

**Título:**

“Rickettsiosis importadas en viajeros e inmigrantes en +Redivi, una red colaborativa en España.”

**Autor:**

- **Ramiro Cañaverall Vaccari. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.**

**Tutor académico:**

-**Dra. Jara Llenas García. Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Vega Baja (Orihuela). Profesora asociada al máster de enfermedades infecciosas y salud internacional de la Universidad Miguel Hernández**

**Resumen:**

- **Introducción:** La rickettsiosis está reconocida como causa de fiebre importada en estudios previos basados en datos de sistemas de vigilancia. No existen, en la literatura hasta la fecha, análisis descriptivos sobre los casos de rickettsiosis importados en España.

- **Objetivos:** Conocer los países desde donde se importan casos de rickettsiosis y el tipo de rickettsiosis importada de cada país en viajeros e inmigrantes incluidos en la base de datos de la red colaborativa +Redivi, y describir las características clínicas y microbiológicas de dichos casos

- **Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, anidado en +REDIVI. Se solicitó a los centros colaboradores información epidemiológica, clínica y microbiológica de los casos identificados como rickettsiosis en el registro de la red desde su comienzo hasta diciembre de 2020. Posteriormente se realizó un análisis de los datos mediante SSPS.

- **Resultados:** 35/54 (64.8%) fueron varones y 19/54 (35.2%) mujeres. La edad media fue de 39.3 [± 16.79] años. 47/54 (87%) fueron en viajeros, 4/54 (7.5%) fueron en VFR (viajeros visitantes de amigos o familiares) y 3/54 (5.6%) fueron en inmigrantes. El lugar de procedencia más frecuente fue República de Sudáfrica con 21/54 casos (38.9%). El

90.7% estuvieron relacionados con actividades de riesgo. El 50% de los pacientes comenzaron con síntomas después de su retorno. Las causas de consulta más frecuentes fueron síndrome febril en 30/54 (55.6%) y manifestaciones cutáneas en 15/54 (27.8%). El diagnóstico se confirmó en 35/54 (64.81%), la prueba más usada fue el inmunodiagnóstico serológico. Solo se pudo determinar la especie en 24 pacientes (20 R. conorii subespecie Conorii, 1 R. conorii subespecie Indica, 2 R. typhi, 1 R. slovacica). 5/54 (9.3%) requirieron ingreso hospitalario. El tratamiento más usado fue doxiciclina y la mediana de duración de tratamiento fue de 7 días. El 100% de los casos evolucionaron a curación.

- **Conclusiones:** La mayor parte de rickettsiosis importadas en nuestro país ocurren en viajeros varones, en su mayoría procedentes de países del sur de África, principalmente República de Sudáfrica y se asocian a actividades en el medio rural y parques naturales. Menos de un 10% de casos requirieron ingreso hospitalario; todos se curaron.

### **Abstract:**

- **Introduction:** Rickettsiosis is recognized as a cause of imported fever in previous studies based on data from surveillance systems. There are no descriptive analyzes of rickettsiosis cases imported into Spain in the literature to date.

- **Objectives:** To know the countries from where rickettsiosis cases are imported and the type of rickettsiosis imported from each country in travelers and immigrants included in the database of the collaborative network + Redivi, and describe the clinical and microbiological characteristics of said cases

- **Material and Methods:** Retrospective and multicenter observational study, nested in + REDIVI. Epidemiological, clinical and microbiological information on the cases identified as rickettsiosis in the network registry were requested from the collaborating centers from the beginning until December 2020. Subsequently, an analysis of the data was carried out using SSPS.

- **Results:** 35/54 (64.8%) were men and 19/54 (35.2%) were women. The mean age was 39.3 [± 16.79] years. 47/54 (87%) were in travelers, 4/54 (7.5%) were in VFR (travelers visiting friends or family) and 3/54 (5.6%) were in immigrants. The most frequent place of

origin was the Republic of South Africa with 21/54 cases (38.9%). 90.7% were related to risky activities. 50% of the patients began with symptoms after their return. The most frequent causes of consultation were febrile syndrome in 30/54 (55.6%) and skin manifestations in 15/54 (27.8%). The diagnosis was confirmed in 35/54 (64.81%), the most used test was the serological immunodiagnosis. The species could only be determined in 24 patients (20 *R. conorii* subspecies *Conorii*, 1 *R. conorii* subspecies *Indica*, 2 *R. typhi*, 1 *R. slovacica*). 5/54 (9.3%) required hospital admission. The most used treatment was doxycycline and the median duration of treatment was 7 days. 100% of the cases progressed to a cure.

- **Conclusions:** Most of the rickettsiosis imported into our country occur in male travelers, mostly from southern African countries, mainly the Republic of South Africa, and are associated with activities in rural areas and natural parks. Less than 10% of cases required hospital admission; all were cured.

#### **Palabras Clave:**

*Rickettsia*, viajeros, inmigrantes, +REDIVI, España

#### **Índice:**

- **Introducción**
- **Objetivos**
- **Hipótesis**
- **Estado de la cuestión**
- **Material y métodos**
  - Diseño
  - Población a estudios
  - Criterios de selección
  - Criterios de exclusión
  - Tamaño muestral

- Desarrollo del estudio
- Variables
- Recogida de datos y análisis
- Viabilidad
- Limitaciones

- **Plan de trabajo**

- **Aspectos éticos**

- **Resultados**

- **Discusión**

- **Conclusiones**

- **Recomendaciones para futuras investigaciones**

- **Bibliografía**

## **Introducción**

Con el aumento que se observa año tras año de viajes internacionales, ya sean por motivos de ocio, trabajo o cooperación, se está observando un aumento en los diagnósticos de enfermedades importadas, y un aumento de pacientes atendidos en consultas del viajero, siendo la fiebre una de las causas más frecuentes. Existe en España un perfil clínico y microbiológico bien definido en varios estudios de las infecciones autóctonas por *Rickettsia*, pero ningún estudio hasta donde sabemos ha abordado la descripción de rickettsiosis importadas a nuestro país desde el extranjero.

