacional de Salud en varios sitios centinela para la vigilancia de síndromes febriles y encontramos casos positivos en múltiples áreas (18). También, logramos documentar la presencia de tifo en ratones o endémico en el norte del departamento de Caldas y contribuimos al diagnóstico de los brotes de rickettsiosis ocurridos recientemente en Antioquia y Córdoba. En este último departamento, Miranda *et al.* ya habían reportaron una seroprevalencia de 49% contra rickettsias del grupo de las fiebres manchadas en una localidad (19). Los datos anteriores y una comunicación personal de Jorge Boshell, que indicaban que se habían presentado casos de rickettsiosis en otras áreas de Cundinamarca (en los años 80) y en los alrededores de Bucaramanga (en la década de 1950), sugieren que las enfermedades causadas por rickettsias son prevalentes en nuestro país. Las condiciones epidemiológicas favorables, incluidos la presencia de vectores, las actividades humanas que facilitan el contacto con los vectores y el clima propicio, apoyan esta noción.

Las rickettsiosis representan un desafío en términos de salud pública debido a múltiples aspectos, entre otros, la complejidad social, la dificultad del diagnóstico debido a su asociación con otras enfermedades febriles, la nosología popular dominante y la aparición en zonas de alta precariedad social.

El trabajo presentado en este número por el grupo de Marcelo Labruna, de la Universidad de São Paulo, Brasil, representa un avance significativo al demostrar la importancia del análisis de posibles hospederos vertebrados de rickettsiosis. La identificación de hospederos en nuestro medio permitiría identificar otras rickettsias circulantes en Colombia y plantear estrategias de vigilancia basadas en el análisis de animales centinela.

Debido a que la principal causa de mortalidad en pacientes con rickettsiosis es la demora en el tratamiento antibiótico adecuado con tetraciclinas (20), el diagnóstico presuntivo, basado en claves clínicas y epidemiológicas, y el tratamiento temprano son esenciales. Es importante recordar que las fiebre exantemáticas causadas por rickettsias, particularmente por *R. rickettsii*, son enfermedades muy graves y potencialmente fatales, que afectan individuos inmunocompetentes de cualquier edad. Es, por tanto, muy importante identificar las zonas endémicas de Colombia para que los médicos de estas zonas administren tratamiento empírico con doxiciclina a pacientes con fiebre alta, cefalea intensa y mialgias. Este tratamiento no le haría daño a un paciente con dengue u otra enfermedad viral, mientras que sí puede salvar la vida y prevenir secuelas en pacientes infectados con rickettsias.

## Referencias

1. **Patino L, Afanador A, Paul JH.** A spotted fever in Tobia, Colombia. *Am J Trop Med.* 1937;17:639-53.
2. **Walker DH.** *Rickettsia rickettsii*: as virulent as ever. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:448-9.
3. **Walker DH.** Rocky Mountain spotted fever: a seasonal alert. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1111-7.
4. **Walker DH, Bouyer DH.** Rickettsia. En: Murray PL, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* 8th. Washington: ASM Press; 2003. p.1005-14.
5. **Walker DH, Valbuena GA, Olano JP.** Pathogenic mechanisms of diseases caused by Rickettsia. *Ann NY Acad Sci.* 2003;990:1-11.
6. **Walker DH, Lane TW.** Rocky Mountain spotted fever: Clinical signs, symptoms, and pathophysiology. En: Walker DH, editor. *Biology of Rickettsial Diseases.* First edition. Boca Raton: CRC Press; 1988. p.63-78.

7. **Walker DH, Crawford CG, Cain BG.** Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: the basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol.* 1980;11:263-72.
8. **Walker DH, Mattern WD.** Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med.* 1979;139:443-8.
9. **Walker DH, Mattern WD.** Rickettsial vasculitis. *Am Heart J.* 1980;100:896-906.
10. **Kaplowitz LG, Fischer JJ, Sparling PF.** Rocky Mountain spotted fever: a clinical dilemma. En: Remington JS, Swartz MN, editors. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases.* New York: McGraw-Hill Book Company; 1981. p.89-108.
11. **Walker DH.** Rickettsial diseases: an update. *Monogr Pathol.* 1982;23:188-204.
12. **Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ.** Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis.* 1984;150:480-8.
13. **Benavides E, García P, Patino R.** Babesiosis en humanos en Colombia? Bogotá: Corporacion Colombiana de Investigacion Agropecuaria; 2007. p.1-23.
14. **Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrillo P, Hernández J, Parra E, et al.** Rocky Mountain spotted fever, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1058-60.
15. **Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, Krebs JW, Paddock CD, Childs JE.** Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;63:21-6.
16. **de Lemos ER, Alvarenga FB, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, Ferebee TL, et al.** Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of Sao Paulo. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:329-34.
17. **Ruiz BR, Herrero Herrero JI.** Deleterious effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1342-3.
18. **Hidalgo M, Castañeda E, Méndez J, Travassos da Rosa A, Valbuena G.** Detección de anticuerpos contra arbovirus y rickettsias en sueros provenientes del programa centinela de entidades febriles, 2000-2004. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2007;12:81-5.
19. **Miranda AM, Flórez S, Mattar S.** Alta seroprevalencia de rickettsiosis en trabajadores del campo en el municipio de Ciénaga de Oro, Córdoba. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2001;7:71-5.
20. **Childs JE, Paddock CD.** Passive surveillance as an instrument to identify risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: is there more to learn? *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66:450-7.

Gustavo Valbuena, M.D., Ph.D.

Assistant professor; member, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, Department of Pathology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77555-0609