



Tifus murino o endémico

RESUMEN

Las rickettsias son bacterias de crecimiento estrictamente intracelular que se transmiten a través de vectores artrópodos a diferentes mamíferos que actúan como reservorios, entre los que se encuentra el hombre. El tifus murino es provocado por *Rickettsia typhi* que pertenece al grupo de las que producen fiebres tíficas; el vector es la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*); causa cuadros febriles agudos, de alivio espontáneo o fatales si no se establece el tratamiento adecuado. Hay pocos reportes de caso de rickettsiosis en México, pero es muy probable que esta enfermedad esté subdiagnosticada. Se comunica el caso de un paciente con tifus murino que padeció ictericia e hiperbilirrubinemia con factores de riesgo que se conjugaron en el paciente.

Palabras clave: rickettsia, tifus murino, pulga.

Jesús García-Acosta^{1,3}
César Raúl Aguilar-García^{2,3}

¹ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

² Médico internista e intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

Hospital General de Texcoco Bicentenario ISEM.

³ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 197, IMSS.

Murine or endemic typhus

ABSTRACT

The rickettsia is a bacterium of strictly intracellular growth that is transmitted through arthropod vectors to different mammals which act as reservoirs; among them is man. Murine typhus is caused by *Rickettsia typhi* that belongs to the group of those that produce typhoid fever; being the vector flea rat (*Xenopsylla cheopis*). They cause acute, self-limiting, or fatal febrile symptoms if the appropriate treatment is not established. There are few reports of rickettsiosis in Mexico, but it is very likely that this disease is underdiagnosed. This paper reports the case of a patient with murine typhus, which developed jaundice and hyperbilirubinemia with risk factors that came together in the patient.

Key words: rickettsia, murine typhus, flea.

Recibido: 24 de marzo 2015

Aceptado: 17 de junio 2015

Correspondencia: Dr. Jesús García Acosta
Jefatura de Medicina Interna
Hospital General de Texcoco Bicentenario ISEM
Francisco Sarabia s/n
56120 Texcoco, Estado de México
dr_jg_acosta@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
García-Acosta J, Aguilar-García CR. Tifus murino o endémico. Med Int Méx 2015;31:485-490.

ANTECEDENTES

Las especies de *Rickettsia* son bacilos gramnegativos intracelulares estrictos, que se multiplican en el citosol y en las células endoteliales. Miden 0.3-0.5 μ , tienen envoltura de doble membrana interna de peptidoglicanos y una doble membrana externa. Se dividen por fusión binaria. Son transmitidos por artrópodos hematófagos tipo garrapatas, pulgas, piojos, ácaros. Es una zoonosis. Las rickettsias causan fiebre manchada de las Montañas Rocosas, fiebre manchada del Mediterráneo y tifus. Causan cuadros febriles agudos, de alivio espontáneo o mortales sin tratamiento. El género se dividía en tres biotipos con base en la respuesta inmunológica y en su organismo vector (algunos autores consideran cinco biotipos): el grupo de las fiebres manchadas (*R. akari*, *R. japonica* de fiebre manchada oriental, *R. conorii* de fiebre de Astrakhan, *R. slovacae*, *R. parkerii*, *R. felis* y *R. rickettsii*), el grupo tifo (*R. typhi* causante de tifus endémico y *R. prowasekii* causante del tifus epidémico) y el grupo tifo de los matorrales, que tenía una sola especie: *R. tsutsugamushi* y se reclassificó en un nuevo género: *Orientia*. A partir de técnicas moleculares, la taxonomía basada en la detección de cinco genes rickettsiales, entre ellos 16srARN, excluyó a *Coxiella burnetii* causante de la fiebre Q de las rickettsias. Antigénicamente, el grupo fiebres manchadas y el grupo tifo comparten proteínas de membrana externa de 135 kDa, designada Ompr, y una Lp de 17 kDa. Las rickettsias son huéspedes accidentales en mamíferos y humanos.¹⁻⁵ El tifo murino tiene distribución mundial. En México hay reportes de rickettsiosis desde 1985 en Sinaloa, Nuevo León, Coahuila, principalmente del grupo fiebre manchada.^{1,3}

Rickettsia typhi pertenece al grupo tifus, agente etiológico del tifus endémico o murino. Es transmitido por la pulga *Xenopsylla cheopis* de la rata, aunque piojos y ácaros son potenciales vectores. *Rattus norvegicus* y *Rattus rattus* se consideran reservorios de la bacteria, pero otros huéspedes

vertebrados pueden servir como reservorios (ratón, musaraña, gato, perro). La pulga de la rata y la rata no sufren enfermedad por *R. typhi*, pero permanecen infectantes de por vida, a diferencia de *R. rickettsii*, que mata a sus vectores garrapatas *Dermacentor andersoni* y *D. variabilis* y *R. prowasekii* mata al piojo humano *Pediculus humanus corporis*.³