En 2009, en España, se crea la Red +REDIVI, un sistema de vigilancia nacional basado en centros centinelas especializado en enfermedades infecciosas importadas por viajeros e inmigrantes, similar al sistema GeoSentinel, con objeto de recopilar, describir y analizar información clínica y experiencias de centros de atención de Medicina Tropical y del Viajero en toda España. A fecha de 2021, esta red de vigilancia cuenta ya con 22 centros integrantes.

En el último estudio descriptivo de la red +REDIVI publicado en 2017, analizando los resultados de los datos recopilados los 6 primeros años desde que se inició el programa de vigilancia, las rickettsiosis no se encontraban entre los 15 diagnósticos más frecuentes. (1)

Dado el aumento del tráfico internacional, el incremento consecuente en enfermedades infecciosas importadas, y la mejoría de las técnicas de diagnóstico e identificación de infecciones por *Rickettsia*, además de las herramientas de vigilancia con las que contamos, entendemos que es plausible un análisis descriptivo clínico y epidemiológico de las rickettsiosis importadas en nuestro país, que hasta donde tenemos conocimiento se reduce en la literatura a reportes aislados de casos (2).

## **Objetivos:**

**Objetivo principal:** Conocer los países desde donde se importan casos de rickettsiosis y el tipo de rickettsiosis importada de cada país en viajeros e inmigrantes incluidos en la base de datos de la red colaborativa +Redivi

**Objetivos secundarios:** Describir las características clínicas y microbiológicas de los casos diagnosticados de rickettsiosis importados por viajeros e inmigrantes incluidos en la base de datos de la red colaborativa +Redivi

## **Hipótesis:**

Existen en España casos de rickettsiosis importadas cuyas características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas no son bien conocidas.

## **Estado de la cuestión:**

Las rickettsiosis son enfermedades zoonóticas de distribución mundial, provocadas por bacterias gramnegativas intracelulares del género *Rickettsia* y *Orientia*, que presenta dos espectros clínicos principales: las fiebres manchadas y las fiebres tíficas.

Con excepción de *R. prowazekii*, todas las bacterias del género *Rickettsia* tienen reservorios animales, y son transmitidas por una amplia variedad de artrópodos, en su mayoría garrapatas, aunque también piojos, pulgas o ácaros.

La patogenia es similar en todas las rickettsiosis, y consiste en una vasculitis de pequeño vaso en el lugar de inoculación por infección directa de las células endoteliales, en la que estos cocobacilos inducen su propia fagocitosis, escapando del fagosoma y proliferando por fisión binaria simple para luego ser expulsadas por exocitosis e infectar células contiguas, diseminándose eventualmente de forma hematógona para dar lugar a una vasculitis multisistémica. Según la afectación orgánica, pueden dar lugar a una extensa

pléyade de síntomas, acompañados de fiebre, que van desde un exantema cutáneo vasculítico a neumonitis, miopericarditis, meningoencefalitis, hepatitis, nefritis o gastroenteritis.

Las especies de *Rickettsia* endémicas de España más frecuentes en cada uno de los dos espectros son *R. conorii* y *R. typhi* respectivamente, los agentes etiológicos de la fiebre botonosa mediterránea y el tifus murino. (3)

La distribución de las distintas especies de *Rickettsia* varía de forma importante en función del área geográfica, y son una causa reconocida y frecuente de patología del inmigrante y del viajero (4). Son infecciones especialmente relacionadas con actividades en la naturaleza, como excursiones y safaris, aunque la adquisición urbana se ha demostrado cada vez más frecuentemente. Los últimos datos de GeoSentinel atribuyen un 1.5% de las causas de fiebre en el viajero a infecciones por *Rickettsia* (5), y otros estudios atribuyen hasta un 2% (6). El espectro clínico más frecuente es el de las fiebres manchadas, y entre estas más frecuentemente la fiebre botonosa mediterránea y la fiebre africana por picadura de garrapata, especialmente frecuente en viajeros provenientes de países del sur de África, en los que estas infecciones causan hasta el 13.7% de las consultas tras el viaje. (5)

Un estudio italiano anidado en la red GISPI en 2012, identificó 26 casos con sospecha de rickettsiosis, de los cuales se confirmaron 8 (30.8%), en su mayoría importados de África subsahariana. (7)

En las últimas dos décadas, la mejora en las técnicas diagnósticas, en particular con la introducción de técnicas moleculares (8), ha aumentado los diagnósticos de infecciones por *Rickettsia*, han arrojado luz sobre los cambios de distribución geográfica de algunas especies en los últimos años, y ha permitido identificar nuevas especies de *Rickettsia* que han pasado a ser reconocidas como patógenos emergentes en nuestro medio. En España, se han identificado *R. conorii israelensis*, *R. aeschlimannii*, *R. felis*, *R. slovacae* y *R. massiliae*, *R. sp. IRS3/IRS4*, *R. sp. RpA4/DnS14*, *R. DmS1* en muestras de garrapatas extraídas de pacientes en el noroeste español (9-10). Otras especies como *R. conorii caspia*, *R. sibirica mongolitimonae*, *R. helvetica* y *R. akari* se han identificado en pacientes de otros países del sur y el este de Europa (11-12).

## Material y métodos:

\* **Diseño:** Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, anidado en la Red Cooperativa para el Estudio de las Infecciones Importadas por Viajeros e Inmigrantes (+REDIVI).

La red +REDIVI es una red cooperativa creada en enero de 2009, coordinada por investigadores del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, que recoge datos de patología importada por viajeros e inmigrantes en diversos centros españoles, cuyos objetivos son conocer y cuantificar la patología importada, su origen geográfico, el tipo de paciente que la padece y su patrón temporal (ver protocolo de REDIVI, anexo 1)

Una vez identificados los casos de rickettsiosis en la base de datos de la red, se pedirá información clínica adicional a los centros participantes que aporten casos.

