

EVIDENCIA SEROLÓGICA DE LA PRESENCIA DE RICKETTSIAS DEL GRUPO DE LA FIEBRE MANCHADA EN LA AMAZONÍA DEL PERÚ

Moisés Sihuíncha M¹, Elizabeth Anaya F², Victoria Carranza V³, Salomón Durand V⁴

RESUMEN

Con el objetivo de demostrar la existencia de transmisión de Rickettsias del grupo de la fiebre manchada en la Amazonía peruana, se tomaron muestras de sangre a pacientes febriles agudos en establecimientos de salud de la ciudad de Iquitos, la ciudad más poblada de la Amazonía del Perú. Las muestras fueron procesadas mediante inmunofluorescencia indirecta para medir anticuerpos totales e IgG específica para el grupo de fiebre de las manchadas. Entre enero y julio de 2006, se obtuvieron muestras de 250 pacientes. El 37% de las muestras tuvieron títulos positivos de IgG, demostrando así haber tenido contacto con el agente; de ellas, nueve fueron clasificadas como casos agudos, en los que se descartó otras infecciones endémicas como dengue, malaria y leptospirosis. Los casos presentaron una enfermedad febril acompañada de síntomas como tos, sarpullido y hemoptisis. Cuatro casos fueron hospitalizados, dos fueron graves y uno de ellos falleció. En conclusión, existe evidencia serológica de la circulación de Rickettsias del grupo de las fiebre manchada en la Amazonía peruana, por su frecuencia y potencial gravedad debería ser tomada en cuenta como diagnóstico diferencial del síndrome febril agudo en esta región.

ABSTRACT

Blood samples were taken from acutely ill febrile patients in health centers in Iquitos, the most densely populated city in Peruvian Amazon jungle, in order to prove the transmission of spotted fever group-related Rickettsia transmission. Samples were processed using indirect immunofluorescence for measuring total antibodies and specific IgG for the spotted fever group. Between January and July 2006, 250 patients had samples taken. 37% had positive IgG titers showing that these patients had contact with the agent; and out of them, nine were adjudicated as acute cases, where other endemic conditions were ruled out, such as dengue fever, malaria, and leptospirosis. Cases identified had a febrile illness with the following concomitant symptoms and signs: cough, skin rash, and hemoptysis. Four patients were hospitalized, two had severe illness, and one of them ultimately died. We conclude that there is evidence of spotted fever group-related Rickettsia circulation in the Peruvian Amazon jungle, so this condition should be taken into account as a differential diagnosis for acute febrile syndrome in this region.

INTRODUCCIÓN

Las Rickettsiosis son un grupo de enfermedades transmitidas por bacterias gramnegativas intracelulares obligadas, agrupadas en el género Rickettsia. Este género está constituido por bacterias de varias especies que son comúnmente clasificadas en dos grupos, el grupo de las fiebres manchadas y el grupo de las fiebres tíficas¹.

En el Perú se conocía desde los años 30 la presencia de Rickettsias del grupo de las fiebres tíficas, *R. prowasekii* que causa el tifus epidémico y es transmitido por piojos y *R. typhi* que causa el tifus endémico o murino y es transmitido por pulgas, pero es recientemente que se descubre la circulación de Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas².

¹ Hospital de Apoyo Iquitos. Loreto, Perú.

² Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

³ Laboratorio de Referencia Regional de Loreto. Loreto, Perú

⁴ Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales - NMRCD. Perú.

Este estudio fue financiado en parte por el Instituto Nacional de Salud. Las opiniones y afirmaciones contenidas en el presente documento son la opinión privada de los autores y no son oficiales ni reflejan la opinión del *Naval Medical Research Center Detachment (NMRCD)*, Departamento de Marina o del Servicio Naval de EUA.

En el 2002, al investigar el brote de una enfermedad febril en la costa norte, se demostró la circulación de Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas, posteriormente se halló también evidencia serológica de su circulación en los andes y selva alta central^{3,4}. Las Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas son consideradas una enfermedad emergente en el mundo. En los últimos años se han descubierto nuevas especies de este grupo y se viene demostrando su transmisión en lugares donde no se conocía su presencia⁵.

Con el objetivo de conocer si existe transmisión de esta bacteria en el llano amazónico peruano, se tomaron y analizaron muestras sanguíneas de pacientes con enfermedad febril aguda, para demostrar la presencia de Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas en la ciudad de Iquitos.

EL ESTUDIO

La ciudad de Iquitos está ubicada en las orillas del río Amazonas, es la ciudad más grande del llano amazónico peruano. Tiene una población de 400 mil habitantes, las condiciones de salubridad son inadecuadas, más de 30% de la población no tiene red de agua intradomiciliaria ni alcantarillado. La temperatura promedio es de 30 °C y las lluvias son constantes durante todo el año.

