

XVII INFECCIONES POR RICKETTSIAS Y FIEBRE Q

DR. DAVID A. RELMAN
DR. MORTON N. SWARTZ

Patogenia, fisiopatología y patología de las rickettsiosis

Las rickettsias son parásitos intracelulares obligados, cocobacilares. Casi todas las rickettsias patógenas para los humanos se desarrollan en un ciclo artrópodo animal reservorio-artrópodo en la naturaleza, y la infección humana es solo un fenómeno incidental, sin importancia para este ciclo.¹ La única excepción a este patrón es el agente del tifo epidémico, *Rickettsia prowasekii*, que se desarrolla en un ciclo humano-piojo.

Existen cuatro grupos clínicos de rickettsias patógenas: el grupo de las fiebres manchadas, el grupo del tifo, el grupo *Ehrlichia* y el grupo *Bartonella* (antes *Rochalimaea*), que incluye a los agentes causales de la angiomatosis bacilar, la fiebre por rasguño de gato y la fiebre de las trincheras [ver tabla 1]. Todos estos organismos pertenecen a la subdivisión de las alfa-proteobacterias, cuyos miembros suelen establecer relaciones endosimbióticas estrechas con sus células huésped [ver figura 1]. Esta característica explica porqué la propagación de estos organismos en el laboratorio es difícil y puede explicar en parte porqué algunos se han detectado o identificado solo recientemente con métodos moleculares. *Coxiella burnetti*, el agente causal de la fiebre Q, se relaciona con *Legionella pneumoniae*, ambas son gama-proteobacterias y se relacionan solo en forma lejana con las alfa-proteobacterias.

Figura 1
Arbol filogenético de algunas alfa-proteobacterias.

Tabla 1Enfermedades por rickettsias

	Enfermedad	Rickettsia	Distribución geográfica	Modo de transmisión a los humanos	Exantema		Prueba diagnóstica de laboratorio preferida
					Tipo	Distribución	
Grupo de las fiebres manchadas	Fiebre manchada de las montañas rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	En los EUA, en especial en los estados del Atlántico sur y Oklahoma	Mordedura de garrapata	Macular maculopapular, petequiral	Extremidades a tronco, palmas y plantas	Tinción con inmunofluorescencia de muestra de piel, AFI, AHI
	Rickettsiosis varioliforme	<i>R. akari</i>	Estados Unidos, en la antes Unión Soviética	Mordedura de ácaro	Papulovesicular	Tronco, cara, extremidades	AFI
Grupo del tifo	Endémico (murino)	<i>R. Typhi</i>	En todo el mundo, en los estados del sureste y Golfo de los EUA	Inoculación de heces infectadas de pulga a la piel erosionada	Mucular, maculopapular	Troco a extremidades	AFI, PCR?
	Epidémico (transmitido por piojos)	<i>R. prowasekii</i>	En todo el mundo	Inoculación de heces del piojo del cuerpo a la piel erosionada	Mucular, maculopapular	Troco a extremidades	AFI
Grupo Ehrlichia	Ehrlichiosis humana monocítica	<i>E. chaffeensis</i>	En los estados del noreste, norte centro y pacífico de los Estados Unidos	Contacto con ardillas voladoras	Ninguno	Ninguna	AFI, PCR?
	Ehrlichiosis humana granulocítica	Especies <i>Ehrlichia</i> *	EUA, Europa	Mordedura de garrapata	Ninguno	Ninguna	AFI, PCR?
Grupo Bartonella	Angiomatosis bacilar	<i>B henselae</i> <i>B quintana</i>	EUA, Europa, Rusia, México	Mordedura de garrapata	Pápulas angiomatosas	Diseminada	Tinción de plata de la biopsia, AFI, PCR?
	Fiebre de las trincheras	<i>B quintana</i>	EUA (en especial los estados del sur), Europa	Inoculación por gato	Ninguno	Ninguna	Hemocultivo, AFI
	Enfermedad por rasguño de gato	<i>B henselae</i>	Región andina de Sudamérica	Piojo del cuerpo	Pápula en el sitio de inoculación	Diseminada	Tinción de plata de la biopsia, AFI, PCR?
	Fiebre de Oroya	<i>B bacilliformis</i>	Sur y sureste de	Inoculación por gato	Pápulas angiomatosas	Diseminada	Hemocultivo

	verruga peruana		Asia		(verruga peruana)		
Otros organismos semejantes a rickettsias	Tifo de los marorrales	<i>Orientia tsutsugamuchi</i>	Pacífico sur	Mordedura de flebotomo Mordedura de ácaro Inhalación de heces secas infectadas de animales como vacas y ovejas	Escara, después macular o maculopapular	Tronco a extremidades	AFI
	Fiebre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	En todo el mundo	Ingestión de leche cruda	Ninguno	Ninguna	AFI, ELISA

* Este organismo está muy relacionado con *E. Phagocytophila*, pero ha sido renombrado.

ELISA- ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas , AFI- anticuerpos por fluorescencia indirecta AHI- anticuerpos por hemaglutinación indirecta PCR- reacción en cadena de la polimerasa.

Las rickettsias se introducen a los humanos por un vector artrópodo, excepto en el caso de *C. burnetti*, que los humanos suelen adquirir al inhalar polvo infectado. *B. henselae* se transmite de gatos a humanos por inoculación directa [ver tabla 1]. Se desarrollan lesiones obvias en el sitio de mordedura de la rickettsiosis varioliforme, la fiebre manchada del Mediterráneo, el tifo de los matorrales y la fiebre por rasguño de gato, pero no en el resto de las rickettsiosis.

Durante el periodo de incubación las rickettsias se multiplican en el sitio de la lesión, invaden en forma transitoria la corriente sanguínea y se establece la infección. La mayoría de las rickettsias infectan las células endoteliales a través de la microvasculatura, pero los organismos *Ehrlichia* infectan leucocitos. La rickettsemia recurre poco después del inicio de la fiebre y de la enfermedad sistémica evidente. Las lesiones vasculares causadas por el daño a las células endoteliales por las rickettsias provocan los cambios patológicos que ocurren en todo el organismo, sobre todo en la piel, el corazón, el cerebro, los pulmones y el músculo. El daño vascular es más marcado en la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR), en la que son característicos las trombosis y los microinfartos.

Las lesiones vasculares en las meningitis probablemente sean responsables de la cefalea tan intensa característica de las enfermedades por rickettsias. En las infecciones severas del grupo del tifo o de la fiebre manchada puede ocurrir pérdida considerable del líquido extravascular como consecuencia del daño vascular, dando como resultado estado de choque y muerte. En las rickettsiosis se llegan a desarrollar miocarditis e insuficiencia miocárdica. En los casos fulminantes ocurre insuficiencia renal, disfunción hepática severa y estado de coma debido al daño vascular a los riñones, el hígado y el sistema nervioso central, así como por la hipovolemia. La presencia de lesiones hemorrágicas extremas indica el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID).

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas

La FMMR es una enfermedad febril aguda transmitida por garrapatas, causada por *R. rickettsii* y caracterizada por inicio súbito, fiebre, cefalea y exantema que comienza en las extremidades y se disemina hacia el tronco.

R. rickettsi (al igual que otros miembros del grupo de las fiebres manchadas), crece en el núcleo y en el citoplasma de las células infectadas.² *R. rickettsii* puede causar la enfermedad en parte al inducir la formación de radicales libres del oxígeno que después ocasionan muerte a las células endoteliales.³ Al mismo tiempo, *R. rickettsii* puede bloquear la muerte celular programada, o apoptosis, protegiendo en forma temporal su sitio de crecimiento.⁴ Los materiales procoagulantes derivados del endotelio dañado pueden activar a las plaquetas y desencadenar las vías de coagulación y fibrinólisis, ocasionando trombosis y CID.

Los vectores de la FMMR incluyen principalmente a la garrapata del perro, *Dermacentor variabilis*, en el este de los Estados Unidos y a la garrapata de la madera, *D. andersoni*, en el oeste. Con menos frecuencia, la garrapata de Lone Star, *Amblyomma americanum*, es vector de la FMMR en el sur y sureste. Las garrapatas sirven como reservorios de la infección por *R. rickettsii* porque estos animales adquieren una infección no letal y de por vida al alimentarse de roedores infectados o de otros animales silvestres pequeños, o por transmisión transovárica materna. Por lo general la infección se transmite a los humanos sólo si las garrapatas permanecen adheridas por varias horas. La infección puede también adquirirse por abrasiones de la piel cuando las garrapatas son retiradas.

R. rickettsii, y por lo tanto la FMMR, se encuentra solo en el hemisferio occidental. La incidencia de FMMR en los Estados Unidos ha permanecido estable, se reportan cada año alrededor de 600 casos de FMMR.⁵ La distribución geográfica de la FMMR es una característica conspicua de la FMMR. El área de las Montañas Rocosas, donde la enfermedad se descubrió originalmente a fines del siglo pasado, es responsable actualmente de menos del 2 por ciento de los casos. Todos los estados, excepto Maine, Alaska y Hawái, han reportado casos, pero la tercera parte de los mismos ocurre en Oklahoma y Carolina del Norte [ver tabla 1]. Algunas regiones circunscritas pequeñas son responsables de un alto porcentaje de los casos, incluyendo áreas urbanas.

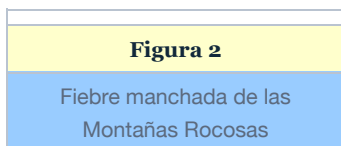
El 90 por ciento de los casos de FMMR ocurre en los meses de abril a septiembre, periodo en que las garrapatas están activas y las personas realizan actividades recreativas al aire libre. Los niños se afectan en forma desproporcionada, la incidencia del padecimiento es mayor en niños entre 5 y 9 años de edad. Debido a que los perros pueden adquirir FMMR, pueden servir como medio para la transmisión de garrapatas infectadas de su reservorio en la naturaleza al ambiente humano inmediato. Algunos pocos casos de FMMR se han adquirido en el laboratorio por la inoculación accidental o por inhalación de aerosoles.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Después de un periodo de incubación de 3 a 12 días, el inicio clínico de la FMMR suele ser súbito, con cefalea severa, náusea, calosfrío, fiebre elevada, mialgias y debilidad importante. El dolor abdominal puede ser intenso y se debe a la afección de la musculatura abdominal. Algunas veces el inicio es gradual, con manifestaciones inespecíficas como anorexia, fiebre de bajo grado y malestar. Después de uno a dos días la fiebre se incrementa con rapidez hasta 39.4 a 40.6°C y continúa con un patrón en agujas. La cefalea intensa permanece como un síntoma prominente y puede desarrollarse rigidez de nuca. En los casos graves ocurre confusión y obnubilación mental, lo que crea un cuadro que recuerda al de la encefalitis o meningitis aséptica; el examen del líquido cefalorraquídeo puede revelar pleocitosis.⁶

La triada de fiebre, cefalea y exantema se reporta en alrededor del 50 a 60 por ciento de los casos confirmados de FMMR.^{6,7} El exantema es el signo diagnóstico más valioso, por lo general se desarrolla al segundo o tercer día de la enfermedad, pero puede aparecer hasta el sexto día en el 20 por ciento de los casos. En un 4 a 16 por ciento de los pacientes no se observan lesiones cutáneas, y en otros el exantema puede ser evanescente.⁸ La llamada enfermedad sin manchas (sin exantema) puede ser más frecuente en individuos varones, afroamericanos, mayores de 25 años, y no es menos severa. El exantema comienza como máculas eritematosas alrededor de las muñecas y los tobillos. En un día la erupción se disemina por las extremidades hasta el tronco y la cara. Las lesiones se vuelven maculopapulares con rapidez y, si no se instituye

tratamiento, al cuarto día de la enfermedad se vuelven petequiales. No se presenta enantema. La progresión centripeta de la erupción y la presencia de lesiones en las palmas y las plantas son características diagnósticas del exantema [ver figura 2]. Aumenta la fragilidad capilar, lo que es evidente cuando se aplica un torniquete o un brazalete para tomar la presión arterial. En las infecciones graves, sobre todo en pacientes con hipotensión marcada y persistente, pueden desarrollarse grandes lesiones purpúricas en las extremidades que se vuelven necróticas. Otras características de la FMMR son esplenomegalia (que se observa en 25 por ciento de los pacientes), dolor muscular, náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal. Es común la tos no productiva con datos radiológicos de infiltrados intersticiales y alveolares. El edema pulmonar secundario a extravasación de líquido de la vasculatura pulmonar suele ocasionar deterioro en el intercambio de gases.