\* **Población de estudio:** Pacientes diagnosticados de rickettsiosis (niños y adultos) y registrados en +REDIVI desde el inicio de la red (2009) hasta diciembre de 2020 (última actualización de la base de datos)

\* **Criterios de selección:** Todos aquellos casos identificados en la base de datos de +REDIVI con diagnósticos de: "Rickettsia (actual Orientia) Tsutsugamushi" (código +Redivi 302), "Rickettsia especie desconocida" (código +Redivi 303), "Rickettsia, otros" (código +Redivi 306), "Rickettsia prowazeki" (código +Redivi 630), "Rickettsia akari" (código +Redivi 631), "Fiebre de las montañas rocosas/Fiebre botonosa africana/Fiebre botonosa mediterránea" (código +Redivi 732), "Rickettsia felis" (código +Redivi 733), "Rickettsia typhi" (código +Redivi 734).

\* **Criterios de exclusión:** se excluirán aquellos casos que tras su revisión no se consideren importados si no de adquisición autóctona.

\* **Tamaño muestral:** no se predetermina tamaño muestral dado que se van a incluir todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Según una exploración preliminar se calcula que se podría haber unos 74 pacientes.

\* **Desarrollo del estudio:** Los centros colaboradores de la red +REDIVI que hayan incluido pacientes con diagnóstico de rickettsiosis serán contactados y se les ofrecerá



colaborar. Si aceptan se les dará acceso al cuaderno de recogida de datos electrónico para que sea completado por los investigadores de cada centro.

\* **Variables:**

**Variables incluidas en +REDIVI:** Variables demográficas a incluir: Sexo, edad, fecha consulta, país de nacimiento, país de residencia y tipo de caso (inmigrante, viajero, VFR-viajero, VFR-inmigrante), fecha de llegada a España. Variables clínicas y epidemiológicas: Inmunosupresión, tipo de inmunosupresión, quimioprofilaxis antipalúdica (indicada o no, correcta o no) y fármaco utilizado (doxiciclina, otros), riesgo del viaje (bajo/alto) , país de procedencia del viaje, fecha de llegada a España y duración del viaje, motivo de consulta primario y secundario, tipo de diagnóstico (sospechoso, probable, confirmado), otros diagnósticos

**Variables propias del estudio** (en hoja de recogida de datos aparte, ver anexo 2): tipo de rickettsiosis, exposiciones de riesgo durante el viaje (deportes de aventura, tipo de deporte, safaris, excursiones), lugar probable de adquisición, síntomas (distermia, artromialgias, cefalea, odinofagia, tos, náuseas/vómitos, diarrea, lesiones cutáneas, alteración del nivel de conciencia) y signos (fiebre, exantema, hepatomegalia, esplenomegalia, petequias, mancha negra o escara de inoculación, pápulas), variables analíticas (Hb, leucocitos, plaquetas, GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina, proteína C reactiva, procalcitonina), afectación (asintomático, fiebre aislada, exantema cutáneo, linfadenopatía, neumonitis, miopericarditis, meningoencefalitis, hepatitis, nefritis, gastroenteritis, otro), métodos diagnósticos utilizados (serología, PCR, otras), co-infecciones, ingreso hospitalario, ingreso en UCI, tratamiento recibido (doxiciclina, macrólidos, quinolonas, otros) y duración del mismo (en días), resultado del tratamiento (curación, muerte), fecha inicio síntomas, fecha consulta, fecha diagnóstico, fecha tratamiento.

\* **Recogida de datos y análisis estadístico:** Se utilizó un cuaderno de recogida de datos electrónico mediante la plataforma RedCap, que se descargó en formato Excel y se analizó mediante el programa de análisis estadístico SPSS v.20 o superior, En el estudio descriptivo las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa mientras que las cuantitativas se expresarán como media +/-desviación estándar si siguen una distribución normal o mediante mediana y rango intercuartílico si



no la siguen. La comprobación de la distribución se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra. Para el análisis comparativo se utilizó el test de la U Mann Whitney para datos continuos no paramétricos y la t de Student para aquellas variables continuas que seguían una distribución normal. Por otra parte, se utilizó el test de  $\chi^2$  para datos categóricos utilizando la corrección de Fisher cuando era necesario. La significación estadística se establece en  $p < 0.05$ .

\* **Viabilidad del proyecto:** Para la realización de este estudio se dispuso de los siguientes medios:

- a) Tecnológicos: ordenadores, base de datos REDCap (a través de FISABIO).
- b) Humanos: el equipo investigador está formado por médicos especialistas en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas y con experiencia en la participación en proyectos de investigación. Los investigadores de la red +Redivi lideran múltiples trabajos multicéntricos sobre enfermedades importadas.
- c) Materiales: el hospital dispone de consultas específicas y áreas de trabajo para desarrollar el proyecto a realizar. Acceso a las historias clínicas de pacientes con rickettsiosis.

\* **Limitaciones del estudio:** Siendo un estudio descriptivo anidado en una red de investigación concreta, los resultados obtenidos no son totalmente superponibles a la población general de viajeros e inmigrantes en España, sino sólo a los que ha tenido acceso a los centros miembros de la Red.

En el proceso de solicitud a los distintos centros que han volcado casos en +Redivi de información clínica, antecedentes, y datos microbiológicos, es esperable una pérdida parcial de esta información, bien por no haberse recogido adecuadamente en su momento, por no haberse guardado y archivado correctamente o por dificultades en el acceso a esta, lo cual puede incurrir en un sesgo de información. Además, existe la posibilidad de que algunos centros colaboradores de la red no accedan a aportar datos extra sobre los participantes.

## **Plan de trabajo:**

\* **Cronograma:**

1. **Marzo-Abril/21** - Diseño del protocolo de estudio, formularios y correcciones por parte del investigador principal. – **Ramiro Cañaverl, Jara Llenas**

2. **Abril/21** - Evaluación y visto bueno por parte del Comité Ético. – **CEIC del Hospital Vega Baja de Orihuela.**
3. **Abril/21** – Solicitud de información clínica a los distintos centros colaboradores – **Ramiro Cañaverall, Jara Llenas**
4. **Abril-Mayo-Junio/21** – Envío de información clínica sobre los distintos casos a los investigadores principal y colaborador – **Centros Colaboradores de la Red +REDIVI**
5. **Junio-Julio-Agosto/21** – Recogida de la información en una base de datos – **Ramiro Cañaverall**
6. **Agosto-Septiembre/21** – Análisis estadístico de los datos recogidos y plasmar resultados y conclusiones – **Ramiro Cañaverall**
7. **Septiembre-Noviembre/21**-Comunicación de los resultados. Escritura y revisión de artículo– **Ramiro Cañaverall, Jara Llenas**

### **Aspectos éticos:**

El estudio fue presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Vega Baja y la autorización fue enviada al resto de centros participantes.