Se tomaron muestras de 5 mL de sangre total a pacientes con fiebre de menos de 14 días de evolución, con sospecha de Rickettsiosis, la toma se hizo en establecimientos de salud (centros y hospitales) de la ciudad de Iquitos entre enero y julio de 2006.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 3500 rpm y el suero fue trasladado al Laboratorio de Referencia Regional de Loreto en Iquitos, donde fue evaluado por el método de inmunofluorescencia (IFI) [esta prueba permite detectar anticuerpos totales e IgG para el grupo

tifus y grupo fiebre manchada], las muestras positivas fueron enviadas al Laboratorio de Referencia Nacional de Rickettsiosis del Instituto Nacional de Salud en Lima, para su confirmación y control de calidad.

Se consideró como caso agudo cuando se obtuvo en una muestra única un título de anticuerpos a 1:256, o cuando hubo un incremento al cuádruple en dos muestras pareadas. De los casos agudos confirmados se revisaron las historias clínicas, buscando los signos y síntomas que caracterizaban el cuadro clínico.

Entre enero y julio de 2006 se enrolaron a 250 pacientes, sólo se pudo obtener muestras pareadas (aguda y convaleciente) de 18 de ellos. De las muestras evaluadas, 93 pacientes (37,2%) tuvieron anticuerpos contra Rickettsias en la prueba de inmunofluorescencia. De estas, 9 (3,6%), cumplieron con el criterio de confirmación y fueron catalogados como casos agudos, tres tuvieron un título de 1:256 y seis seroconvirtieron de negativo a positivo en las muestras pareadas. De 93 pacientes, 84 (33,6%) tuvieron títulos bajos de IgG de 1:64 a 1:128 y fueron catalogados como no casos agudos.

Las características clínicas de los pacientes que fueron catalogados como agudos se detallan en la tabla 1. El síntoma predominante fue fiebre, sólo cuatro presentaron sarpullido, cuatro casos requirieron hospitalización, dos fueron graves y uno de ellos falleció.

El caso uno se trató de un niño de diez años que presentaba fiebre, náuseas, vómitos, cefalea y siete días después, epistaxis, por lo que es llevado al hospital e ingresado como un probable caso de dengue hemorrágico por tener prueba del lazo positiva. En la hospitalización, la gota gruesa para malaria y la serología para dengue fueron negativas, las plaquetas estuvieron siempre por encima de cien mil, el paciente fue dado de alta tres días después de su hospitalización luego de recibir amoxicilina por vía oral y haber caído la fiebre y detenido la epistaxis.

Tabla 1. Características de los casos agudos de Rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas encontrados por serología en Iquitos, 2006.

Caso	Dx*	Origen	Edad	Fiebre	Cefalea	Mialgias	Diarrea	Ictericia	Rash	Sangrado
1**	Viraje	HAI	10 / M	+	+	+	-	+	+	Epistaxis
2**	Viraje	HAI	18 / F	+	-	+	+	-	-	-
3	Viraje	PS. San Antonio	19 / M	+	+	-	-	-	-	-
4	1:256	PS. 6 de Octubre	38 / M	+	+	+	-	-	+	Hemoptisis
5**	viraje	HRL	24 / M	+	+	+	+	-	-	Hemoptisis
6**	viraje	HRL	20 / M	+	-	-	-	-	-	Espujo hemoptoico petequias
7	1:256	HAI	34 / F	+	+	+	-	-	-	-
8	viraje	PS. Tupac	54 / M	+	-	+	-	+	-	-
9	1:256	PS. Quistococha	- / F	+	+	+	-	-	-	-

* Se consideró como caso agudo cuando se obtuvo en una muestra única un título de anticuerpos \geq a 1:256, o cuando hubo un incremento al cuádruple en dos muestras pareadas. ** Casos que requirieron hospitalización. HAI: Hospital de Apoyo de Iquitos; HRL: Hospital Regional de Loreto.

El caso dos fue un varón, de 24 años, procedente de una zona rural de Iquitos. El paciente inició su enfermedad con fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, cefalea y dolor abdominal. Al quinto día se agregó tos y esputo hemoptoico. Al ser admitido en el hospital, el paciente estaba hemodinámicamente estable, presentaba sarpullido cutáneo y petequias difusas, eritema facial e inyección conjuntival. El hemograma mostró leucocitos y neutrófilos normales, sin desviación izquierda, el hematocrito, el tiempo de sangría y coagulación, la bioquímica hepática, la glucosa, la urea y la creatinina tuvieron valores normales; la gota gruesa para malaria fue negativa, además se realizó serología para dengue, leptospira y fiebre amarilla, que fueron negativas. Estuvo hospitalizado por cinco días, recibió hidratación y paracetamol, evolucionando favorablemente.