La hipotensión secundaria a los cambios circulatorios periféricos de la FMMR puede complicarse por disfunción miocárdica. Puede ocurrir insuficiencia renal aguda, que por lo general indica inadecuada perfusión a los riñones. La edad avanzada y la trombocitopenia se asocian con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal.⁹

DATOS DE LABORATORIO

El recuento de leucocitos es usualmente normal o ligeramente disminuido. Ocurre trombocitopenia casi en la mitad de los pacientes; es importante el seguimiento del recuento plaquetario para detectar en forma temprana la CID. Otras alteraciones de laboratorio incluyen anemia, hiponatremia, aumento de las aminotransferasas y bilirrubinas séricas y azoemia.

El diagnóstico de laboratorio suele establecerse por serología, pero ninguna de las pruebas serológicas son útiles para el diagnóstico temprano. La prueba más sensible y específica es la determinación de anticuerpos por fluorescencia indirecta (AFI), seguida de la prueba de anticuerpos por hemaglutinación indirecta (AHI). En la actualidad se aplica la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de las enfermedades por rickettsias. El ensayo de PCR permite la detección temprana de *R. rickettsii* en el suero del paciente.¹⁰ Existe esta prueba en algunos departamentos de salud de los estados o en los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA (404-639-1075). En la actualidad, la reacción de Weil-Felix está fuera de uso por su falta de sensibilidad y esocpecificidad.

Entre el tercero y cuarto día de la enfermedad es posible demostrar rickettsias mediante técnicas de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa en las muestras de biopsia de las lesiones cutáneas maculares.^{5,11} Estas técnicas son en la actualidad la mejor manera de realizar un diagnóstico temprano y específico. Es posible aislar las rickettsias de la sangre en cultivo celular, pero esta técnica no es práctica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El estadio preeruptivo de la FMMR es indistinguible de diversas infecciones bacterianas o virales agudas, pero las características estacionales y regionales de la enfermedad son especialmente importantes en el diagnóstico diferencial de la FMMR. El antecedente de exposición a garrapatas orienta; sin embargo, no existe el antecedente en el 10 a 40 por ciento de los casos comprobados de FMMR. Cuando no existe exantema, la FMMR puede confundirse fácilmente con la ehrlichiosis porque las dos enfermedades son endémicas en regiones geográficas similares y son transmitidas por el mismo tipo de garrapatas. Una vez que las lesiones cutáneas aparecen, la FMMR puede confundirse con sarampión o meningococcemia.

Sin embargo, en el sarampión existe un enantema característico (manchas de Koplik) y el exantema se vuelve confluyente en forma rápida, mientras que en la FMMR las lesiones suelen permanecer discretas. En la meningococemia fulminante la evolución de las lesiones maculares a lesiones petequiales o purpúricas generalmente ocurre rápidamente en el primer día de la enfermedad, mientras que en la FMMR la evolución es más lenta. En la meningitis meningococcémica el LCR contiene pleocitosis polimorfonuclear. En la FMMR el LCR suele contener de 10 a 100 células/mm³, la mayoría linfocitos, con una cuenta menor de neutrófilos.⁵

Otras infecciones que pueden confundirse con la FMMR incluyen infecciones por enterovirus (particularmente por el ecovirus 9), mononucleosis infecciosa, fiebre recurrente, leptospirosis, fiebre tifoidea y en ocasiones púrpura trombocitopénica idiopática.

La rickettsiosis varioliforme, el único otro miembro del grupo de la fiebre manchada que ocurre en los Estados Unidos, se distingue fácilmente de la FMMR por una escara en el sitio inicial de la picadura, por la naturaleza papulovesicular de la erupción y por su curso clínico leve. El tifo murino (endémico), presente en el Golfo, en los estados del sureste y en el sur de California, se parece mucho a la FMMR pero suele ser más moderado, el exantema no es purpúrico, y es menos extenso que la erupción de la FMMR. En el tifo epidémico y endémico el exantema comienza sobre el tronco, y se difunde centrífugamente hacia las extremidades, pero suele respetar las palmas, las plantas y la cara.

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano es muy eficaz cuando se inicia en forma temprana en la FMMR (i.e., antes o al aparecer el exantema). En un marco epidemiológico apropiado debe considerarse el inicio del tratamiento aún en ausencia de este dato diagnóstico. La doxiciclina o la tetraciclina son el antibiótico de elección. La doxiciclina se administra por vía oral en dosis de 200 mg/día dividida cada 12 horas, y la tetraciclina se indica por la misma vía en dosis de 25 a 30 mg/kg/día en dosis dividida cada 6 horas, sin dosis inicial diferente. El cloranfenicol es una alternativa útil cuando se administra por vía oral en dosis inicial de 50 mg/kg seguida de 50 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas.

Si el paciente está grave o no puede tomar antibióticos por vía oral, éstos deben administrarse por vía intravenosa. La doxiciclina se administra por vía intravenosa en dosis de 4.4 mg/kg/día hasta 200 mg/día en dosis divididas cada 12 horas. La dosis de cloranfenicol es al inicio de 15 a 20 mg/kg I.V., seguida de 30 a 50 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas. En cuanto es posible se cambian los medicamentos a la vía oral. Por lo general, los síntomas disminuyen a las 24 horas, y la fiebre desaparece en 3 días. El tratamiento antibiótico se suspende después de que el paciente ha permanecido afebril durante 2 a 3 días.

Las sulfonamidas no son solamente ineficaces, sino que llegan a ser peligrosas, por lo que no deben utilizarse.

Además del uso de quimioterapia específica, el tratamiento debe encaminarse a la correlación de las complicaciones severas como hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos de electrolitos, azoemia trombocitopenia y CID. Los esteroides suprarrenales intravenosos pueden estar indicados como tratamiento adicional en los pacientes muy enfermos, pero no existen estudios controlados que apoyen su uso.

PREVENCIÓN

La prevención consiste sobre todo en minimizar el contacto con las garrapatas, lo cual se logra evitando las áreas infestadas por garrapatas, utilizando ropa protectora, aplicando repelentes de insectos (v.gr., dimetilftalato) e inspeccionando la piel varias veces al día (incluyendo a la hora de acostarse) para quitar las garrapatas adheridas. La manera más segura y eficaz de retirar las garrapatas consiste en tomar la porción de la boca de la garrapata con unas pinzas lo más cerca posible de la piel del paciente y jalarla con firmeza, incluso con presión. No se recomienda realizar movimientos de torsión. Debe tenerse

cuidado de no aplastar la garrapata o tomarla directamente con la mano. El área de la mordida debe lavarse con agua y jabón, o con un antiséptico, para destruir cualquier rickettsia contaminante. Hasta el momento no existe vacuna contra la FMMR.

PRONOSTICO

En la actualidad el promedio de mortalidad de la FMMR es de 4 por ciento. El tratamiento con antibióticos adecuados antes del sexto día de la enfermedad casi siempre permite la curación. Debido a que no existe exantema durante los primeros días de la enfermedad, el diagnóstico diferencial de las personas con fiebre y cefalea en un área endémica debe incluir este padecimiento, considerado administrar tratamiento empírico. Si no se realiza esto, las consecuencias pueden ser desastrosas.¹² Además del retraso en el diagnóstico y el tratamiento, otros factores se asocian con mayor mortalidad, incluyendo edad mayor de 40 años, ictericia y complicaciones neurológicas, cardíacas o renales.^{7,9,13}

Rickettsiosis varioliforme

La rickettsiosis varioliforme es una enfermedad leve, autolimitada, causada por *R. akari* y transmitida al hombre por un ácaro del ratón. El reservorio de la infección es el ratón doméstico, pero como *R. akari* puede transmitirse a través de huevecillos en los ácaros, el artrópodo vector es también un reservorio. El hombre se infecta sobre todo en el ambiente urbano, cuando los ácaros infectados son desprovistos de sus huéspedes murinos preferidos como consecuencia de los programas vigorosos de exterminación de roedores. En la actualidad la infección se notifica con muy poca frecuencia.

Una lesión papular primaria no dolorosa aparece de 7 a 14 días después de la picadura del ácaro y se agranda hasta un diámetro de aproximadamente 1 cm. Después de varios días la lesión se vuelve vesicular. La vesícula se seca, se encostra y evoluciona hacia una escara negruzca, que persiste durante varias semanas, con linfadenopatía regional asociada.¹⁴

El inicio de la enfermedad clínica ocurre de 4 a 7 días después de la aparición de la lesión inicial. El inicio es súbito con fiebre, diaforesis, cefalea, mialgias y malestar. Si no reciben tratamiento, los pacientes sufren elevación diaria de la temperatura hasta 39.4°C durante siete a 10 días, pero los síntomas generales habitualmente son leves. En los primeros 2 días aparece un exantema maculopapular que rápidamente se vuelve vesicular. Las vesículas son pequeñas y localizadas encima de una base papular, algunas veces rodeadas por eritema. Pueden ser numerosas o escasas, involucrando todas las partes del cuerpo, pero usualmente respetan las palmas y las plantas. No hay evidencia clínica de afección pulmonar o de otras vísceras.

El diagnóstico diferencial incluye a la varicela y a otras rickettsiosis. Sin embargo, la varicela suele ser un padecimiento de la infancia, mientras que la rickettsiosis varioliforme ocurre más en los adultos. La escara en el sitio de la lesión primaria no tiene equivalencia en la varicela. Las vesículas en la rickettsiosis varioliforme son más superficiales que en la varicela, injertadas sobre una base papular y son no pruriginosas. Las lesiones cutáneas vesiculares y la región geográfica (i.e., la localización del paciente en el momento de la infección) distinguen a la rickettsiosis varioliforme de las rickettsiosis manchadas que no son la FMMR. El diagnóstico se establece mejor por prueba de AFI; sin embargo, puede ser útil la tinción directa del tejido de biopsia de la escara con antisuero fluorescente anti-*R. rickettsii*.¹⁴ Como en todas las rickettsiosis, es útil el tratamiento con cloranfenicol o tetraciclina. La prevención de la enfermedad implica la eliminación de los ratones y sus ácaros.