La red +REDIVI fue autorizada por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) en 2009 (anexo 3) y la participación de nuestro centro en el registro +Redivi en 2015 por la comisión de Investigación del Hospital Vega Baja (Orihuela) (anexo 4). Así mismo, se aprobó la exención del consentimiento informado para +Redivi (anexo 5)

Para la confidencialidad de los datos, el estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios. La recogida de dichos datos se realizó de acuerdo a lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo de 27 de Abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). La información clínica está anonimizada, es decir, reconociéndose cada sujeto por su código en +REDIVI, no recogiendo en ningún momento datos que puedan identificar al mismo.

Para este estudio anidado en +Redivi se solicitó así mismo la exención de consentimiento informado, pues se trata de un estudio retrospectivo en el que no se interviene sobre los participantes si no que únicamente se recoge información clínica de forma anonimizada. La petición de consentimiento informado podría incurrir en sesgos importantes de selección, al no poder incluir aquellos pacientes que hayan fallecido o se hayan desplazado a otros territorios.

## Resultados:

En +Redivi había introducidos un total de 23781 casos de patología infecciosa importada atendidos entre octubre de 2009 y diciembre de 2020. De ellos, 56 casos eran rickettsiosis. De entre los 56 casos, 2 fueron retirados del análisis, por no haber sido posible acceder a sus informes clínicos por parte del centro colaborador.

De estos 54 casos, 35/54 (64.8%) fueron varones y 19/54 (35.2%) mujeres. La edad media fue de 39.3 [ $\pm$  16.79] años. 47/54 (87%) fueron en viajeros, 4/54 (7.5%) fueron en VFR (viajeros visitantes de amigos o familiares) y 3/54 (5.6%) fueron en inmigrantes. En 44/54 (81.5%) los pacientes eran nacidos en España,. Ningún paciente cumplía criterios de inmunodepresión. Habían recibido consejo previaje 19/54 pacientes(35.2%), de los que 15 pacientes (15/54,27.8%) recibieron quimioprofilaxis antipalúdica (,12 con atovacuona/proguanil y en los 3 restantes no se especificó el fármaco usado).

Los lugares de procedencia más frecuentes de los viajeros fueron la República de Sudáfrica con 21/54 casos (38.9%), seguido de República de Camerún 3/54 (5.6%), Costa Rica 2/54 (3.7%) y Argelia 2/54 (3.7%). El resto de países de procedencia aparecen reflejados en la Tabla 1. Se puede consultar el mapa de procedencia de los viajes en la Figura 1.

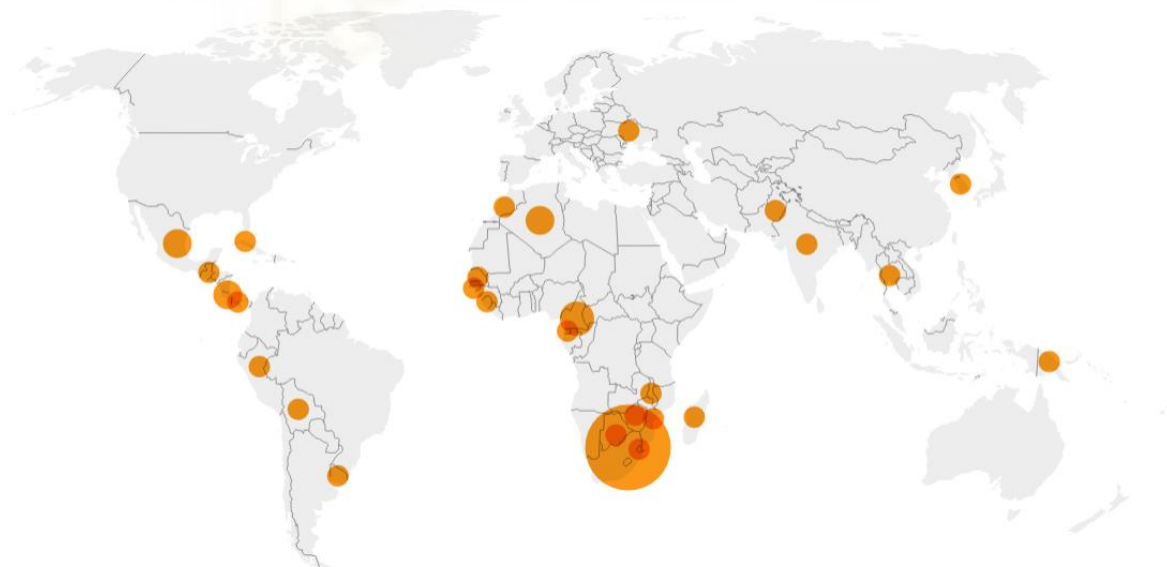
Tabla 1.

País de procedencia	N	%
Argelia	2	3.7
Bolivia	1	1.9
Botswana	1	1.9
Camerún, República de	3	5.6
Corea del Sur	1	1.9
Costa Rica	2	3.7
Cuba	1	1.9

Estados Unidos	1	1.9
Guatemala	1	1.9
Guinea Ecuatorial	1	1.9
Guinea Konakry	1	1.9
India	1	1.9
Madagascar	1	1.9
Malawi	1	1.9
Mali	1	1.9
Marruecos	1	1.9
México	1	1.9
Mozambique	1	1.9
Pakistán	1	1.9
Panamá	1	1.9
Papúa/Nueva Guinea	1	1.9
Perú	1	1.9
Senegal	1	1.9
Sierra Leona	1	1.9
Sudáfrica, República de	21	38.9
Swazilandia	1	1.9
Tailandia	1	1.9
Ucrania	1	1.9
Uruguay	1	1.9
Zimbabwe	1	1.9

Figura 1.

