

FIEBRE MANCHADA DE EVOLUCIÓN FATAL EN LA PROVINCIA DE SALTA

ALEJANDRA P. SÁNCHEZ¹, MAURICIO HERRERA VERDUGUEZ¹, ENZO ASIS², GUSTAVO BARROJO¹,
MARISA ORTEGA¹, RICARDO A. LEÓN DE LA FUENTE¹

¹Departamento de Medicina Interna y Terapia Intensiva, ²Departamento de Diagnóstico y Tratamiento,
Hospital Papa Francisco, Salta, Argentina

Resumen Describimos el caso de un varón de 17 años oriundo de la ciudad de Salta quien, 10 días después de visitar una zona rural de la provincia homónima, ingresó a nuestro hospital por convulsiones febriles. Durante la internación presentó exantema seguido de disfunción orgánica múltiple, la que evolucionó rápidamente hacia shock séptico irreversible y muerte a las 48 horas de su admisión. El diagnóstico serológico –altos títulos de IgM e IgG anti-*Rickettsia* spp. por inmunofluorescencia indirecta– arribó post mortem. Las rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas son transmitidas por garrapatas, tienen distribución global y en varios países continúan siendo subdiagnosticadas debido a una baja sospecha clínica. En las provincias del noroeste argentino se agrega la carencia de un laboratorio regional capacitado para efectuar el diagnóstico etiológico. Esta limitación es crítica porque en esa región del país ya ha sido documentada la presencia de las formas graves de la enfermedad, usualmente debidas a *R. rickettsii*. Dado que las fiebres manchadas se presentan como síndromes febriles inespecíficos y los componentes del ciclo enzoótico están presentes en vastas áreas geográficas, incluso en algunas aún no consideradas endémicas para rickettsiosis, su diagnóstico nunca debe ser subestimado. Con el tratamiento antibiótico adecuado instaurado en tiempo oportuno, el pronóstico de este grupo de enfermedades potencialmente mortales mejora en forma drástica.

Palabras clave: rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas, convulsiones febriles, exantema, Argentina

Abstract *Fatal spotted fever in Salta province.* We describe the case of a 17-year-old male patient living in Salta city who, 10 days after visiting a rural area in Salta province, was hospitalized for febrile seizures. Shortly after admission, he developed an exanthema followed by a multiple organ dysfunction that evolved to irreversible septic shock followed by death 48 hours after admission. Serological diagnosis –high IgM and IgG anti-*Rickettsia* spp. antibody titres as detected by indirect immunofluorescence– arrived post mortem. Spotted fever group rickettsioses are tick-borne diseases distributed worldwide and continue being under diagnosed in several countries mainly due to a low clinical suspicion. In the north-western provinces of Argentina there is also the limitation of not counting with a regional laboratory to perform the etiological diagnosis. This is crucial because the severe forms of the disease, which are commonly caused by *R. rickettsii*, have been already documented in the region. Given that spotted fevers have broadly unspecific febrile presentations and the components of the enzootic cycle are present even in geographic areas not yet considered to be endemic for tick borne diseases, their diagnosis should not be underestimated. If the adequate antibiotic treatment is administered timely, the prognosis of this group of life-threatening diseases improves drastically.

Key words: spotted fever group rickettsiosis, febrile seizures, rickettsia, skin rash, Argentina

En la última década, las fiebres manchadas han adquirido un papel importante como enfermedades emergentes y reemergentes en varios países del continente americano: EE.UU., Brasil, México, Costa Rica, Panamá, Colombia y Argentina¹⁻⁷. Sus agentes causales, las bacterias Gram negativas del género *Rickettsia*, son parásitos intracelulares estrictos transmitidos por artrópodos hematófagos. Existen más de 25 especies, de las cuales la más letal es *Rickettsia rickettsii*, causante de la fiebre

manchada conocida como de las Montañas Rocosas, adonde fue descrita originalmente⁸.

Estas enfermedades continúan siendo subdiagnosticadas en muchos países del mundo debido a su variada epidemiología, la diversidad de sus vectores y reservorios, y su presentación incaracterística. Suelen ser confundidas con otras causas de síndrome febril agudo y, aún si existe sospecha clínica, no es frecuente disponer de un laboratorio equipado para realizar el diagnóstico etiológico^{1,9}.