Otras fiebres manchadas

Por lo menos otras cinco infecciones por rickettsias transmitidas por garrapatas son mantenidas en la naturaleza por estas últimas y por animales pequeños, y producen enfermedades semejantes, aunque menos graves, que la FMMR. Son la fiebre manchada del Mediterráneo, que ocurre a lo largo de las costas de este mar, del Mar Negro y en la India, la fiebre por

mordedura de garrapata de Africa en el sureste de Africa, el tifo siberiano por garrapata en China, Pakistán y la antes Unión Soviética, el tifo por garrapata de Queensland en Australia, y la fiebre manchada japonesa en Japón.¹⁵ Todas estas infecciones se asocian con una lesión inicial o escara que ocurre en el sitio de la mordedura de la garrapata y existe linfadenopatía regional asociada. El diagnóstico se establece por métodos serológicos o por tinción inmunofluorescente del tejido de biopsia cutánea.¹⁵ El tratamiento con cloranfenicol o una tetraciclina, como el descrito para la FMMR es muy eficaz. El esquema de un día de doxiciclina oral (dos dosis de 200 mg separadas cada 12 horas) puede ser muy eficaz.¹⁶

Tifo murino (endémico)

El tifo murino es una infección natural de ratas y ratones causada por *R. typhi*.¹⁷ La diseminación de la infección hacia el hombre por la pulga de la rata es incidental. La enfermedad consiste en fiebre, cefalea, mialgias y exantema maculopapular. Una enfermedad similar encontrada en el sur de Texas y California es causada por una rickettsia recién identificada y muy relacionada, *R. felis*.¹⁸ Este organismo vive en las zarigüeyas y se transmite hacia y desde estos animales por la pulga del gato.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

R. typhi y *R. prowasekii* (el agente del tifo epidémico) contienen antígenos específicos de grupos comunes, y son similares en morfología y propiedades bioquímicas. La enfermedad tiene una distribución mundial, y en los Estados Unidos el área endémica está en los estados del sureste y el Golfo, además del sur de California. La infección se transmite al hombre por la defecación de una pulga que se ha infectado al alimentarse con un animal con rickettsemia. La infección se produce cuando los microorganismos son frotados en el sitio de la picadura o en las conjuntivas.

Solamente se han informado alrededor de 50 casos por año en los Estados Unidos, pero es posible que existan muchos casos no reportados. La enfermedad ocurre principalmente durante las épocas de verano y otoño. También puede adquirirse por viajes a áreas urbanas en el extranjero.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación es de 6 a 14 días. El inicio tiende a ser gradual, con síntomas podrómicos consistentes en cefalea, malestar, dolor de espalda y calosfríos. Los mismos son seguidos por un calosfrío estremecedor, fiebre y cefalea cada vez más severa, acompañada por náusea y vómito. La enfermedad continúa por 10 a 12 días en el paciente no tratado y luego cede. La fiebre generalmente suele ser menor de 39.4°C. El exantema usualmente aparece alrededor del quinto día de la fiebre y consiste en máculas rosadas discretas e irregulares que aparecen en las axilas y partes internas de los brazos, y después se desarrollan con rapidez otras lesiones sobre el tronco, los muslos y los antebrazos. Las lesiones respetan la cara, las palmas y las plantas. La erupción se convierte después en maculopapular, pero pocas veces es hemorrágica; no llega a ser extensa y se desvanece en menos de una semana. En los casos leves el exantema puede ser fugaz. No se observa exantema en el 20 a 46 por ciento de los casos.¹⁹

En la segunda semana de la enfermedad se desarrolla tos no productiva y pueden observarse en la radiografía infiltrados pulmonares en parches, a menudo en ausencia de signos físicos. La cefalea es un síntoma prominente y, junto con la confusión, obnubilación, fotofobia, lumbalgia y rigidez de nuca, pueden sugerir meningitis. El examen del LCR suele ser completamente normal, aunque en ocasiones se encuentran algunos linfocitos.

DIAGNOSTICO

El tifo murino y la FMMR representan un problema en el diagnóstico diferencial debido a que coexisten en muchas áreas geográficas (v.gr., el sureste de los Estados Unidos). En el tifo murino el exantema empieza sobre el tronco y se disemina

hacia las extremidades, pero respeta la cara, las palmas y las plantas; en la FMMR el exantema comienza sobre las extremidades, se disemina hacia el tronco y usualmente afecta las palmas y plantas. El tifo murino es principalmente una enfermedad urbana, mientras que la FMMR es una infección rural, donde la exposición a la garrapata es el elemento esencial. En ausencia de exantema, ambas enfermedades pueden confundirse con la ehrlichiosis humana. Todas estas enfermedades se pueden distinguir serológicamente utilizando antígenos lavados específicos de rickettsias en pruebas de AFI. La PCR puede ser un método más sensible y específico para el diagnóstico temprano del tifo murino.¹⁸

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento con antibióticos para el tifo murino, con cloranfenicol, tetraciclina o doxiciclina, es el mismo que para la FMMR. Debido a que la enfermedad suele ser más leve que la FMMR, la tetraciclina por vía oral casi siempre es adecuada. Ocurre defervescencia en 24 a 48 horas. La mortalidad en los Estados Unidos es baja, incluso en el tifo murino no tratado. Con tratamiento la mortalidad es insignificante. La prevención del tifo murino consiste en la reducción de los roedores reservorios y el control con insecticidas de la pulga vectora.

Tifo epidémico (transmitido por piojo)

El tifo primario transmitido por el piojo fue el responsable de las epidemias más devastadoras, que causaron millones de muertes en los Balcanes y el este de Europa durante la Primera y Segunda Guerra Mundial y después de ellas. Esta es una enfermedad aguda y severa causada por rickettsias y transmitida al hombre por el piojo del cuerpo. Se caracteriza por fiebre elevada, cefalea intensa, exantema cutáneo macular y lesiones vasculares difusas. En la actualidad, el tifo epidémico se notifica sobre todo en África noreste y central.²⁰ Los disturbios políticos y los desplazamientos de la población crean condiciones que favorecen epidemias de esta enfermedad.²¹

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El agente etiológico del tifo epidémico es *R. prowazekii*, microorganismo íntimamente relacionado con el agente causal del tifo murino. El ciclo de infección comienza cuando piojos previamente sanos son infectados al alimentarse con sangre de un paciente febril con rickettsemia. Después de 5 a 10 días aparecen numerosas rickettsias en las heces del piojo. Subsecuentemente, el piojo toma sangre de una persona en buen estado de salud y deposita las heces infectadas en el sitio de alimentación; la infección se precipita cuando la persona se rasca este sitio, introduciendo las heces infectadas hacia la piel erosionada. El tifo se disemina de persona a persona sólo a través del piojo del cuerpo; una vez libre de piojos, un paciente no puede transmitir la enfermedad. La rápida diseminación de persona a persona, característica del tifo, radica en la biología del piojo del cuerpo. Es sensible a la temperatura, y encuentra su temperatura ideal de 28.9°C en las ropas de una persona sana, donde vive y deposita sus huevos. Los piojos del cuerpo se alejan de los pacientes cuya temperatura aumenta a 40°C o más. También dejan rápidamente un cadáver para buscar un huésped más caliente.

Se han aislado cepas de *R. prowazekii* de ardillas voladoras en el sureste de Estados Unidos y de sus ácaros y pulgas, que se sabe muerden a los humanos. La mayoría de los enfermos notificó contacto en la casa con ardillas voladoras o con sus nidos. Estos casos de infección primaria por *R. prowazekii* adquirida en forma indígena se han presentado sobre todo durante los meses de invierno en áreas rurales o suburbanas, y son más leves que los de tifo epidémico clásico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tifo epidémico es considerablemente más severo que el tifo endémico. Después de un periodo de incubación de 7 días, el tifo epidémico comienza súbitamente con cefalea intensa persistente, calosfríos, postración y fiebre elevada. La fiebre se incrementa hasta 39.4 a 40°C en el primero a segundo días de la enfermedad y permanece en este nivel o más alta hasta que se inicia el tratamiento u ocurre la recuperación espontánea. Característicamente, hacia el quinto día aparece el exantema;

sin embargo, en algunos casos éste puede no existir.²¹ Aparecen máculas rosadas en las regiones axilares, que se difunden sobre el tronco y la parte proximal de las extremidades; pueden encontrarse petequias. Como en el tifo murino, se respetan la cara, las palmas y las plantas, a menos que las infecciones sean abrumadoras, en cuyo caso destacan las lesiones cutáneas hemorrágicas y confluentes. La conjuntivitis es frecuente.

Al igual que en el tifo murino, ocurre una tos seca y signos pulmonares, principalmente radiológicos. Ocurre esplenomegalia en la mitad de los pacientes. En los casos severos ocurre hipotensión, insuficiencia renal y CID. La presencia de confusión, obnubilación y coma indican afección extensa de pequeños vasos cerebrales.

En los pacientes sin tratamiento la defervescencia ocurre por lisis alrededor de 2 semanas después del inicio de la enfermedad.

DIAGNOSTICO

Dos datos claves sugieren el diagnóstico de tifo epidémico. El primero es el carácter y la evolución del exantema, que consiste en lesiones maculares que se diseminan en forma centrífuga, pero que respetan las palmas, las plantas y la cara. El segundo es el marco epidemiológico: el tifo ocurre solamente cuando una gran proporción de la población está infestada con piojos. La prueba de AFI puede ser la más sensible para el tifo epidémico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En el tratamiento del tifo epidémico son útiles tanto el cloranfenicol como la tetraciclina, administrados en las mismas dosis que para la FMMR. El paciente suele estar afebril a las 48 horas. Las recaídas son raras, aun cuando el tratamiento comience durante el primero o segundo días de evolución. Se ha demostrado que la doxiciclina, en dosis única de 200 mg, administrada en campañas para el tratamiento del tipo epidémico clásico, provoca defervescencia y resolución de los síntomas.²¹

El medio más eficaz para prevenir el tifo epidémico consiste en desparasitar en masa a las poblaciones en riesgo utilizando permetrin, lindane o, en circunstancias especiales, DDT. Se encuentra disponible una vacuna con rickettsias muertas, preparada de saco vitelino infectado, siendo eficaz en la prevención del tifo epidémico o, cuando menos, para atenuar el curso de la enfermedad.

En los casos no tratados la mortalidad se relaciona con la edad. En los niños la enfermedad es leve, por lo que son raros los casos de muerte; en los adultos la mortalidad varía de 10 al 50 por ciento, con el promedio más alto en las personas mayores de 60 años. El uso de antibióticos de amplio espectro ha reducido la mortalidad a un grado insignificante.