## Procedencia casos rickettsiosis importada



Created with Datawrapper

Con respecto a actividades de riesgo, 17/54 (31.5%) realizaron actividades de travesía y montañismo, 9/54 (16.7%) safari de caza, 5/54 (9.3%) safaris fotográficos, 5/54 (9.3%) trabajos en reserva natural, 3/54 (5.6%) actividades agrícolas y 21/54 (38.9%) otras

actividades laborales en zonas rurales. 5/54 (9.3%) no refirieron haber realizado ninguna actividad de riesgo. La duración del viaje tenía una mediana de 15 días (RIQ 9 – 50), el tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico tuvo una mediana de 8 días (RIQ 5 – 28) , el tiempo desde el inicio de síntomas hasta la llegada del viaje tuvo una mediana de 0 días (RIQ -4.25 – 7), desde el inicio de síntomas a la primera consulta la media fue de 16.79 días ( $\pm$  15.77) y desde el inicio de síntomas al inicio de tratamiento la mediana fue de 7 días (RIQ 4 – 27). El tiempo entre la consulta y el inicio de tratamiento tuvo una mediana de 0 días (RIQ -7 – 0), el 25.9% recibieron tratamiento el mismo día de la consulta, y un 47.9% lo recibieron antes de la consulta.

Las causas de consulta más frecuentes fueron síndrome febril en 30/54 (55.6%) y manifestaciones cutáneas en 15/54 (27.8%).

Las manifestaciones clínicas están reflejadas en la Tabla 2. Los hallazgos exploratorios están reflejados en la Tabla 3, y las distintas afectaciones orgánicas en la Tabla 4.

Los hallazgos de laboratorio están presentados en la Tabla 5.

Tabla 2.

Síntomas	N	%
Asintomático	2	3.7
Distermia	46	85.2
Artromialgias	26	48.1
Cefalea	27	50
Odinofagia	8	14.8
Tos	6	11.1
Náuseas/vómitos	4	7.4
Diarrea	10	18.5
Dolor abdominal	5	9.3
Dolor torácico	1	1.9
Alt. mental	2	3.7
Otros	20	37

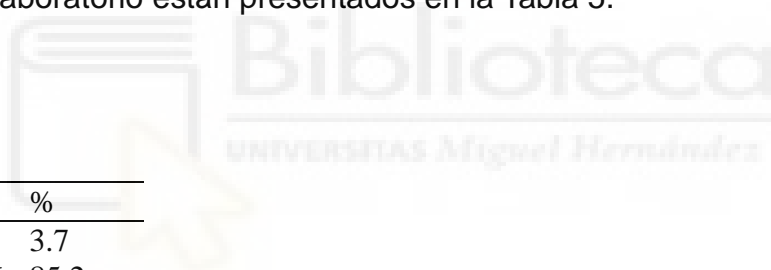


Tabla 3.

Hallazgos exploratorios	N	%
Sin hallazgos	10	18.5
Febrícula	15	27.8
Fiebre	28	51.9
Hipotensión	2	3.7
Taquicardia	6	11.1
Taquipnea	0	0
Exantema	13	24.1
Pápulas	12	22.2
Petequias	1	1.9
Mancha negra	31	57.4
Hepatomegalia	3	5.6
Esplenomegalia	1	1.9
Linfadenopatías	16	29.6
Ruidos respiratorios patológicos	1	1.9
Defensa abdominal	3	5.6
Rigidez nuchal	1	1.9
Disminución de nivel de consciencia	0	0

Tabla 4.

Afectación orgánica	N	%
Sin afectación	6	11.1
Fiebre/Febrícula aislada	30	55.6
Afectación cutánea	42	77.8
Linfadenopatía	18	33.3
Neumonitis	1	1.9
Pericarditis/miopericarditis	0	0
Hepatitis	10	18.5
Nefritis	0	0
Meningoencefalitis	0	0
Gastroenteritis	7	13
Otros	5	9.3

Tabla 5.

Parámetro analítico	Valores promedio
Hemoglobina	media 14.38g/dL ( $\pm$ 1.61)
Leucocitos	media 6500cél/uL ( $\pm$ 2810)
Neutrófilos	Media 3798cél/uL ( $\pm$ 1730)
Linfocitos	Media 1984cél/uL ( $\pm$ 1320)
Monocitos	Media 540cél/uL ( $\pm$ 280)
Plaquetas	Media 225000cél/uL ( $\pm$ 82330)
Proteína C Reactiva	Mediana 13mg/L (RIQ 4.2 – 28.96)
Creatinina	Mediana 0.87mg/dL (RIQ 0.71 – 1.01)

bilirrubina	Media 0.62mg/dL ( $\pm$ 0.33)
GOT	Mediana 28UI/L (RIQ 19.5 - 44)
GPT	Mediana 28.5UI/L (RIQ 17.5 – 45.5)
GGT	Mediana 28UI/L (RIQ 15 - 46)
FAL	Media 78.20UI/L ( $\pm$ 32.88)
LDH	Media 240.27U/L ( $\pm$ 91.52)

---

35/54 (64.81%) de los casos fueron confirmados por al menos una prueba diagnóstica. De estos, 33/54 se confirmaron por serología, 1/54 por serología + PCR en sangre y 1/54 por PCR en exudado de púpula necrótica. Hubo además 17/54 casos sospechosos (31.5%) con serología negativa, 2/54 con serología no realizada y 1/54 no especificado. De las técnicas de serología utilizadas, 21 fueron IFI, 19 fueron ELISA y 8 fueron ELISA + IFI.

De los 54 casos, 20/54 (37%) fueron catalogados como *Rickettsia conorii* subespecie *conorii*, 1/54 (1.9%) *Rickettsia conorii* subespecie *indica*, 1/54 (1.9%) *Rickettsia slovacica* y 2/54 (3.7%) *Rickettsia typhi*. En los 30/54 (55.6%) casos restantes no se especificó el diagnóstico de especie.