Historia de rickettsiosis

Eduard Maxey las describió por primera vez como fiebre manchada en 1899. En 1902, los patólogos Wilson y Chowning la describieron como falla en los capilares sanguíneos asociada con la infección con parásitos intraeritrocitarios que llamaron *Pyroplasma hominis*. En 1906, Howard T Ricketts en cobayos reportó la función de la picadura por vectores en la transmisión de la que a futuro se llamaría *Rickettsia rickettsii*; demostró que el vector era *Dermacentor andersoni* y que se transmitía a su progenie vía transovarial.¹⁻¹² La descripción clínica se hizo en 1925 en un niño de Indiana y en 1931, Badger y su grupo describieron casos de fiebre manchada de las montañas rocosas en Estados Unidos. En Brasil, en 1930, se le llamó tifus exantemático de Sao Pablo, de Minas Gerais y finalmente fiebre manchada de Brasil (*R. rickettsii*).^{13,14}

Historia del tifus murino

Las primeras descripciones se dieron en la plaga de Atenas; en el siglo XIII en la conquista de Granada se le llamó tabadillo; de Chipre pasó a la Nueva España en 1530, llamándose cocolistle y las que afectaron de 1575 a 1577, matlazahuatl. En las Guerras Napoleónicas de 1812 un brote mató a 700,000 personas. De Serbia se diseminó al resto de Europa durante la primera Guerra Mundial y a Rusia durante la Revolución Bolchevique, causando 25 millones de enfermos y 3 millones de muertos. En la Guerra Civil de Burundi, en 1997, se le llamó sutuma, afectando



45,000 personas, con mortalidad de 15%.¹ La primera descripción clínica de tifus murino la realizó Paullin, en Atlanta en 1913, luego Neill estudió la enfermedad en cobayos. En 1920, Mooser empezó a realizar estudios que condujeron a la diferenciación del tifus endémico y epidémico. Maxcy sugirió que la transmisión del tifus endémico se daba por la picadura de pulgas *Xenopsylla cheopis*. Mooser lo corroboró y describió que los reservorios eran roedores sinantrópicos (ratas, ratones). Luego se describió en Grecia y Palestina en 1932. En Túnez, de 1933 a 1936, se identificó por la reacción de Weil Félix y cultivo animal.

El periodo de incubación es de 14 días tras la inoculación, ya sea por picadura de vector o contacto con aerosoles de material infectante o contaminado. Se multiplican en todos los órganos de sus huéspedes invertebrados, infectan ovarios y oocitos; por medio de las glándulas salivales de las garrapatas transmiten la enfermedad a sus huéspedes vertebrados durante la alimentación. Las bacterias llegan a las células huésped por endocitosis, a través de movilidad mediada por actina, invadiendo células endoteliales para evitar el sistema inmunitario humoral.¹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años de edad, en contacto con perros, cinco parejas sexuales tipo bisexual, alcoholismo intenso desde los 16 años, llegando al estado de ebriedad. Ingresó al hospital por padecer un cuadro clínico de un mes de evolución y agudizado siete días previos al internamiento, caracterizado por pérdida ponderal de 9 kg, dolor abdominal, náusea, vómito, lipotimia, diarrea, ictericia, coluria, acolia, fiebre continua, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, punzante e intermitente, astenia, adinamia y malestar general. A su ingreso se le encontró icterico, con funciones mentales superiores normales, sin plétora yugular, con reflujo

hepatoyugular, cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen con hepatomegalia, borde romo, no doloroso, 5x4x4 cm, esplenomegalia 1 cm. Los estudios paraclínicos iniciales arrojaron lo siguiente: triglicéridos: 381, bilirrubina total 22.5, bilirrubina directa 17.5, bilirrubina indirecta 5.5, AST 126, ALT 87, DHL 447, calcio 7.8, sodio 120, potasio 2.9, amilasa 83, lipasa 430, leucocitos 8.1, Hb 14, plaquetas 30,000, CD4 526 (calculados). Reacciones febriles con Proteus 1:320, paratífico A y B: 1:80 (en dos ocasiones). PCR 162 mg/dL, FR 28.4. VIH negativo. TORCH: toxoplasmosis IgG 0.07, rubéola IgG 106 e IgM 0.23, CMV IgG 193 e IgM 16. Anticuerpos anti-mitocondriales: negativo. Anti-IgM VHA: 0.21. CD3/CD4/CD8: 29%, T supresores CD3+CD8/CD+: 42%, T helper 86%. El ultrasonido de abdomen evidenció: esteatosis hepática y la tomografía axial computada de abdomen mostró hepatoesplenomegalia, páncreas con pérdida de arquitectura, edema peripancreático en cola.