Enfermedad de Brill-Zinsser (tifo epidémico recrudescente)

A pesar de que después de la recuperación del tifo epidémico se desarrolla inmunidad que protege contra la reinfección, la enfermedad de Brill-Zinsser, una recrudesencia del tifo transmitido por el piojo, puede ocurrir muchos años después del ataque primario. La recurrencia se debe a la reactivación y multiplicación de *R. prowazekii* que permanecen latentes en el cuerpo, probablemente en el sistema reticuloendotelial. Se desconoce el estímulo o mecanismo exacto de la reactivación. Se ha cultivado *R. prowazekii* de ganglios linfáticos de personas sanas que se sabe han sufrido tifo epidémico en el pasado.

Clínicamente, es habitual que la enfermedad de Brill-Zinsser se parezca a un caso leve de tifo transmitido por el piojo, excepto que la cefalea es intensa y persistente, como la cefalea de la enfermedad primaria severa.²² En la enfermedad de Brill-Zinsser el patrón de la fiebre es irregular, en comparación con la fiebre sostenida del tifo epidémico. El exantema macular llega a estar ausente y el curso clínico dura usualmente entre 7 y 11 días. Finalmente todos los pacientes se

recuperan; la inmunidad parcial del ataque inicial del tifo epidémico parece ayudar a esta recuperación.

La enfermedad de Brill-Zinsser debe considerarse en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con fiebre y cefalea, con o sin exantema, que tenga antecedente de haber vivido en Rusia, Polonia y el este de Europa durante la Segunda Guerra Mundial o antes de ella.²³

La enfermedad puede diagnosticarse por medio de prueba de fijación del complemento o de AFI. Debido a que la enfermedad de Brill-Zinsser es una recurrencia de una infección previa, aparecen anticuerpos de IgG en forma temprana, alrededor del cuarto o quinto día de la enfermedad. Por el contrario, la respuesta de anticuerpos temprana en el tifo murino y transmitido por piojos consiste en IgM. El tratamiento con cloranfenicol, tetraciclina o doxiciclina es el mismo que para el tifo transmitido por piojos o la FMRR.

Tifo de los matorrales

El tifo de los matorrales es causado por *Orienta* (antes *Rickettsia*) *tsutsugamushi* y se transmite por la mordedura de un ácaro infectado. La enfermedad está limitada al sureste de Asia, India, el norte de Australia y las Islas Pacífico occidentales. Consiste en una lesión como escara en el sitio de la mordedura (casi siempre en una extremidad inferior), linfadenopatía regional y después generalizada, fiebre alta durante alrededor de 2 semanas en los pacientes no tratados, y un exantema macular eritematoso, que aparece en el tronco y se extiende hacia las extremidades. Puede ocurrir meningoencefalitis hasta en el 10 por ciento de los pacientes.²⁴ La prueba de inmunofluorescencia permite la confirmación por laboratorio del diagnóstico. El tifo de los matorrales responde con rapidez al tratamiento con cloranfenicol o tetraciclina. Sin embargo, un reporte de Tailandia publicado en 1996 describe la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* resistentes a antibióticos.²⁵ Este es el primer ejemplo bien demostrado de resistencia a antimicrobianos entre *Rickettsia* y especies relacionadas. En ausencia de resistencia, la doxiciclina es un agente profiláctico eficaz, y puede ser útil para el tratamiento con una sola dosis.

Fiebre Q

La fiebre Q, causada por el organismo semejante a rickettsias *C. burnetii*, es una infección diseminada aguda que tiene su principal impacto sobre los pulmones, produciendo el cuadro clínico de neumonía atípica primaria. La fiebre Q difiere de las otras rickettsiosis humanas en que no hay exantema y la infección se transmite usualmente por vía aérea.²⁶

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

C. burnetii es más pequeña que las otras rickettsias patógenas, y más resistente a la inactivación por diversos agentes químicos y físicos. Los microorganismos sobreviven por tiempo prolongado desecados en los excrementos y el polvo, y pueden permanecer viables durante muchos meses en el agua y la leche. Estos factores son importantes en la diseminación de la infección al hombre. *C. burnetii*, al igual que otras rickettsias, crece bien en células de mamífero y animales pequeños en cultivo.

C. burnetii es un patógeno intracelular obligado que se replica y persiste dentro de un fagolisosoma. Se piensa que varios productos microbianos, incluyendo la fosfatasa ácida, ayudan al organismo a resistir el ambiente vacuolar ácido y probablemente hostil.²⁷ Además, las células vegetativas de *C. burnetii* forman estructuras endógenas semejantes a esporas que resisten condiciones ambientales extremas. Se ha observado la formación de esporas dentro de válvulas cardíacas infectadas.²⁸

La fiebre Q es endémica en todo el mundo, con excepción de Escandinavia y Nueva Zelanda, y es especialmente común en las regiones del Mediterráneo y el Golfo Pérsico. Debe pensarse en la posibilidad de fiebre Q en los viajeros y personal

militar que regresen a los Estados Unidos de estas regiones con una enfermedad compatible. En los Estados Unidos la fiebre Q ocurre en la mayoría de las regiones donde es común la cría de ganado vacuno, ovino y caprino. Sin embargo, se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad.

Numerosas especies de garrapatas son infectadas en forma natural y transmiten a *C. burnetii* transováricamente y a los roedores silvestres. El ganado algunas veces adquiere la infección por garrapatas infectadas, pero más a menudo se infecta por la inhalación de polvo contaminado. *C. burnetii* se localiza en las glándulas mamarias y el útero del ganado vacuno y ovino gestante, en los que la infección es leve o pasa inadvertida. Las placentas infectadas, las secreciones puerperales y las heces de estos animales proporcionan las principales fuentes de material contaminado en el ambiente. El hombre adquiere la fiebre Q por inhalación de partículas aerosolizadas y no por la picadura de la garrapata. Se encuentran en mayor riesgo los trabajadores de rastros y lecherías. La leche infectada también es responsable de algunos brotes de enfermedad humana. *C. burnetii* es muy infecciosa en el laboratorio, y ha dado lugar a brotes entre investigadores. La transmisión entre humanos es rara. Se ha afirmado que la exposición a conejos silvestres, gatos parturientos y productos del parto de felinos puede ser causa de neumonía por fiebre Q en humanos, en ocasiones en forma indirecta (v.gr., a través de ropa contaminada). También puede adquirirse la fiebre Q en las áreas urbanas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación en el hombre es de 10 a 39 días, con un promedio de 20 días.²⁹ Las manifestaciones iniciales son generales e inespecíficas: cefalea, calosfríos, fiebre, mialgias, anorexia y malestar. No existe exantema. Los principales síntomas son la fiebre hasta 40 °C y la cefalea continua. Después de 4 o 5 días de fiebre aparecen tos, dolor torácico y estertores inspiratorios. Las radiografías de tórax muestran áreas focales de neumonitis, como se observa en cualquiera de los diversos tipos de neumonía atípica primaria. Los cambios radiológicos pueden ser más importantes que los síntomas o los signos a la exploración. Ocurre afección pulmonar en alrededor de la mitad de los pacientes, pero la incidencia de esta complicación puede variar según la localización geográfica. En ciertas partes del mundo la hepatitis puede ser más común que la neumonía entre los pacientes con fiebre Q aguda.³⁰ La enfermedad suele durar 1 a 2 semanas y tiene una evolución benigna y autolimitada. Las complicaciones no son frecuentes.

La hepatitis granulomatosa con hepatoesplenomegalia, ictericia y alteraciones en la función hepática puede ser la manifestación principal de la fiebre Q, en especial en los pacientes en quienes la fiebre continúa durante por lo menos 3 o 4 semanas. Con menos frecuencia las lesiones óseas y articulares dominan el cuadro clínico.³¹

En alrededor del 2 al 11 por ciento de los individuos infectados se desarrolla una forma crónica de fiebre Q que inicia en forma insidiosa algunos meses o hasta 20 años después de la enfermedad aguda. Los factores de riesgo para fiebre Q crónica incluyen cardiopatía valvular e inmunosupresión.³² La endocarditis bacteriana causada por *C. burnetii* es un dato característico del síndrome crónico.³³ La enfermedad puede afectar válvulas sanas, válvulas nativas con daño previo o válvulas protésicas. La endocarditis por fiebre Q en ocasiones tiene inicio insidioso y suele acompañarse de hepatitis granulomatosa. También ocurren otras formas de infección endovascular, incluyendo infecciones de aneurismas e injertos, así como osteoartritis.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la fiebre Q aguda suele establecerse demostrando un aumento de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos fijadores de complemento contra el antígeno de fase II de *C. burnetii*.^{34,35} Las técnicas de AFI y de inmunoabsorción ligada a enzimas son más sensibles que los métodos de fijación del complemento. Las técnicas de AFI para la detección temprana de anticuerpos IgM específicos son el método de serodiagnóstico de elección. El diagnóstico de fiebre Q crónica o endocarditis por fiebre Q se establece al detectar títulos elevados (i.e., mayores de 1:200) de anticuerpos de IgG o IgA contra el antígeno de fase I de *C. burnetii* o una relación de anticuerpos anti-fase I a anticuerpos anti-fase II de

1 o mayor. *C. burnetii* puede aislarse de la sangre, expectoración u orina por inoculación intraperitoneal en cobayos, inoculación en embriones de pollo o inoculación de fibroblastos diploides de fetos humanos. Debido a que este organismo es tan contagioso en el laboratorio, los intentos por aislarlo deben hacerse solo en un servicio de biología especializado. *C. burnetii* puede detectarse en el tejido de las válvulas cardíacas humanas por PCR.³⁶

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Al inicio de la enfermedad la fiebre Q se parece a diversas infecciones febriles agudas como salmonelosis, hepatitis infecciosa, brucelosis, leptospirosis y mononucleosis infecciosa. En ese momento la única guía que puede sugerir el diagnóstico es el antecedente de contacto con ganado. Cuando la infección pulmonar es evidente, las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen neumonía por *Mycoplasma*, neumonía por *Chlamydia pneumoniae*, psitacosis, neumonía viral, enfermedad de los Legionarios e histoplasmosis pulmonar. Cuando existe hepatitis y se encuentran granulomas no caseosos debe pensarse en gran cantidad de causas de hepatitis granulomatosa, sobre todo tuberculosis, sarcoidosis, brucelosis e histoplasmosis. Siempre debe pensarse en fiebre Q en casos en que los datos clínicos sugieran endocarditis pero los hemocultivos sean negativos para los patógenos bacterianos de rutina.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la infección aguda consiste en tetraciclina, 0.5 g por vía oral cada 6 horas, doxiciclina, 0.1 g por vía oral cada 12 horas, o cloranfenicol, 0.5 a 0.75 g por vía oral cada 6 horas. La mayoría de los pacientes tratados en forma temprana se recuperan con rapidez; sin embargo, la fiebre Q aguda suele ser autolimitada. En caso de endocarditis por fiebre Q es necesario el tratamiento antibiótico prolongado para lograr una curación. Se han intentado diversos esquemas con diferentes agentes antimicrobianos, solos o combinados, con resultados variables.^{33,36} Algunos expertos recomiendan el tratamiento con doxiciclina más rifampicina o con una fluoroquinolona durante un periodo de por lo menos 3 años.³⁷ Se ha evaluado el uso de cloroquina como tratamiento adyuvante por su capacidad para bloquear la acidificación de las vacuolas intracelulares y, de ese modo, el crecimiento de *C. burnetii*. Puede requerirse también sustitución valvular. Si no se trata esta enfermedad suele ser fatal. Los pacientes no necesitan aislarse porque no ocurren casos secundarios.