Recibido: 6-III-2018

Aceptado: 25-IV-2018

Dirección postal: Ricardo León de la Fuente, Barrio Solidaridad, Manzana 405 B, 4400 Salta

e-mail: ricaleon@gmail.com

Caso clínico

Varón de 17 años de edad, oriundo de la ciudad de Salta, sin enfermedades previas conocidas, estudiante, que ingresó al

Servicio de Emergencias de nuestro hospital con crisis convulsiva en período post-ictal. Según la anamnesis indirecta a los padres, aproximadamente 10 días antes, el paciente viajó a una finca rural ubicada a 16 km de la localidad de El Tunal, departamento de Metán, en la provincia de Salta, por un trabajo de mecánica.

Seis días antes de la admisión comenzó con síndrome febril, mialgias, cefalea leve, rinitis y odinofagia. A las 48 h de iniciado el cuadro realizó su primera consulta en el hospital, donde se le prescribió tratamiento sintomático en la sospecha de un síndrome gripal o de faringitis viral. Por persistir la fiebre, dos días después fue atendido nuevamente por guardia, donde se le volvió a indicar tratamiento sintomático y se le dio el alta con solicitud de exámenes de laboratorio y ecografía abdominal, que se realizaron al día siguiente en forma ambulatoria. La ecografía abdominal mostraba ecogenicidad normal de hígado, vesícula biliar, vía biliar, riñones y demás estructuras abdominales.

Al sexto día, todavía febril, presentó un cuadro súbito de desorientación témporo-espacial, depresión del sensorio y un episodio convulsivo generalizado. Fue asistido inicialmente por personal de ambulancia y luego trasladado a nuestro hospital. Ingresó al Servicio de Emergencias estupefactual, con Glasgow 9/15 (O2, M5, V2), pupilas reactivas, movía los cuatro miembros, sin rigidez de nuca, signo de Kerning y Brudzinski negativo, Babinski negativo, presión arterial 110/60 mm Hg, temperatura 36.8 °C, frecuencia cardíaca 112 lpm, frecuencia respiratoria 24 rpm, saturación de oxígeno 95%. Con diagnóstico presuntivo de meningoencefalitis aguda se inició tratamiento empírico con ceftriaxona 2 g c/12 h, ampicilina 2 g c/4 h y aciclovir 500 mg c/8 h, además de fenitoína y dexametasona. La tomografía axial computarizada de cerebro estándar realizada ese día no evidenció lesión parenquimatosa aguda, presentó línea media centrada, cisternas basales permeables y sistema ventricular conservado. Por punción lumbar se obtuvo líquido cefalorraquídeo claro gota a gota, glucosa 31 mg/dl, proteínas 143 mg/dl, LDH 39 UI/l, 2 células/mm³, y se

enviaron muestras para exámenes bacteriológico y virológico. También se tomaron muestras de sangre y orina para cultivo.

Cuatro horas después de su ingreso a emergencias se diagnosticó sepsis y fallo de múltiples órganos (renal, hepático, neurológico, hematológico) por lo que fue transferido a la Unidad de Terapia Intensiva. El resto del examen físico mostraba suficiencia respiratoria, fiebre, leve erupción cutánea eritematosa en piel del tórax, ictericia, coluria, abdomen normal, sin visceromegalias, sin edemas, presión arterial 125/85 mm Hg, frecuencia cardíaca 135 lpm. Se continuó con igual esquema antibiótico, antipiréticos, corticoides, reanimación hídrica y se logró diuresis > 110 ml/h. A las 10 h del ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva evolucionó con deterioro brusco del estado neurológico, Glasgow 3/15, mala mecánica ventilatoria e hipertensión arterial. Se realizó intubación orotraqueal y conexión a asistencia respiratoria mecánica.

Al día siguiente empezaron a aparecer máculas violáceas en cara, tronco y los cuatro miembros, que no desaparecían a la vitro-presión y afectaban también palmas y plantas pero respetaban la zona genital (Figura 1). Inmediatamente cayó la tensión arterial media y se administró soporte vasopresor con noradrenalina. El informe de laboratorio mostraba mayor leucocitosis, plaquetopenia grave, acidosis metabólica grave y coagulopatía, con bilirrubina, lacticodehidrogenasa, ácido láctico y creatinina elevadas (Tabla 1). A pesar del soporte ventilatorio y hemodinámico, presentó un paro cardíaco a las 16 h del ingreso a Terapia Intensiva. Mediante maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas se recuperó el ritmo cardíaco sinusal con taquicardia, pero con requerimientos de altas dosis de noradrenalina. Se decidió iniciar terapia de reemplazo renal pero no se logró conectarlo a hemodiálisis debido a la inestabilidad hemodinámica. Presentó un segundo paro cardíaco que respondió a maniobras de reanimación. A las 36 h de su ingreso a Terapia Intensiva aparecieron máculas dérmicas vinosas confluentes generalizadas. Presentó un tercer paro cardíaco, esta vez sin respuesta a las medidas de reanimación.