DISCUSIÓN

Inicialmente por las prácticas sexuales de riesgo del paciente se consideró un síndrome retroviral agudo por VIH, pero las pruebas rápidas y de ELISA fueron negativas. Se descartó hepatitis viral con panel negativo y se consideró reacción cruzada de Proteus con rickettsias, por lo que se solicitó serología al Laboratorio Estatal de Salud Pública en Toluca, Estado de México. También se hizo TORCH que sólo evidenció memoria. Se solicitaron autoanticuerpos debido a la posible hepatitis autoinmunitaria (antimitocondriales), que fueron negativos. El urocultivo y el coprocultivo fueron negativos, el hemocultivo reportó *E. coli*. Se realizó endoscopia alta para buscar datos de infección por citomegalovirus debido a que tenía memoria IgG muy alta, pero sólo evidenció gastritis erosiva de leve a moderada. La colonoscopia fue negativa. Se trató con quelantes de sales biliares, hubo que pasar hemoderivados tipo concentrados plaquetarios por trombocito-

penia severa, e incluso antes de tener los reportes serológicos y de anticuerpos el paciente recibió bolos de esteroide empíricos. Se inició doxiciclina empírica y hubo falla del tratamiento, se escaló con levofloxacino más clindamicina, con remisión de la fiebre en 48 horas, evolucionando a la mejoría hasta darse de alta y mantenerse asintomático al seguimiento. La serología vs *Rickettsia typhi* fue positiva al inicio (IgM 1:38) y elevó más de cuatro veces la IgG de control posterior (reporte del Laboratorio Estatal de Salud Pública, en Toluca, Estado de México). Se enviaron 2.5 mL de suero, que idealmente debían enviarse en un plazo no mayor a 8 horas de tener la sospecha diagnóstica, siendo suero no lipémico, no hemolizado, no contaminado, 2-8°C, con reporte en tres semanas, de acuerdo con la NOM-032-ssa-2010, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector. El paciente actualmente está asintomático y controlado en la consulta externa.

En general, las rickettsiosis inicialmente se manifiestan con síntomas sistémicos no específicos, como fiebre, cefalea, mialgias, malestar, exantema y formación de escaras en el sitio del inóculo (conocida como mancha negra, debida a la reproducción de bacterias en el interior de las células endoteliales de la zona de la picadura con necrosis de la dermis, la epidermis y edema perivascular, más asociada con el grupo de fiebres manchadas); estos síntomas pueden diferenciarlas de otras enfermedades febriles, pero no son definitivos. Se consideran factores de riesgo la cacería con contacto con zarigüeyas, ardillas voladoras, tlacuaches, venados de cola blanca parasitados con garrapatas. Rara vez los enfermos recuerdan picaduras o prurito y, por tanto, la inoculación por el vector pasa inadvertida. También se consideran factores de riesgo: la edad avanzada, retraso de cinco días de inicio de antibióticos, alcoholismo, depresión, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa,

hemoglobinopatías, enfermedad renal crónica, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocalcemia y administración de trimetoprim con sulfametoxazol.¹⁻⁵

Rickettsia typhi pertenece al grupo tifus, agente etiológico del tifus endémico o murino. Es transmitido por la pulga *Xenopsylla cheopis* de la rata, aunque piojos y ácaros son potenciales vectores. Los roedores comensales (*Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*) son reservorios de la bacteria, pero otros huéspedes vertebrados pueden servir como reservorios (ratón, musaraña, opossum, gato, perro). La pulga de la rata y la rata no sufren enfermedad por *R. typhi*, pero permanecen infectantes de por vida, a diferencia de *R. rickettsii*, que causa enfermedad más agresiva en humanos y que también tiene efecto patológico en la garrapata *Dermacentor andersoni* y *D. variabilis*, pudiendo matarlas, al igual que *R. prowasekii* mata al piojo humano *Pediculus humanus corporis*.³