Las vacunas con cepas muertas hechas con *C. burnetii* cultivadas en embriones de pollo son inmunogénicas y proporcionan protección a los individuos en alto riesgo de adquirir la infección, como los trabajadores de rastros y establos, curtidores, trabajadores de la lana y empleados de laboratorio. Sin embargo, no existe una vacuna comercial contra *C. burnetii* para uso humano en los Estados Unidos.

Ehrlichiosis humana

La especie *Ehrlichia* está constituida por parásitos intraleucocitarios que son patógenos para una gran variedad de animales salvajes y domésticos.^{38,39} Su ciclo de vida incluye la formación de una vacuola intracelular conocida como mórula, que contiene múltiples ehrlichias. Hasta mediados de 1980, *E. sennetsu*, la causa de un síndrome infeccioso parecido a la mononucleosis en el Lejano Oriente, era el único patógeno humano conocido del género *Ehrlichia*. Sin embargo, en 1986 se reportó el primer caso demostrado de infección humana por un organismo muy relacionado con *E. canis*. Este organismo causó una enfermedad febril aguda después de la mordedura de una garrapata semejante a la fiebre manchada de las Montañas Rocosas pero sin exantema. El diagnóstico se basó en el hallazgo de cuerpos de inclusión intraleucocitarios característicos y en una respuesta serológica a antígenos de *E. canis*. En la actualidad se ha cultivado el agente causal de la ehrlichiosis humana (monocítica), *E. chaffeensis*, caracterizándose y detectándose por RCP. En 1994 se identificó una segunda especie *Ehrlichia* capaz de causar enfermedad en humanos en los Estados Unidos.⁴⁰ Este organismo, que está muy relacionado con *E. phagocytophila*, infecta preferentemente neutrófilos, a diferencia de *E. chaffeensis* que prefiere leucocitos mononucleares. Las ehrlichia granulocítica y monocítica son antigénicamente distintas, pero la primera no ha recibido aún un nombre de especie. Ambas formas de ehrlichiosis humana se detectan cada vez con

más frecuencia.⁴¹

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

Se han reportado más de 400 casos de ehrlichiosis humana monocítica (EHM), también llamada enfermedad por *E. chaffeensis*, en más de 30 estados desde 1986, y casi 300 casos de ehrlichiosis humana granulocítica (EHG) en los Estados Unidos desde 1994.⁴² Sin duda, cada cifra subestima el verdadero número de casos de la enfermedad porque las manifestaciones de la misma son muy diversas y difíciles de reconocer. Por ejemplo, los estudios de seroprevalencia sugieren que la incidencia de EHM puede ser varias veces la de la FMMR en algunas regiones. Una investigación de personas en una comunidad retirada en Tennessee encontró evidencia de infección previa por *E. chaffeensis* en el 12.5 por ciento de los residentes, la seropositividad se asoció con exposición a garrapatas.⁴³

La distribución geográfica y estacional de la EHM y la EHG reflejan la ecología y comportamiento de los vectores garrapata. *A. americanum* transmite la EHM y se encuentra en todo el sureste y área central del sur de los Estados Unidos. La especie *Dermacentor* puede transmitir la enfermedad con menos frecuencia en otras regiones. Es probable que las especies *Ixodes* sirvan como vectores para la EHG, así como para la enfermedad de Lyme y son activas en el noreste, parte norte del medio oeste y las regiones del Pacífico de los Estados Unidos. En el Condado de Westchester, New York, una región hiperendémica para la enfermedad de Lyme, se encuentra el agente de la HGE con tanta frecuencia en la garrapata *I. scapularis* como *B. burgdorferi*. Alrededor del 20 a 25 por ciento de las garrapatas adultas están infectadas con ambos organismos.⁴⁴ De hecho, se ha demostrado la infección simultánea a humanos con los dos agentes transmitidos por garrapatas.⁴⁵ La transmisión de la ehrlichiosis a los humanos puede requerir por lo menos 24 a 48 horas de fijación de la garrapata.⁴⁶ Los reservorios naturales para el agente de la EHM incluyen el ratón de patas blancas y el venado de cola blanca. La EHM ocurre de abril a septiembre,⁴⁷ la EHG ocurre durante todo el año, aunque la mayoría de los casos se presentan de la mitad de la primavera al final del verano.^{42,48} La edad promedio de los pacientes con EHM es de 44 años y la de la EHG de 60 años.^{47,48} Se ha reportado transmisión perinatal del agente de la EHG.⁴⁹

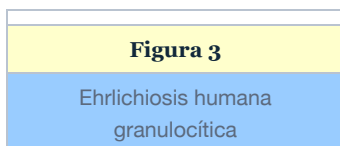
MANIFESTACIONES CLINICAS

Alrededor de 8 a 9 días después de la mordedura de la garrapata los pacientes con ehrlichiosis humana presentan fiebre, calosfríos, malestar, cefalea y mialgias de inicio agudo. La náusea, el vómito y en especial la erupción cutánea son menos comunes en ambas formas de esta enfermedad que en la FMMR. Se reporta exantema en el 36 por ciento de los pacientes con EHM y en el 2 por ciento de los que tienen EHG.^{47,48} Ocurre tos en el 25 a 30 por ciento de los pacientes, y los infiltrados pulmonares no son raros. Al igual que otras infecciones por rickettsias, la ehrlichiosis humana puede asociarse con meningitis aséptica. Se ha notificado confusión en el 20 a 25 por ciento de todos los pacientes, que puede tener una etiología multifactorial. Ocurren complicaciones clínicas serias, incluyendo insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada y manifestaciones neurológicas, en alrededor del 16 por ciento de los pacientes con EHM.⁴⁷ El 50 a 70 por ciento de los pacientes con ehrlichiosis humana, sobre todo los ancianos, requiere hospitalización. Sin embargo, la mayoría de los especialistas creen que muchos casos leves o asintomáticos no se identifican.^{42,43} Aunque la ehrlichiosis humana puede persistir, como con frecuencia lo hace en animales,⁵⁰ la duración promedio de las manifestaciones clínicas importantes en la EHM es de 23 días.⁴⁷ La coinfección del huésped humano con una combinación de especies *Ehrlichia*, *B. burgdorferi* y especies *Babesia* puede modificar el cuadro clínico y la evolución natural de la enfermedad.⁵¹

DATOS DE LABORATORIO

La ehrlichiosis humana se asocia con leucopenia, en especial linfopenia, en el 50 a 75 por ciento de los pacientes, y con trombocitopenia en el 72 a 92 por ciento. Las cuentas celulares más bajas ocurren al final de la primera semana de enfermedad. Se presenta elevación en la concentración de aminotransferasas séricas en el 85 a 90 por ciento de los pacientes en algún momento durante el cuadro clínico. Estos datos ayudan a distinguir a la ehrlichiosis humana de otras

enfermedades [ver adelante, Diagnóstico diferencial]. En un estudio de 41 pacientes con EHG, el 80 por ciento tenía mórulas visibles en los frotis de sangre periférica durante la fase aguda [ver figura 3]. Estas mórulas se detectaron solo en el 1 a 42 por ciento de los neutrófilos (en promedio 5 por ciento).⁴⁸ Otras alteraciones de laboratorio, incluyendo la anemia, son menos específicas y no tienen utilidad para hacer el diagnóstico.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Como las enfermedades febriles agudas, la EHM y la EHG recuerdan otras enfermedades infecciosas, incluyendo a la FMMR, el tifo, la fiebre Q, la tularemia, la enfermedad de Lyme en fase temprana, la hepatitis viral, la influenza y la fiebre por garrapata del Colorado. La transmisión por garrapatas es común en varias de estas enfermedades. Además de la detección de mórulas intraleucocitarias, el diagnóstico de ehrlichiosis humana se hace por medio de estudios serológicos en suero agudo y convalescente. Debido a que los agentes causales de la EHM y la EHG son antigénicamente diferentes, deben realizarse ensayos de AFI independientes para detectar las respuestas de anticuerpos a *E. chaffeensis* y al agente de la EHG. Ambos ensayos están disponibles a través de los servicios de salud estatal en los Estados Unidos. Ambos patógenos ehrlichia pueden cultivarse;⁵² sin embargo, este procedimiento es difícil y poco práctico para fines diagnósticos de rutina. También se han desarrollado ensayos basados en PCR para ambos agentes, que parecen ser muy sensibles y específicos, pero de nuevo, no se dispone de ellos para uso habitual.^{41,53} Los agentes causales de la ehrlichiosis humana pueden detectarse directamente en el tejido por una técnica de inmunoperoxidasa.⁴¹

TRATAMIENTO

El medicamento de elección tanto para la EHM como para la EHG es la doxiciclina, 0.1 g por vía oral dos veces al día, que puede administrarse por vía intravenosa en los pacientes que no toleran la vía oral. Los enfermos que reciben doxiciclina en la fase temprana de la enfermedad tienen una recuperación más rápida y menor tasa de mortalidad que los que no reciben este medicamento.⁴⁷ No está claro cuál es la duración óptima del tratamiento. La mayoría de los pacientes responden en varios días, pero la mayoría de los especialistas recomiendan administrar la doxiciclina por 14 días, en parte para tratar la enfermedad de Lyme coexistente.⁴⁸ El tratamiento de los niños es motivo de controversia: parece ser que las mismas dosis de cloranfenicol que se usan para la FMMR son eficaces en la ehrlichiosis humana; sin embargo, observaciones de resistencia de *E. chaffeensis* a este medicamento in vitro y la posibilidad de efectos adversos han hecho que los médicos consideren administrar doxiciclina también a los niños. Los esquemas de tratamiento breve se asocian con bajo riesgo de decoloración dental, un efecto adverso que ha preocupado mucho a los clínicos en el pasado. Se presentan evoluciones fatales cuando se retrasa la administración del tratamiento eficaz, en pacientes de edad avanzada y cuando existen porcentajes altos de leucocitos infectados en sangre periférica. Las tasas de mortalidad varían del 2 a 10 por ciento en todos los pacientes con ehrlichiosis humana.⁴¹

Bartonelosis humana

Bartonella es un género de bacilos de crecimiento difícil que forma relaciones complejas con células del compartimiento endovascular. Se han descrito nueve especies *Bartonella*, y por lo menos cuatro causan enfermedad en humanos.^{54,55} Existen tres síndromes principales causados por *Bartonella*: la bacteremia persistente o recurrente (fiebre de trincheras, endocarditis y fiebre de Oroya), causada por *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae* y *B. bacilliformis*, la enfermedad vascular proliferativa (angiomas-peliosis bacilar y verruga peruana) causada por *B. quintana*, *B. henselae* y *B.*

bacilliformis; y la enfermedad granulomatosa (enfermedad por rasguño de gato), causada por *B. henselae* y quizá *B. clarridgeiae*.