El caso cinco se trató de una mujer de 20 años, procedente de una zona urbana de Iquitos. El cuadro clínico se inició con fiebre, escalofríos y malestar general. Al tercer día se agregó dolor lumbar y tenesmo urinario. El sexto día tuvo náuseas y un episodio de vómitos. Al ingresar al hospital la paciente estaba hemodinámicamente estable, presentaba fiebre, al examen se encontró puño percusión lumbar bilateral positiva y puntos reno-ureterales bilaterales positivos. El primer día de hospitalización presenta esputo con rasgos hemoptoicos. Se halló plaquetopenia (43 000), pero el control de plaquetas a los dos días fue de 177 000. El hemograma mostró leucocitos con neutrófilos normales, sin desviación izquierda, hematocrito normal, examen de orina con leucocituria. La gota gruesa fue positiva para *P. vivax*, las aglutinaciones tíficas, paratíficas y *Brucella* resultaron negativas. Se solicitó, además, serología para dengue, que fue negativa. La paciente permaneció hospitalizada por cuatro días recibiendo tratamiento para malaria y ceftriaxona evolucionando adecuadamente.

El caso seis fue una mujer de 18 años, procedente de la zona rural de Iquitos (río Nanay), como antecedente refería crianza de perros y haber visto ratas en su domicilio. El cuadro clínico se inició con anorexia, malestar general, cefalea e ictericia leve la cual al quinto día se hace marcada, se asocia a coluria y náuseas. El séptimo día se agrega fiebre, motivo por el cual acude a hospital de Iquitos. Al ingresar al hospital se le encuentra en mal estado general, adelgazada, con leve deshidratación, polipneica, febril, con ictericia marcada de piel y mucosas, hepatoesplenomegalia dolorosa. Presentaba estreñimiento. El hemograma mostró leucopenia (3000), neutrófilos normales y anemia grave (6g/dL), la gota gruesa para malaria fue negativa. Al quinto día de hospitalización se repite hemograma mostrando leucocitosis, neutrofilia, desviación izquierda y plaquetas

normales; el examen de orina evidenció leucocituria, presentaba hiperbilirrubinemia a predominio indirecto, con transaminasemia leve. El control de hemograma a la semana mostró mayor leucocitosis y neutrofilia. La ecografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia de parénquima hiperecogénico sin lesiones focales. Se realizó serología para hepatitis, leptospira, dengue y *Rickettsias*, resultando las tres primeras negativas y la última fue inicialmente negativa pero al analizar una segunda muestra, resultó positiva. Durante los seis primeros días de hospitalización la paciente evolucionó estacionariamente, persistiendo febril, ictericia, náusea y con leve polipnea; al sexto día se agrega trastorno del sensorio, polipnea marcada e hipotensión arterial, al octavo día la sintomatología previa se exacerba y se agrega inyección conjuntival marcada y finalmente fallece. Durante la hospitalización recibió ampicilina los tres primeros días, al cuarto día se cambió a ceftriaxona, luego se agregó tratamiento antimalárico con quinina + clindamicina por la sospecha de malaria grave. El diagnóstico de *Rickettsiosis* se conoció después de su fallecimiento.

DISCUSIÓN

Los resultados evidencian que existe circulación de *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchada en la ciudad de Iquitos en el llano amazónico peruano, 37% de los sujetos analizados tenían anticuerpos para *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchadas, y nueve de ellos eran casos agudos, uno de ellos evolucionó fatalmente.

No es posible conocer por serología la especie causal, puesto que sólo se puede diferenciar si pertenecen a uno de los dos grupos, al grupo tífus o al grupo de las fiebres manchadas, 17 especies están clasificadas en este último grupo, 15 de ellas están relacionadas con enfermedades específicas en humanos⁶. Si bien es cierto que las enfermedades que producen, comparten características comunes, se diferencian por la gravedad de los casos y la predominancia de afectación de algún órgano⁶. Al compartir antígenos comunes es imposible diferenciar la especie entre el grupo de la fiebre manchada por inmunofluorescencia, para esto sería necesario recurrir a otros métodos diagnósticos como el PCR o al cultivo⁷.