De los 54 casos, 5 (9.3%) requirieron hospitalización. Ningún caso requirió de ingreso en Cuidados Intensivos.

En cuanto al tratamiento recibido, 43/54 (79.63%) recibieron doxiciclina en monoterapia, 4/54 recibieron combinación de doxiciclina + amoxicilina/clavulánico, 2/54 (3.7%) recibieron macrólidos en monoterapia, 1/54 (1.9%) recibió combinación de doxiciclina + azitromicina, 1/54 (1.9%) recibió combinación de doxiciclina + cefixima, 1/54 (1.9%) recibió ciprofloxacino, 1/54 (1.9%) recibió una pomada antibiótica no especificada, y 1/54 (1.9%) recibió un tratamiento no especificado. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 7 días (RIQ 7 – 10).

El resultado del tratamiento en el 100% de los casos fue la curación.

En el análisis comparativo entre viajeros y no viajeros no se encontró diferencia en la duración del viaje, duración de tratamiento, tiempo desde inicio de síntomas hasta la llegada a España, hasta el diagnóstico o hasta el tratamiento, ni en la necesidad de ingreso hospitalario. Se objetivó diferencia en el grupo de viajeros respecto de no viajeros en la descripción de afectación cutánea, OR 6.5 (1.21 – 34.85, IC 95%), y en la presentación clínica como fiebre aislada, OR 10.588 (1.17 – 95.47, IC 95%). No se



observaron entre ambos grupos diferencias en la probabilidad de realizar actividades de riesgo.

En el análisis comparativo entre sexos no se observaron diferencias en las manifestaciones clínicas. Sí se observó una menor incidencia de fiebre aislada en mujeres que en hombres, OR 0.26 (0.08 – 0.87, IC 95%), sin encontrarse asociación con otra afectación de órgano. No se encontró diferencia en la duración del viaje, duración de tratamiento, tiempo desde inicio de síntomas hasta la llegada a España, hasta el diagnóstico o hasta el tratamiento, ni en la necesidad de ingreso hospitalario. Se observó una diferencia significativa entre la probabilidad de realización de safaris de caza entre hombres y mujeres (mujeres 0%, hombres 25.7%).

A continuación presentamos un resumen de los datos obtenidos en el análisis comparativo, en las tablas 6 – 12.

Análisis comparativo entre viajeros e inmigrantes y viajeros-VFR para variables cualitativas:

Tabla 6.

Actividad de riesgo	% en viajeros	% en no viajeros	OR (IC 95%)	p
Safari de caza	19.1	0	N/C	0.205
Safari fotográfico	10.6	0	N/C	1
Travesía	31.9	28.6	1.17 (0.20 – 6.75)	1
Act. agrícolas	4.3	14.3	0.267 (0.02 – 3.40)	0.346
Act. en reserva natural	10.6	0	N/C	1
Otras act. Laborales en área rural	38.3	42.9	0.83 (0.17 – 4.13)	1

Tabla 7.

Afectación orgánica	% en viajeros	% en no viajeros	OR (IC 95%)	p
Sin afectación	10.6	14.3	0.71 (0.07 – 7.20)	1
Fiebre aislada	63.8	14.3	10.58 (1.17 – 95.46)	0.034
Afectación cutánea	83	42.9	6.5 (1.21 – 34.85)	0.036
Linfadenitis	36.2	28.6	1.41 (0.24 – 8.10)	1
Neumonitis	0	14.3	N/C	0.13
pericarditis/miopericarditis	0	0	N/C	N/C
Hepatitis	21.3	0	N/C	0.325
Nefritis	0	0	N/C	N/C
Meningoencefalitis	0	0	N/C	N/C
Gastroenteritis	12.6	14.3	0.87 (0.09 – 8.62)	1

Tabla 8.

Variable	% en viajeros	% en no viajeros	OR (IC 95%)	p
Sexo (mujer)	31.9	57.1	0.35 (0.07 – 1.77)	0.226
Ingreso en hospital	6.4	28.6	0.17 (0.02 – 1.27)	0.120
Ingreso en UCI	0	0	N/C	N/C
Curación	100	100	N/C	N/C

Análisis comparativo entre sexos para variables cualitativas:

Tabla 9.

Actividad de riesgo	% en mujeres	% en hombres	OR (IC 95%)	p
Safari de caza	0	25.7	N/C	0.019
Safari fotográfico	10.5	8.6	1.26 (0.19 – 8.25)	1
Travesía	31.6	31.4	1.01 (0.30 – 3.35)	0.991
Act. agrícolas	10.5	2.9	4 (0.34 – 47.29)	0.280
Act. en reserva natural	5.3	11.4	0.43 (0.05 – 4.16)	0.646
Otras act. Laborales en área rural	42.1	37.1	1.23 (0.39 – 3.85)	0.721

Tabla 10.

Afectación orgánica	% en mujeres	% en hombres	OR (IC 95%)	p
Sin afectación	15.8	8.6	2 (0.36 – 11.05)	0.653
Fiebre aislada	36.8	68.6	0.26 (0.08 – 0.87)	0.024
Afectación cutánea	78.9	77.1	1.11 (0.29 – 4.31)	1
Linfadenitis	31.6	37.1	0.781 (0.24 – 2.56)	0.683
Neumonitis	0	2.9	N/C	1
pericarditis/miopericarditis	0	0	N/C	N/C
Hepatitis	21.1	17.1	1.29 (0.32 – 5.28)	0.728
Nefritis	0	0	N/C	N/C
Meningoencefalitis	0	0	N/C	N/C
Gastroenteritis	21.1	8.6	2.84 (0.56 – 14.34)	0.226

Tabla 13

Variable	% en mujeres	% en hombres	OR (IC 95%)	p
Viajero	78.9	91.4	0.35 (0.07 – 1.77)	0.226
Ingreso en hospital	10.5	8.6	1.26 (0.19 – 8.25)	1
Ingreso en UCI	0	0	N/C	N/C
Curación	100	100	N/C	N/C

### Análisis comparativo entre viajeros e inmigrantes y viajeros-VFR para variables cuantitativas:

Tabla 11.