BACTEREMIA PERSISTENTE O RECURRENTE

La fiebre de las trincheras, también llamada fiebre Wolhynia, es una enfermedad transmitida por piojos que ocurre en México, el norte de África, Polonia y la antes Unión Soviética. Es causada por *B. quintana*. Se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias con dolor en las espinillas, un exantema macular y esplenomegalia. La fiebre tiende a recurrir en ciclos de 3 a 5 días durante varias semanas. La enfermedad suele ser leve y puede ocurrir en forma epidémica.

En 1993 ocurrió en Seattle, Washington, un brote de casos de bacteremia por *B. quintana* (también conocida como fiebre de las trincheras urbana), algunos de los cuales fueron fatales, entre personas sin hogar que eran alcohólicos crónicos.⁵⁶ Estos casos se identificaron y se aisló el agente causal después de aplicar métodos microbiológicos especiales en una población grande de un hospital urbano. Un estudio de seguimiento en una clínica de Seattle encontró que el 20 por ciento de los pacientes vistos en 1994 tenían niveles séricos significativos de anticuerpos anti-*Bartonella*, a diferencia del 2 por ciento de los sujetos controles.⁵⁷ Se han reportado datos semejantes en áreas urbanas de Europa occidental. Una minoría de pacientes con fiebre de las trincheras urbana tiene también endocarditis. *B. quintana*, *B. henselae* y *B. elizabethae* pueden causar bacteremia prolongada o recurrente y endocarditis, sin signos clásicos de endotoxemia.^{58,59} La fiebre de Oroya, una enfermedad bacterémica aguda y debilitante asociada con fiebre y hemólisis, es causada por *B. bacilliformis*, un patógeno transmitido por flebotomos que se encuentra en la región andina de Sudamérica.

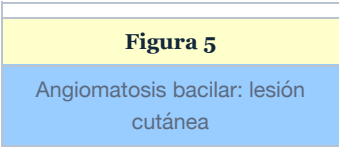
La enfermedad bacterémica por *Bartonella*, incluyendo la fiebre de trincheras y la endocarditis, puede diagnosticarse cultivando estos organismos de la sangre por medio de procedimientos de centrifugación y lisis, condiciones de crecimiento especial e incubación por 3 semanas (ver adelante). Los métodos serológicos pueden ser más prácticos, pero de todos modos no proporcionan un diagnóstico oportuno. La endocarditis por *Bartonella* debe tratarse con eritromicina, 2 g/día en dosis divididas cada 6 horas, más rifampicina o con doxiciclina más rifampicina por lo menos por 6 semanas. La mayoría de los pacientes con endocarditis requieren de sustitución valvular.

ANGIOMATOSIS-PELIOSIS BACILAR

La angiomatosis bacilar es un trastorno vascular proliferativo que afecta la piel y órganos internos de individuos inmunosuprimidos, en especial de personas infectadas por el VIH. Una forma de patología semejante, denominada verruga peruana, ocurre en pacientes con infección crónica por *B. bacilliformis*. La proliferación de células endoteliales atípicas inducida por las bacterias crea numerosos canales capilares mal formados. Adyacentes a estos canales existen acúmulos de bacilos argirófilos de pequeño tamaño [ver figura 4]. En 1990 se identificaron estos bacilos como una alfa-proteobacteria nueva, después conocida como *B. henselae*, por medio de un enfoque molecular independiente del cultivo⁶⁰ [ver figura 1]. Investigaciones subsecuentes han sugerido que *B. quintana* causa un número igual de casos de angiomatosis bacilar.^{61,62} Sin embargo, la epidemiología de esta enfermedad difiere según la especie causal: los casos asociados a *B. henselae* se relacionan con exposición a gatos y pulgas de estos animales, y los casos asociados a *B. quintana* se relacionan con exposición a piojos, pobreza y desamparo. Se ha demostrado bacteremia por *B. henselae* en casi el 50 por ciento de todos los gatos, lo que sugiere que estos animales sirven como reservorios del organismo.⁶³

Figura 4
Angiomatosis bacilar:
microscopía

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la angiomatosis bacilar son los nódulos o pápulas angiomasos cutáneos que macroscópicamente pueden confundirse con lesiones de sarcoma de Kaposi [ver figura 5]. La angiomatosis bacilar se disemina en algunos pacientes y puede afectar el hígado, el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, los pulmones, el cerebro y otros órganos y sistemas, con o sin afección concomitante de la piel. La infección con *B. quintana* tiende a causar lesiones subcutáneas y óseas subyacentes: *B. henselae* se asocia más con ganglios linfáticos y enfermedad visceral, incluyendo peliosis bacilar en el hígado y bazo.⁶² Si no se trata, la enfermedad visceral puede ser fatal.



En la actualidad el diagnóstico se basa en la histología microscópica característica y en la demostración de organismos bacilares con la tinción de plata de Warthin-Starry [ver figura 4], en la identificación de especies *Bartonella* por PCR o cultivo, o en las pruebas serológicas. La distinción de esta enfermedad del sarcoma de Kaposi es importante porque el tratamiento varía en forma considerable. *B. henselae* y *B. quintana* pueden recuperarse de la sangre y de muestras de tejido usando centrifugación para procesar hemocultivos primarios después de la lisis de los eritrocitos o cocultivando con células endoteliales.^{61,64} El cultivo de *B. henselae* y *B. quintana* requiere del uso de agar sangre, condiciones atmosféricas con concentraciones elevadas de bióxido de carbono y tiempos de incubación prolongados.⁶¹ Se ha desarrollado una prueba de AFI indirecta para *B. henselae* y *B. quintana*, y se ha medido una respuesta humoral significativa a estos organismos en pacientes con la enfermedad (ver adelante).

El tratamiento de elección para la angiomatosis-peliosis bacilar consista en eritromicina, 2 g/día en cuatro dosis divididas, azitromicina, 500 mg por vía oral el primer día y después 250 mg/día, claritromicina, 1 g/día por vía oral en dos dosis divididas, o doxiciclina, 200 mg/día dividida en dos dosis. Debe agregarse rifampicina a alguno de los fármacos previos en las enfermedades graves de huéspedes inmunosuprimidos. Sin embargo, no existen estudios controlados que confirmen estas recomendaciones. Cada uno de estos antibióticos debe administrarse por lo menos 3 a 4 meses. Las lesiones, la fiebre y los síntomas generales pueden recurrir a pesar del tratamiento con antibióticos a los que los organismos *Bartonella* hayan demostrado sensibilidad in vitro.

Enfermedad de rasguño de gato

En la mayoría de los casos la enfermedad por rasguño de gato es una linfadenitis regional autolimitada que es precedida por un rasguño o mordedura de gato. Aunque los ganglios linfáticos pueden supurar y la enfermedad puede permanecer por meses, la mayoría de los casos son leves y no requieren de atención médica.⁶⁵ En ocasiones la enfermedad se disemina e incluye órganos viscerales, en especial en pacientes inmunosuprimidos. La respuesta granulomatosa tisular que caracteriza a la enfermedad contrasta con las lesiones angioproliferativas típicas de la angiomatosis-peliosis bacilar, a pesar de que el mismo organismo, *B. henselae*, se asocia con ambas enfermedades.

ETIOLOGIA

Por medio de la tinción de Warthin-Starry, en 1983 se demostraron pequeños bacilos pleomórficos gram negativos en los ganglios linfáticos de los pacientes con enfermedad por rasguño de gato. Estas bacterias se encontraron también en los sitios de inoculación en la piel. En algunas muestras de tejido de pacientes con enfermedad por rasguño de gato clásica se cultivó un organismo de difícil crecimiento que se denominó *Afipia felis*. Sin embargo, la detección de este organismo no fue constante y en 1992 comenzaron a acumularse evidencias que incriminaban a *B. henselae* en la etiología de la

enfermedad.

Tres tipos de datos asocian a *B. henselae* con la enfermedad por rasguño de gato: serológicos, moleculares (basados en la detección de ADN por PCR) y de cultivo. En las pruebas de AFI, el 82 a 88 por ciento de los pacientes que se piensa tienen enfermedad por rasguño de gato poseen anticuerpos IgG en suero dirigidos contra especies *Bartonella* a diluciones de 1:64 o mayores.⁶⁶ Del 3.6 al 6 por ciento de los controles sanos y alrededor del 18 por ciento de los propietarios asintomáticos de gatos tienen niveles semejantes de anticuerpos anti-*Bartonella*. Por medio de PCR se ha detectado ADN de especies *Bartonella* o de *B. henselae* en el 74 a 84 por ciento de los ganglios linfáticos de pacientes que se piensa tienen enfermedad por rasguño de gato.⁶⁷ Se ha implicado a *B. clarridgeiae* en un caso de esta enfermedad.⁶⁸ No se ha encontrado evidencia de ADN de *B. quintana* o de *A. felis* en estos tejidos.⁶⁹ Por último se ha cultivado *B. henselae* de los ganglios linfáticos de pacientes que se piensa tienen enfermedad por rasguño de gato.

Epidemiología

Más de 22,000 casos de enfermedad por rasguño de gato, con más de 2,000 hospitalizaciones, ocurren cada año en los Estados Unidos, la mayoría de los casos se reportan en el otoño e invierno.^{65,70} La asociación más frecuente de los gatos jóvenes con la enfermedad parece relacionarse con dos factores: suelen ser más propensos a arañar y morder, y los gatos menores de 1 año tienen con más frecuencia bacteremia por *B. henselae*.⁶³

Los gatos parecen ser el reservorio de *B. henselae* y *B. clarridgeiae*.^{63,71} Los gatos implicados en la transmisión de la enfermedad no están enfermos. Pueden ocurrir casos de enfermedad por rasguño de gato en epidemias entre contactos domiciliarios o en ocasiones dentro de una región geográfica.^{70,72} Por lo general existe un gato en la casa donde la familia presenta la enfermedad, pero la transmisión de la misma suele limitarse a varias semanas.

Fisiología

La enfermedad por rasguño de gato es una causa importante de linfadenopatía unilateral que tiene cuatro fases: (1) áreas de hiperplasia de células reticulares e hipertrofia folicular, que aparecen en la periferia del ganglio, (2) las lesiones progresan para formar pequeños granulomas que se asocian con células epitelioides y en ocasiones células gigantes, (3) microabscesos múltiples que se forman en los centros de los granulomas como resultado de la necrosis, y (4) los microabscesos coalescen para formar áreas macroscópicas de supuración. Los datos histopatológicos en la pápula del inóculo consisten en un área de necrosis central rodeada de histiocitos y linfocitos.

El patrón microscópico inicial recuerda a la enfermedad de Hodgkin o a la sarcoidosis. En el estado de microabscesos las lesiones pueden parecerse a las de tularemia, brucelosis, linfogranuloma venéreo, linfadenitis bacteriana piógena, varias infecciones micóticas o infección con micobacterias atípicas, *Mycobacterium tuberculosis* o *Yersinia*. Los casos de necrosis caseosa prominente rodeada de células epitelioides pueden sugerir enfermedad por micobacterias.