Fig. 1.— Paciente bajo asistencia respiratoria mecánica con equimosis confluentes diseminadas en cara, tronco y extremidades, día uno post-ingreso al hospital.

Nota: Esta Figura se puede apreciar en color en www.medicinabuenaosaires.com

TABLA 1.- Determinaciones de laboratorio teniendo en cuenta el momento de la internación

Valores	Día (-1)	Día 0	Día (+1)	Día (+2)
Glóbulos blancos	9 000 mm ³	16 400 mm ³	36 800 mm ³	
Hematocrito	46%	47%	28%	
Plaqueta	–	58 000 mm ³	15 000 mm ³	
Creatinina	1.54 mg/dl	2.11 mg/dl	4.42 mg/dl	
Sodio	–	127 mEq/l	149 mEq/l	157 mEq/l
Potasio	–	4.0 mEq/l	7.5 mEq/l	8.3 mEq/l
GOT	224 mUI/l	198 mUI/l	260 mUI/l	2013 mUI/l
GPT	210 mUI/l	188 mUI/l	124 mUI/l	2048 mUI/l
Fosfatasa alcalina	652 UI/l	241 UI/l	210 UI/l	–
Bilirrubina total	5.60 mg/dl	9.39 mg/dl	10.39 mg/dl	3.80 mg/dl
Bilirrubina directa	4.70 mg/dl	8.63 mg/dl	9.89 mg/dl	2.65 mg/dl
LDH	–	–	2323 UI/l	17594 UI/l
PCR	–	245 mg/l	–	–
pH	–	7.33	7.09	7.03
pCO ₂	–	27	34	45
pO ₂	–	103	76	66
HCO ₃	–	14	10	9
Sat O ₂ %	–	96	86	78
Lactato	–	63.9 mmol/l	195 mmol/l	213 mmol/l

GOT: glutamato-piruvato transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; Bi: bilirrubina; LDH: lactato deshidrogenasa
PCR: proteína C reactiva

De los resultados de laboratorio recibidos post mortem, los siguientes fueron negativos: cultivos, tinta china, VDRL y neurovirus (herpes 1-2, enterovirus, Epstein Barr, varicela-zoster, citomegalovirus) en líquido cefalorraquídeo, urocultivo, hemocultivos, HIV, hepatitis A, B y C, VDRL, IgM para citomegalovirus, dengue, hantavirus y leptospira en snagre. Sólo resultó positiva la serología para *Rickettsia* spp. realizada en el Servicio de Bacteriología Especial del Instituto Nacional de Microbiología ANLIS Dr. Carlos Malbrán (referencia nacional para diagnóstico microbiológico de *Rickettsia* sp). Mediante inmunofluorescencia indirecta se detectó la presencia de anticuerpos específicos IgG (> 1/256) e IgM (> 1/64).

Si bien no se encontró evidencia de lesión por mordedura de garrapata en piel ni en cuero cabelludo, el diagnóstico altamente sugestivo de fiebre manchada se realizó sobre la base de: (i) la evolución clínica compatible, (ii) la presencia simultánea de títulos elevados de anticuerpos específicos para *Rickettsia* spp de ambas clases, IgG e IgM, (iii) los resultados de laboratorio negativos para otras infecciones, (iv) el viaje reciente a un área rural con ecosistema propicio.

Discusión

En el noroeste argentino, más precisamente en las provincias de Jujuy y Salta, ya han sido documentados casos de fiebre manchada por *R. rickettsii*^{2, 3, 6-8}. Las garrapatas del complejo *Amblyomma cajennense* (senso lato) fueron identificadas como los vectores principales de *R. rickettsii* en esta región⁷, y están distribuida en todo el norte de Argentina, que es considerado una zona de riesgo epidemiológico^{6, 7, 10}.

Si bien nuestro paciente no sobrevivió el tiempo necesario para documentar confirmación por conversión serológica, los altos títulos de anticuerpos específicos, de clase IgG e IgM detectados simultáneamente son evidencia altamente presuntiva de infección por *Rickettsia* spp. actual o reciente. La evolución rápidamente fatal de la enfermedad y el contexto ecoepidemiológico propicio refuerzan la presunción diagnóstica de fiebre manchada por *R. rickettsii*. Cabe mencionar también que, tal como sucedió en nuestro caso, la lesión por mordedura en la puerta de entrada suele estar ausente en la fiebre manchada por *R. rickettsii*^{2, 8}. Esto contribuyó a demorar la sospecha diagnóstica, sumado a la presentación clínica inespecífica, la ausencia de antecedentes de rickettsiosis en la localidad de El Tunal y la ocurrencia en el área de otras endemias regionales mucho más frecuentes que se presentan también como síndrome febril agudo inespecífico.