Variable	Media o mediana en viajeros	Media o mediana en no viajeros	p
Edad	39.787 ( $\pm$ 16.187)	36.142 ( $\pm$ 18.488)	0.94
Duración del viaje	14 (RIQ 8.5 – 46.5)	26.5 (RIQ 19. - 197.5)	0.415
Tiempo desde síntomas a regreso a España	0 (RIQ -3 - 6)	- 3 ( RIQ -8.5 – 7.5)	0.732
Tiempo desde síntomas a consulta	17.307 ( $\pm$ 16.619)	12.800 ( $\pm$ 5.263)	0.93
Tiempo desde síntomas a diagnóstico	8 (RIQ 4.5 - 27)	1 (RIQ 6 - 33)	0.874
Tiempo desde síntomas a tratamiento	7.5 (RIQ 4 - 29)	6.5 (RIQ 5.5 – 14.5)	0.665
Tiempo desde consulta hasta inicio de tratamiento	-5 (RIQ -7 - 0)	1.5 (RIQ -5 - 14)	0.243
Duración de tratamiento	7 (RIQ 7 - 10)	7 (RIQ 7 - 10)	0.815

### Análisis comparativo entre sexos para variables cuantitativas:

Tabla 12.

Variable	Media o mediana en mujeres	Media o mediana en hombres	p
Edad	33.52 ( $\pm$ 13.09)	42.45 ( $\pm$ 17.88)	0.03
Duración del viaje	29 (RIQ 7 - 150)	14 (RIQ 10 - 30)	0.194
Tiempo desde síntomas a regreso a España	-1 (RIQ -6 - 15)	0 (RIQ -2 - 3)	0.519
Tiempo desde síntomas a consulta	19.28 ( $\pm$ 17.66)	15.63 ( $\pm$ 14.98)	0.344
Tiempo desde síntomas a diagnóstico	7.5 (RIQ 5 - 29)	8 (RIQ 5 - 27)	0.983
Tiempo desde síntomas a tratamiento	19 (RIQ 5.5 – 30.5)	6.5 (RIQ 3 - 17)	0.599
Tiempo desde consulta hasta inicio de tratamiento	0 (RIQ -5 - 3)	-1 (RIQ -8 - 0)	0.329
Duración de tratamiento	9 (RIQ 7 - 10)	7 (RIQ 7 - 10)	0.673

## **Discusión:**

Las rickettsiosis siguen siendo una causa infrecuente de fiebre en el viajero en España, en consonancia con los datos de sistemas de vigilancia sanitaria internacional en otros países (6), hecho que es demostrado por el escaso número de casos con diagnóstico de rickettsiosis en la red nacional +REDIVI.

Las características clínicas descritas en nuestro estudio coinciden con la literatura previa sobre la descripción clínica de los casos de rickettsiosis autóctona en España (3), y corrobora que la principal forma de presentación de las rickettsiosis importadas son las fiebres manchadas.

Similarmente a otros estudios descritos (5), los viajeros e inmigrantes procedentes de países africanos, y en particular la República de Sudáfrica presentan el mayor número de infecciones por *Rickettsia* recogidas en +REDIVI. Al contrario de lo que se ha visto en estudios previos de distribución geográfica de especies (4), no se ha identificado ningún caso de *R. africae*, que en la literatura es la causa más frecuente de rickettsiosis importadas (5), en particular de países del sur de África. Esto puede deberse a varias causas: a) Más de la mitad de los casos recogidos en nuestra cohorte no cuentan con diagnóstico de especie, probablemente por realizarse su diagnóstico a través de pruebas de inmunodiagnóstico microbiológico no específicas de especie; b) está descrita la reactividad cruzada de pruebas de inmunodiagnóstico entre distintas especies de *Rickettsia*, y esto abre la posibilidad de que algunos de los diagnósticos de especie de *R. conorii*, la especie más frecuentemente descrita en nuestra cohorte, puedan haber sido provocados por especies distintas de esta, y haber sido falsamente categorizados como tal, entre otras causas por ser la *Rickettsia conorii* la especie más frecuente en nuestro medio, o c) algunos de estos casos pueden haber sido clasificados erróneamente como importados cuando fueran autóctonos. A favor de esta última posibilidad está el hecho de que no se encontró una correlación significativa entre la procedencia geográfica y la distribución de casos de *R. conorii* en nuestra cohorte, y también el hecho de que aproximadamente la mitad de los casos iniciaron síntomas posteriormente a la llegada del viaje, en algunos casos más de una semana después de la llegada. Cerca de la mitad de los casos recibieron tratamiento antes de la primera consulta y antes de la confirmación diagnóstica. Este hecho puede deberse a errores en la recogida de fechas por parte de los centros colaboradores, o bien puede traducir que muchos de los pacientes recogidos en nuestra cohorte recibieron tratamiento empírico antes de la primera consulta.

Más del 90% de los casos referían haber desarrollado actividades en el medio rural o natural, lo cual va en consonancia con la descripción clásica de los factores de riesgo asociados a la enfermedad, y pone de manifiesto que aproximadamente 1 de cada 10 casos de rickettsiosis importada en España por lo menos es de adquisición urbana o suburbana, hecho que es coherente con la literatura más reciente al respecto que describe un incremento en el número de casos de adquisición urbana respecto a la descripción epidemiológica clásica (14).

Ninguno de los pacientes de nuestra cohorte recibió doxiciclina como quimioprofilaxis antimalárica. Las últimas dos grandes revisiones sistemáticas a este respecto (15-16) señalan que la quimioprofilaxis diaria con doxiciclina presenta un perfil de eficacia en prevención de infecciones por *Plasmodium* similar a atovacuona/proguanil y mefloquina, y un perfil de toxicidad y tolerancia similar a atovacuona/proguanil y superior a mefloquina cuando se usa en formulación de monohidrato de doxiciclina. A esto hay que añadir que las pautas de doxiciclina tienen la ventaja de proteger frente a otras infecciones del viajero, entre ellas las infecciones por *Rickettsia* o infecciones de transmisión sexual. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para establecer el perfil de eficacia de pautas de profilaxis con doxiciclina en viajeros a países con mayor tasa de infecciones por *Rickettsia* sp. (principalmente sur y centroafricanos), y previo a la realización de actividades de riesgo.