Manifestaciones clínicas

En más del 50 por ciento de los pacientes con enfermedad por rasguño de gato se desarrolla una lesión cutánea principal visible en el sitio de inoculación 3 a 14 días después del rasguño. La pápula suele ser no llamativa, no pruriginosa y eritematosa, puede inflamarse, formar una pústula, una costra y persistir por varias semanas. Aparece linfadenopatía regional sin linfangitis 1 a 3 semanas después del rasguño. Suelen presentarse síntomas generales leves, como fiebre poco intensa, malestar, cefalea o dolor abdominal cuando aparece el crecimiento ganglionar.

En ocasiones la principal o única manifestación clínica es una adenopatía de gran tamaño solitaria o regional. Con más frecuencia se afecta un solo ganglio en la axila o el cuello.⁷³ Los ganglios inflamados con frecuencia son tan grandes como

pelotas de golf y un poco dolorosos, y la piel suprayacente muestra ligero eritema y edema. Los ganglios suelen ser móviles, pero pueden fijarse si se desarrolla supuración macroscópica. La linfadenopatía persiste por 2 semanas a 8 meses y remite en forma espontánea. En el 5 a 10 por ciento de los pacientes se desarrolla supuración macroscópica que en ocasiones drena en forma espontánea. Las lesiones sanan con mínima cicatrización.

Una manifestación poco habitual de la enfermedad por rasguño de gato (observada en el 2 a 10 por ciento de los casos) es la afección óculoglandular (síndrome de Parinaud). El sitio de inoculación suele ser la conjuntiva palpebral y con menos frecuencia la bulbar, y ambas pueden infectarse. Aparece una lesión ocular no dolorosa que mide 3 a 5 mm y es gris o amarillenta. Existe poco o ningún exudado. Esta lesión ocular primaria persiste por algunas semanas y después sana sin cicatriz. La afección unilateral del ganglio preauricular, asociado en ocasiones a adenopatía cervical ipsilateral, es el otro componente de este síndrome.

En las personas por lo demás sanas son raras las complicaciones durante la enfermedad por rasguño de gato. La infección diseminada puede afectar el hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, vías respiratorias inferiores y ojos. Las manifestaciones neurológicas más comunes son cefalea, obnubilación y coma, que aparecen 1 a 5 semanas después de los síntomas iniciales. Los pacientes mejoran con rapidez en varios días. El 75 por ciento de los pacientes con alteraciones neurológicas tiene un LCR prácticamente normal, el resto tiene pleocitosis (hasta 100 células, sobre todo mononucleares). El electroencefalograma casi siempre muestra alteraciones difusas durante la fase aguda de afección del SNC.

Diagnóstico

La prueba de AFI en suero para anticuerpos anti-*Bartonella* puede ser útil para corroborar el diagnóstico clínico de enfermedad por rasguño de gato.⁶⁶ Sin embargo, no aparecen niveles significativos de IgM e IgG hasta varias semanas después y 1 a 2 meses, respectivamente. Se recomienda tomar muestras de suero pareadas con diferencia de por lo menos 6 semanas porque algunas personas, en especial los que tienen contacto frecuente con gatos, pueden tener niveles de anticuerpos significativos (ver antes). La mayoría de las pruebas de AFI para *Bartonella* disponibles en la actualidad no identifican en forma confiable las diferentes especies.

El aislamiento de organismos de muestras de pacientes con enfermedad por rasguño de gato es raro. Las pruebas de PCR para ADN de *Bartonella* dan resultados positivos en alrededor del 75 por ciento de las muestras de ganglios linfáticos,⁶⁷ pero estos ensayos no siempre están disponibles. La prueba cutánea para enfermedad por rasguño de gato no se recomienda ya, ni se cuenta con la preparación antigénica.

Diagnóstico diferencial

En sus fases iniciales la enfermedad por rasguño de gato puede parecerse a la mononucleosis infecciosa o la toxoplasmosis. Si un ganglio linfático supura, el proceso fluctuante puede sugerir una etiología bacteriana piógena. Si ocurre supuración en el cuello debe sospecharse un higroma quístico, un quiste de un surco branquial o un quiste del conducto tirogloso. Los métodos de cultivo y las tinciones especiales ayudan a distinguir las enfermedades por micobacterias, la tularemia y las infecciones micóticas (v.gr., coccidioidomicosis, histoplasmosis o esporotricosis) de la enfermedad por rasguño de gato. La afección del ojo externo y de los ganglios preauriculares sugiere otras causas diferentes de síndrome de Parinaud, incluyendo tularemia, la fiebre uvoparotídea de la sarcoidosis y la tuberculosis. Sin embargo, la tularemia suele asociarse con exposición a conejos, y los pacientes con fiebre uvoparotídea tienen afección del tracto uveal, más que conjuntival. Las lesiones en ganglios inguinales pueden sugerir linfogranuloma venéreo o sífilis primaria. El estudio de campo oscuro de las lesiones primarias y las pruebas serológicas pueden ayudar a establecer el diagnóstico. En pacientes que presentan características inflamatorias mínimas y no tienen historia de rasguños o contacto con gatos debe considerarse la posibilidad de un padecimiento linfoproliferativo, y la biopsia de ganglio es necesaria para el diagnóstico.

Tratamiento

En casi todos los pacientes la enfermedad por rasguño de gato es autolimitada, tiene un curso benigno durante varios meses y no requiere tratamiento excepto analgésicos, calor local y orientación. Los antibióticos no han demostrado ser de utilidad en la mayoría de los casos que ocurren en pacientes por lo demás sanos. Un pequeño estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego sugirió que la azitromicina acelera la resolución de esta enfermedad.⁷⁴ Los pacientes inmunosuprimidos o los que tienen enfermedad diseminada suelen recibir antibióticos, pero no existen aún datos que apoyen su eficacia. Si el ganglio afectado se vuelve cada vez más doloroso y fluctuante la aspiración con aguja (en lugar del drenaje incisional) es la forma preferida de tratamiento.

Reconocimientos

Figura 2 Diapositiva cortesía del Dr. Mark Lebowitz, Mount Sinai Medical Center, New York, New York.

Figura 3 Diapositiva cortesía del Dr. P. Joanne Cornbleet, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

Figura 4 Diapositiva cortesía del Dr. Don Regula, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

Figura 5 Fotografía cortesía del Dr. Clay J. Cockerell, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.

Bibliografía

1. Azad AF, Beard CB: Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerg Infect Dis* 4:179, 1998
2. Winkler HH: *Rickettsia* species (as organisms). *Annu Rev Microbiol* 44:131, 1990
3. Eremeeva ME, Silverman DJ: Effects of the antioxidant α -lipoic acid on human umbilical vein endothelial cells infected with *Rickettsia rickettsii*. *Infect Immunol* 66:2290, 1998
4. Clifton DR, Goss RA, Sahni SK, et al: NF- κ B-dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during *Rickettsia rickettsii* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:4646, 1998
5. Walker DH: Rocky Mountain spotted fever: a seasonal alert. *Clin Infect Dis* 20:1111, 1995
6. Kirk JL, Fine DP, Sexton DJ, et al: Rocky Mountain spotted fever: a clinical review based on 48 confirmed cases, 1943–1986. *Medicine (Baltimore)* 69:35, 1990
7. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al: National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981–1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg* 52:405, 1995
8. Sexton DJ, Corey GR: Rocky Mountain “spotless” and “almost spotless” fever: a wolf in sheep's clothing. *Clin Infect Dis* 15:439, 1992
9. Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, et al: Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Med* 101:621, 1996

10. Tzianabos T, Anderson BE, McDade JE: Detection of *Rickettsia rickettsii* DNA in clinical specimens by using polymerase chain reaction technology. J Clin Microbiol 27:2866, 1989
11. Dumler JS, Gage WR, Pettis GL, et al: Rapid immunoperoxidase demonstration of *Rickettsia rickettsii* in fixed cutaneous specimens from patients with Rocky Mountain spotted fever. Am J Clin Pathol 93:410, 1990
12. Westerman EL: Rocky Mountain spotted fever: a dilemma for the clinician. Arch Intern Med 142:1106, 1982
13. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ: Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis 20:1118, 1995
14. Kass EM, Szaniawski WK, Levy H, et al: Rickettsialpox in a New York City hospital, 1980 to 1989. N Engl J Med 331:1612, 1994
15. La Scola B, Raoult D: Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol 35:2715, 1997
16. Bella-Cueto F, Font-Creus B, Sequia-Porta F: Comparative, randomized trial of one-day doxycycline versus 10-day tetracycline therapy for Mediterranean spotted fever. J Infect Dis 155:1056, 1987
17. Williams SG, Sacci JB Jr, Schriefer ME, et al: Typhus and typhuslike rickettsiae associated with opossums and their fleas in Los Angeles County, California. J Clin Microbiol 30:1758, 1992
18. Schriefer ME, Sacci JB Jr, Dumler JS, et al: Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. J Clin Microbiol 32:949, 1994
19. Dumler JS, Taylor JP, Walker DH: Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. JAMA 266:1365, 1991
20. Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al: A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. Clin Infect Dis 14:1149, 1992
21. Raoult D, Ndiokubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al: Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet 352:353, 1998
22. Murray ES, Baehr G, Schwartzman G, et al: Brill's disease: I. Clinical and laboratory diagnosis. JAMA 142:1059, 1950
23. Green CR, Fishbein D, Gleiberman I: Brill-Zinsser: still with us (letter). JAMA 264:1811, 1990
24. Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, et al: Rickettsial meningitis and encephalitis. Arch Intern Med 151:1753, 1991
25. Watt G, Chouriyagune C, Ruangweerayud R, et al: Scrub typhus infections poorly responsive to antibiotics in northern Thailand. Lancet 348:86, 1996
26. Raoult D, Marrie T: Q fever. Clin Infect Dis 20:489, 1995
27. Baca OG, Li YP, Kumar H: Survival of the Q fever agent *Coxiella burnetii* in the phagolysosome. Trends Microbiol 2:476, 1994
28. McCaul TF, Dare AJ, Gannon JP, et al: In vivo endogenous spore formation by *Coxiella burnetii* in Q fever endocarditis. J Clin Pathol 47:978, 1994