El diagnóstico de rickettsiosis, de evidente complejidad, debe ser tenido en cuenta ante cualquier síndrome febril agudo en el noroeste argentino, adonde se ha demostrado la presencia de todos los componentes de su ciclo enzoótico. En la mayoría de los casos no se alcanza el diagnóstico de certeza en las primeras etapas de la enfermedad, y una demora en el inicio del tratamiento de más de 5 días desde el comienzo de los síntomas aumenta el riesgo de deterioro orgánico irreversible, graves secuelas y aún la muerte, como sucedió en este caso^{6, 11}.

Por lo tanto, es importante que el personal de salud reconozca su epidemiología y sus manifestaciones clínicas.

El tratamiento de elección, aún empírico, ante la sospecha clínica de cualquier fiebre manchada por rickettsias es la doxiciclina, un antibiótico de costo relativamente bajo. La dosis es 100 mg c/12 h o 2.2 mg/kg c/12 h para <45 kg, vía oral o endovenosa, en pacientes de cualquier edad, incluyendo niños menores de 8 años y embarazadas. Alternativamente, se puede utilizar tetraciclina 25-50 mg/kg/día o, en casos de intolerancia o alergia a las tetraciclinas, cloranfenicol, 50-75 mg/kg/día. Se recomienda administrarlo por vía ev a pacientes con enfermedad grave que requieran internación. La duración del tratamiento es de al menos 5 días, y debe continuarse hasta 3 días posteriores a la defervescencia de la fiebre o hasta la mejoría clínica. En cuadros más graves el tratamiento se puede prolongar^{1,11}.

Hasta el momento no existen vacunas licenciadas para esta infección, por lo que la manera de prevenirla es disminuir la exposición a los ectoparásitos vectores mediante el uso de repelentes sobre la piel con N-dietilmeta-toluamida, tratando la ropa con permetrina, usando vestimenta de colores claros, pantalones largos y camisas de mangas largas para cubrir muñecas, cintura y tobillo. Se debe revisar la piel hasta dos días posteriores a la exposición. También es muy importante realizar el desmalezado del peridomicilio, controlar ectoparásitos en perros, ganado y otros mamíferos domésticos, y revisar minuciosamente la ropa y los pliegues de la piel de adultos y niños, para descartar la presencia de garrapatas. También, cuando se visite una zona considerada de riesgo, puede ser útil la quimioprofilaxis post-exposición al vector con doxiciclina en monodosis diaria durante tres días².

Este trabajo pretende despertar el interés en una enfermedad poco frecuente en nuestro país, y, como tal, comúnmente subestimada y subdiagnosticada. Es importante tenerla presente como diagnóstico diferencial incluso en turistas que hayan visitado zonas rurales consideradas endémicas y presenten signos y síntomas

compatibles, como ya fue descrito en turistas que visitaron el Parque Nacional El Rey en la provincia de Salta, ubicado a no más de 100 km del caso aquí descrito².

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Ubeira C, Santini M, Angelitti V, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia parkeri*. Administración General de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. C. Malbrán, Buenos Aires, 2016. En: www.anlis.gov.ar/cendie/wp-content/uploads/2016/12/Manual-fiebre-manchada-2016-web.pdf; consultado enero 2018.
2. Seijo A, Giampertti S, Ortiz Mayor SM, et al. Fiebre manchada grave por *Rickettsia rickettsii* en turista en el Noroeste Argentino. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 317-20.
3. Seijo A. Atlas de zoonosis y enfermedades emergentes. 1era ed. Buenos Aires: Editorial Fundación Mundo Sano, 2015, pp 165-77.
4. Quintero Vélez JC, Hidalgo M, Rodas González JD. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Univ Sci* 2012; 17: 82-99.
5. Parola P, Labruna M, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in America: Unanswered questions and emerging diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 40-50.
6. Paddock CD, Fernández S, Echenique GA, et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 687-92.
7. Ripoll CM, Remondegui CE, Ordonez G, et al. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 350-4.
8. Renvoisé A, Mediannikov O, Raoult D. Old and new tick-borne rickettsioses. *Int Health* 2009; 1: 17-25.
9. Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia*, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:163-72.
10. Saracho Bottero MN, Tarragona EL, Nava S. Spotted fever group *Rickettsiae* in *Amblyomma* ticks likely to infest humans in rural areas from northwestern Argentina. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 391-5.
11. Biggs H, Behravesh C, Traeger M. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis, United States. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1-44.