Como limitaciones del estudio, es importante señalar que su diseño ha sido retrospectivo, que en algunos casos la información clínica recogida fue parcial y esto limitó el análisis descriptivo y comparativo de las características clínicas. Asimismo, la gran mayoría de los diagnósticos confirmados se realizaron por pruebas de inmunodiagnóstico, y en muy pocos casos se realizaron pruebas moleculares que facilitarían el diagnóstico de especie. También es importante señalar que: 1. no todos los casos descritos fueron confirmados por prueba diagnóstica y muchos se incluyeron en la cohorte como sospechas no confirmadas, y 2. se determinó un rango muy amplio de tiempo entre el comienzo de los síntomas, el retorno del viaje y el momento de la consulta, lo que favorece la posibilidad de haber descrito erróneamente como importados algunos casos de rickettsiosis autóctona, como señalamos más arriba.

Como fortalezas de este estudio, cabe señalar que no existen en la literatura previa series de rickettsiosis importadas de esta envergadura en España, y que se ha realizado con carácter multicéntrico sobre la base de una red colaborativa de índole nacional.

## **Conclusiones**

La mayor parte de rickettsiosis importadas en nuestro país ocurren en viajeros más que en inmigrantes o VFR, más en hombres que en mujeres, en su mayoría procedentes de países del sur de África, principalmente República de Sudáfrica, se asocian en más de un 90% de casos a actividades en el medio rural y parques naturales, corresponden en su mayoría a fiebres manchadas, y su diagnóstico se realiza principalmente por métodos

inmunológicos, que dificultan el diagnóstico de especie. Menos de un 10% de casos requieren ingreso hospitalario, ninguno requiere ingreso en Cuidados Intensivos. El tratamiento más frecuentemente utilizado es la doxiciclina, y resultaron en curación el 100% de los casos.

## **Recomendaciones para futuras investigaciones:**

Los resultados de nuestro estudio abren la puerta a plantear estudios dirigidos, en primer lugar, a estudiar mediante técnicas moleculares, cada vez más accesibles, las especies de *Rickettsia* más habituales en inmigrantes y viajeros. Asimismo, dados los resultados de nuestro estudio planteamos la posibilidad de diseñar futuros ensayos clínicos randomizados dirigidos a estudiar la eficacia y tolerabilidad de pautas de quimioprofilaxis antimalárica con doxiciclina, en comparación con el estándar de quimioprofilaxis farmacológica actual (atovacuna/proguanil o mefloquina) en viajeros a países con mayor incidencia de rickettsiosis, particularmente países del sur de África.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Pérez-Molina JA, López-Polín A, Treviño B, Molina I, Goikoetxea J, Díaz-Menéndez M, Torrús D, Calabuig E, Benito A, López-Vélez R; +Redivi Study Group. 6-year review of +Redivi: a prospective registry of imported infectious diseases in Spain. *J Travel Med.* 2017 Sep 1;24(5).
- 2 Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A. Enfermedades infecciosas importadas en España [Imported infectious diseases in Spain]. *Med Clin (Barc).* 2008 Oct 25;131(14):540-50. Spanish.
- 3 Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia* [Rickettsioses]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Mar;23(3):163-72. Spanish.
- 4 Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, Abdad MY, Stenos J, Bitam I, Fournier PE, Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct;26(4):657-702.
- 5 Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, Schwartz E, Keystone JS, Leder K, López-Vélez R, Caumes E, Cramer JP, Chen L, Parola P; GeoSentinel Surveillance Network. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis.* 2009 Nov;15(11):1791-8.

- 6 Wilson, M. E., Weld, L. H., Boggild, A., Keystone, J. S., Kain, K. C., ... von Sonnenburg, F. (2007). *Fever in Returned Travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network*. *Clinical Infectious Diseases*, 44(12), 1560–1568. doi:10.1086/518173
- 7 Beltrame A, Angheben A, Casolari S, Castelli F, Magnani G, Gaiera G, Brillo F, Cattani G, Anselmi M, Tomasoni L, Prati F, Norberto C, Socolovschi C, Bisoffi Z, Raoult D, Parola P. Imported rickettsioses in Italy. *Travel Med Infect Dis*. 2012 Jul;10(4):201-4.
- 8 Luce-Fedrow, A., Mullins, K., Kostik, A. P., St John, H. K., Jiang, J., & Richards, A. L. (2015). *Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases*. *Future Microbiology*, 10(4), 537–564. doi:10.2217/fmb.14.141
- 9 Fernández-Soto P, Díaz Martín V, Pérez-Sánchez R, Encinas-Grandes A. Increased prevalence of *Rickettsia aeschlimannii* in Castilla y León, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Jun;28(6):693-5.
- 10 Fernández-Soto P, Pérez-Sánchez R, Alamo-Sanz R, Encinas-Grandes A. Spotted fever group rickettsiae in ticks feeding on humans in northwestern Spain: is *Rickettsia conorii* vanishing? *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Oct;1078:331-3.
- 11 Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect*. 2015 Nov-Dec;17(11-12):834-8.
- 12 Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007 Feb;49(1):2-12.
- 13 Puente S, Lago M, Subirats M, Verdejo J, Martinez ML, Gonzalez-Lahoz JM. Spotted Fever Attributable to *Rickettsia conorii*: Ten Cases Imported from SubSaharan Africa. *J Travel Med*. 1995 Sep 1;2(3):204-205. .
- 14 Crespo P, Seixas D, Marques N, Oliveira J, da Cunha S, Meliço-Silvestre A. Mediterranean spotted fever: case series of 24 years (1989-2012). *Springerplus*. 2015;4:272. Published 2015 Jun 17. doi:10.1186/s40064-015-1042-3
- 15 Jacquerioz, F. A., & Croft, A. M. (2009). Drugs for preventing malaria in travellers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd006491.pub2
- 16 Croft AM. Malaria: prevention in travellers. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0903. Published 2010 Jul 12