29. Spelman DW: Q fever: a study of 111 consecutive cases. *Med J Aust* 1:547, 1982
30. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al: Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 93:427, 1992
31. Raoult D, Bollini G, Gallais H: Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii*. *J Infect Dis* 159:1159, 1989
32. Brouqui P, Tissot-Dupont H, Drancourt M, et al: Chronic Q fever: ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 153:642, 1993
33. Tobin MJ, Cahill N, Gearty G, et al: Q fever endocarditis. *Am J Med* 72:396, 1982
34. Soriano F, Camacho MT, Ponte C, et al: Serological differentiation between acute (late control) and endocarditis Q fever. *J Clin Pathol* 46:411, 1993
35. Fournier P-E, Marrie TJ, Raoult D: Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 36:1823, 1998
36. Stein A, Raoult D: Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30:2462, 1992
37. Levy PY, Drancourt M, Etienne J, et al: Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 35:533, 1991
38. Rikihisa Y: The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. *Clin Microbiol Rev* 4:286, 1991
39. Fritz CL, Glaser CA: Ehrlichiosis. *Infect Dis Clin North Am* 12:123, 1998
40. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, et al: Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States: a new species emerging? *JAMA* 272:212, 1994
41. Dumler JS, Bakken JS: Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis* 20:1102, 1995
42. Statewide surveillance for ehrlichiosis—Connecticut and New York, 1994–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:476, 1998
43. Standaert SM, Dawson JE, Schaffner W, et al: Ehrlichiosis in a golf-oriented retirement community. *N Engl J Med* 333:420, 1995
44. Schwartz I, Fish D, Daniels TJ: Prevalence of the rickettsial agent of human granulocytic ehrlichiosis in ticks from a hyperendemic focus of Lyme disease (letter). *N Engl J Med* 337:49, 1997
45. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh T-C, et al: Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med* 337:27, 1997
46. Katavolos P, Armstrong PM, Dawson JE, et al: Duration of tick attachment required for transmission of granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 177:1422, 1998
47. Fishbein DB, Dawson JE, Robinson LE: Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. *Ann Intern Med* 120:736, 1994

48. Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, et al: Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. JAMA 275:199, 1996
49. Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S, et al: Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. N Engl J Med 339:375, 1998
50. Dumler JS, Bakken JS: Human granulocytic ehrlichiosis in Wisconsin and Minnesota: a frequent infection with the potential for persistence. J Infect Dis 173:1027, 1996
51. Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, et al: Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of babesiosis, ehrlichiosis, and Lyme borreliosis in human sera. J Clin Microbiol 33:3054, 1995
52. Goodman JL, Nelson C, Vitale B, et al: Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. N Engl J Med 334:209, 1996
53. Everett ED, Evans KA, Henry RB, et al: Human ehrlichiosis in adults after tick exposure: diagnosis using polymerase chain reaction. Ann Intern Med 120:730, 1994
54. Anderson BE, Neuman MA: *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 10:203, 1997
55. Spach DH, Koehler JE: *Bartonella*-associated infections. Infect Dis Clin North Am 12:137, 1998
56. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 332:424, 1995
57. Jackson LA, Spach DH, Kippen DA, et al: Seroprevalence to *Bartonella quintana* among patients at a community clinic in downtown Seattle. J Infect Dis 173:1023, 1996
58. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al: Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. Ann Intern Med 125:646, 1996
59. Baorto E, Payne RM, Slater LN, et al: Culture-negative endocarditis due to *Bartonella henselae*. J Pediatr 132:1051, 1998
60. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al: The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. N Engl J Med 323:1573, 1990
61. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, et al: Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions. N Engl J Med 327:1625, 1992
62. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al: Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis–peliosis. N Engl J Med 337:1876, 1997
63. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW: *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 271:531, 1994
64. Slater LN, Welch DF, Hensel D, et al: A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. N Engl J Med 323:1587, 1990

65. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD: Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health* 83:1707, 1993
66. Dalton MJ, Robinson LE, Cooper J, et al: Use of *Bartonella* antigens for serologic diagnosis of cat-scratch disease at a national referral center. *Arch Intern Med* 155:1670, 1995
67. Bergmans AMC, Groothedde JW, Schellekens JFP, et al: Etiology of cat scratch disease: comparison of polymerase chain reaction detection of *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) and *Afipia felis* DNA with serology and skin tests. *J Infect Dis* 171:916, 1995
68. Kordick DL, Hilyard EJ, Hadfield TL, et al: *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (cat scratch disease). *J Clin Microbiol* 35:1813, 1997
69. Giladi M, Avidor B, Kletter Y, et al: Cat scratch disease: the rare role of *Afipia felis*. *J Clin Microbiol* 36:2499, 1998
70. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadler JL, et al: Cat-scratch disease—Connecticut, 1992–1993. *J Infect Dis* 172:570, 1995
71. Jameson P, Greene C, Regnery R, et al: Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *J Infect Dis* 172:1145, 1995
72. Encephalitis associated with cat scratch disease—Broward and Palm Beach counties, Florida, 1994. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43:909, 1994
73. Carithers HA: Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 139:1124, 1985
74. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al: Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 17:447, 1998

Figuras

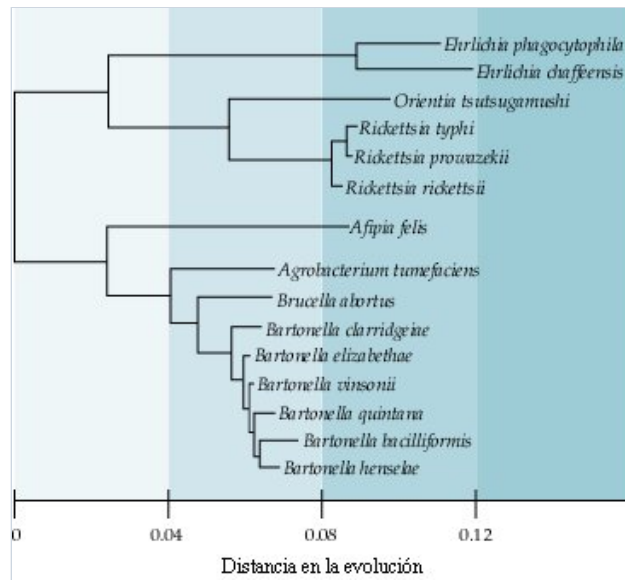


Figura 1 Árbol filogenético de algunas alfa-proteobacterias. La figura muestra un árbol filogenético de algunas alfa-proteobacterias. La mayoría de las rickettsias conocidas que son patógenas para los humanos se clasifican dentro de este grupo. La distancia en la evolución se expresa en término de mutaciones puntiformes por secuencia de ARN ribosomal 16S. La distancia en la evolución entre dos organismos cualquiera es proporcional a la suma de los segmentos lineales horizontales que los conectan. Las ramificaciones indican posibles ancestros comunes en la evolución.



Figura 2 Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Máculas purpúricas en la palma y muñeca de un paciente con fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

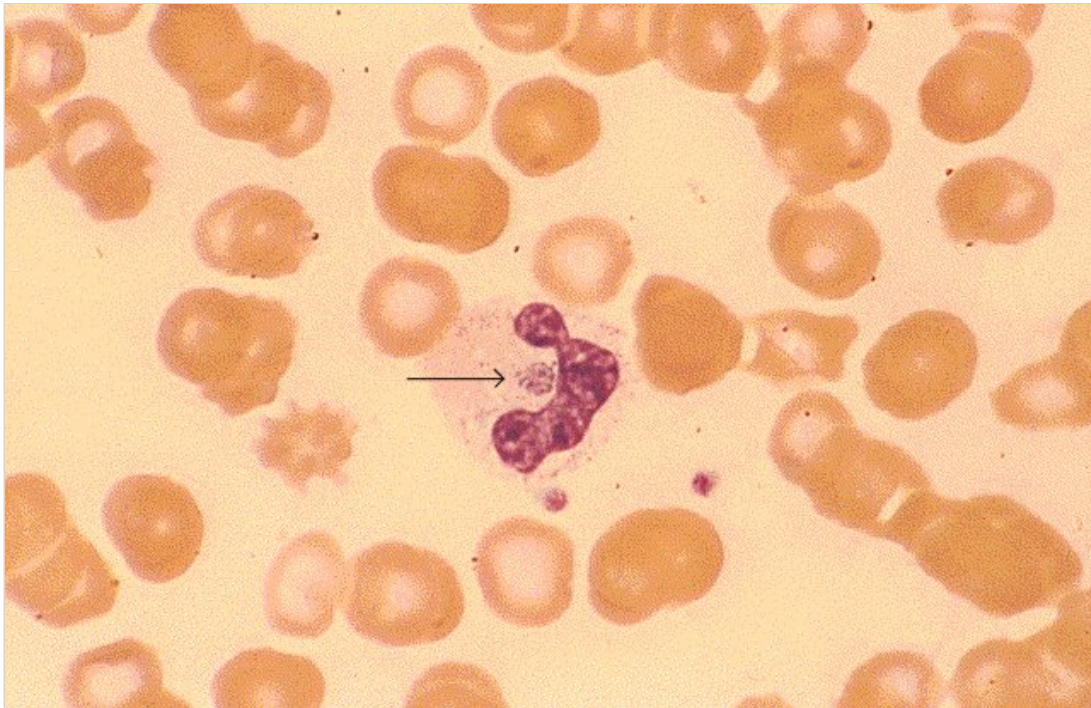


Figura 3 Ehrlichiosis humana granulocítica En este frotis de sangre periférica de un paciente con ehrlichiosis humana granulocítica se observa una mórula de ehrlichia redonda típica en el centro del neutrófilo, adyacente a los lóbulos del núcleo (flecha). Pueden observarse dos plaquetas abajo y a la derecha del neutrófilo, para comparación. Se usó tinción de Wright-Giemsa; magnificación original: x 370.

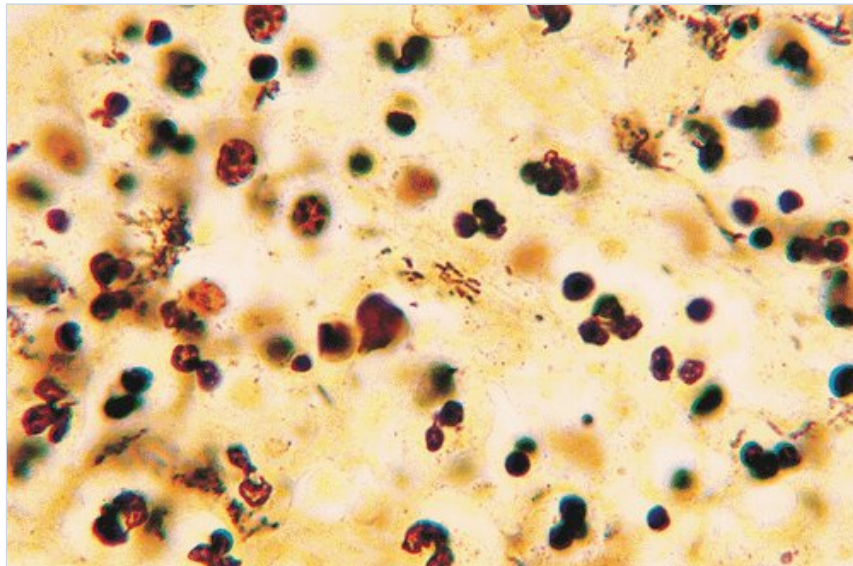


Figura 4 Angiomatosis bacilar: microscopía En un nódulo esplénico de un paciente con angiomatosis bacilar teñido con Warthin-Starry se observan acúmulos de bacilos pleomórficos argirofílicos.



Figura 5 Angiomatosis bacilar: lesión cutánea Se muestra una lesión cutánea papular y superficial de angiomatosis bacilar. Las lesiones pueden aparecer también en la dermis o el tejido subcutáneo.