El mecanismo de transmisión de estas bacterias no se conoce en el Perú. Las *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchadas son transmitidas por artrópodos a los seres humanos, la *R. Akari* por ácaros, la *R. felis* por pulgas y los demás están relacionadas con garrapatas⁶. En el norte del Perú se ha encontrado, por PCR, pulgas infectadas con *R. felis*⁸. Es frecuente la presencia de pul-

gas en perros y gatos en la ciudad de Iquitos, por lo tanto, es posible suponer que sea la *R. felis* y las pulgas los responsables de la transmisión de esta enfermedad.

El cuadro de los casos descritos se caracteriza por fiebre acompañada de síntomas indiferenciados como cefalea, mialgias y tos. Sólo dos casos fueron graves pero cuatro requirieron hospitalización (Tabla 1); hay que tener en cuenta además que sólo se pudo obtener el segundo suero y por tanto la confirmación en 18 de los casos, por lo que es posible que la cantidad de casos agudos haya sido mayor.

La malaria vivax es muy frecuente en la ciudad de Iquitos⁹, y en zonas endémicas no es rara la coexistencia de enfermedades infecciosas como dengue, leptospirosis o en este caso rickettsiosis, como se demostró en un estudio de vigilancia de febriles realizado en Jaén¹⁰.

En el 2001 hubiese sido posible demostrar la presencia de Rickettsias cuando se realizó la vigilancia de febriles, sin embargo, no se consideraron a las muestras de Yurimaguas e Iquitos para Rickettsiosis y sólo a las de un área ya conocida como Piura¹¹.

El tratamiento de elección para las Rickettsiosis son los macrólidos, la tetraciclina o la doxiciclina que se administran por cinco o diez días. En el caso de intolerancia a los macrólidos es posible usar el cloranfenicol. Los betalactámicos y los aminoglicósidos no son eficaces, tampoco es útil la ciprofloxacina⁶. El tratamiento empírico esta indicado ante la sospecha, teniendo en cuenta que esta enfermedad puede evolucionar de forma fatal.

Esto es importante para el manejo clínico de los casos febriles de Iquitos y alrededores, ya que la Rickettsiosis debe ser tomada en cuenta como diagnóstico diferencial y se debería usar macrólidos dentro de una terapia empírica, además los centros asistenciales de referencia regional deberían ser capaces de diagnosticar esta enfermedad.

En conclusión, existe evidencia serológica de la presencia de Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas en la ciudad de Iquitos, en el llano amazónico peruano, los establecimientos de salud deberían tomar en cuenta esta enfermedad como diagnóstico diferencial en pacientes con un síndrome febril agudo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los residentes de medicina tropical, Cecilia Agurto y Juan Carlos Celis por su apoyo en la búsqueda de información, y al biólogo Manuel Céspedes por su valiosa revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F.** Enfermedades producidas por Rickettsia. *Enf Infec Microbiol Clin* 2005; 23(3): 163-72.
2. **Morón C.** Tifus exantemático: enfermedad reemergente en el Perú. *Rev Med Exp* 1999; 15(1-2): 51-54.
3. **Blair PJ, Schoeler GB, Moron C, Anaya E, Caceda R, Cespedes M, et al.** Evidence of rickettsial and leptospira infections in Andean northern Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(4): 357-63.
4. **Schoeler GB, Moron C, Richards A, Blair PJ, Olson JG.** Human spotted fever rickettsial infections. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(4): 622-24.
5. **Raoult D, Roux V.** Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(4): 694-719.
6. **Parola P, Padock C, Raoult D.** Tick-borne rickettsiosis around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 719-56.
7. **La Scola B, Raoult D.** Laboratory diagnosis of Rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35(11): 2715-27.
8. **Blair PJ, Jiang J, Schoeler GB, Moron C, Anaya E, Cespedes M, et al.** Characterization of spotted fever group rickettsiae in flea and tick specimens from northern Peru. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4961-67.
9. **Celis J, Montenegro R, Castillo A, Che E, Muñoz A.** Evolución de la malaria en la región Loreto. *An Fac Med* 2003; 64(4): 261-66.
10. **Troyes L, Fuentes L, Troyes M, Canelo L, García M, Anaya E, et al.** Etiología del síndrome febril agudo en la provincia de Jaén, Perú 2004-2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2006; 23(1): 5-11.
11. Perfil etiológico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en salud pública en el Perú, 2000-2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2005; 22(3): 165-74.

Correspondencia: Dr. Moises Sihuincha Maldonado. Hospital de Apoyo de Iquitos. Loreto, Perú
 Dirección: Hospital de Apoyo Iquitos, Departamento de medicina, Iquitos Loreto Perú
 Teléfono: (51) 065-241038
 Correo electrónico: sihuincha@hotmail.com