Manifestaciones clínicas del tifus endémico o murino

Son similares a las del tifus epidémico, aunque menos severas. El periodo de incubación es más prolongado que en el tifus epidémico. Los síntomas prodrómicos incluyen: cefalea, artralgias, fiebre, exantema cutáneo en el tronco (menos aparente que en el tifus epidémico), aunque puede estar ausente. Las complicaciones son raras, se considera una enfermedad benigna, con recuperación completa e incluso espontánea en casi todos los casos, aunque en casos graves puede haber sordera, crisis convulsivas, hemiplegia, insuficiencia respiratoria y renal, miocarditis, necrosis distal en los dedos, los lóbulos de las orejas y los genitales y hepatoesplenomegalia. En población pediátrica hay fiebre en el 100% de los casos, exantema en 57%, anemia, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas e hipoalbuminemia.^{1,3}

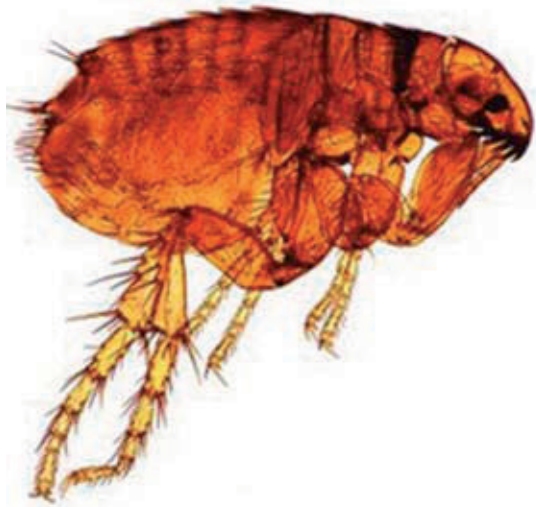


Figura 1. *Xenopsylla cheopis*: pulga de rata: vector de tífus murino.

Diagnóstico

Las enfermedades por Rickettsias se diagnostican principalmente por serología. Los anticuerpos se detectan a 10 días del inicio de los síntomas y tienen pico tres a cuatro semanas posantibióticos. Los antibióticos deben administrarse ante la sospecha de infección sin esperar la confirmación serológica.³ La serología usa diversas técnicas, como fijación de complemento, microaglutinación, ELISA, pero la IFI es la prueba de referencia, determina IgM > 32 o IgG > 128 o cuatro veces de incremento sobre el valor en fase aguda y convalecencia, es suficiente para establecer el diagnóstico, con sensibilidad de 84 a 100% y especificidad de 99 a 100%. También puede usarse amplificación directa de ADN usando PCR (antes de que la respuesta de anticuerpos se detecte).³ La prueba o reacción de Weil-Felix determina de manera cruzada los anticuerpos de Rickettsia, basada en anticuerpos capaces de aglutinar antígenos de diferentes *Proteus vulgaris* (OX-K, OX-2, OX-19). Más de 1:160 en casos de epidemia y más de 1:320 en casos aislados.^{1,3} Las

rickettsias pueden crecer en cultivos celulares, pero sólo están disponibles en laboratorios de referencia. Su sensibilidad es baja, especialmente con administración de antibióticos. Los cultivos celulares en discos de Petri se incuban cuatro días a 37°C, con atmósfera 5% CO₂.³

Diagnóstico diferencial

Incluye influenza, dengue, fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis, arbovirus, enterovirus, arenavirus, hantavirus.

Patogénesis

R. typhi se inocula en humanos a través de la piel vía piquete de la pulga de la rata, afectando las células endoteliales, que son el blanco primario, produciendo vasculitis generalizada.

Tratamiento

Por ser intracelular obligado, la susceptibilidad a antibióticos es difícil. En pruebas de susceptibilidad antibiótica se desarrollaron tres tipos de modelos experimentales, que incluyen modelos animales, embriones, cultivos celulares. Las dosis de antibióticos administradas en esos modelos son mucho más altas que las habitualmente prescritas en humanos y es difícil extrapolar a la clínica.³ Son susceptibles a cloranfenicol CIM=1 mcg/mL, oxitetraciclinas, clortetraciclinas, doxiciclina 0.1 mcg/mL, eritromicina 2 a 0.5 mcg/mL, telitromicina 0.5 mcg/mL, rifampicina CIM=0.25 mcg/mL, bacteriostáticos. Las fluoroquinolonas pefloxacin, ofloxacin y ciprofloxacina inhiben crecimiento a 1 mcg/mL; penicilina, metilicina, ampicilina, cefalotina, aminoglucósidos, lincomicina, viomicina, cicloserina, bacitracina, polimixina B, sulfisoxazol, sulfadiazina no son útiles. El ácido nalidíxico sólo produce inhibición parcial.³ El régimen terapéutico es de 7 a 14 días; el de elección es doxiciclina 200 mg/día. Tiempo de deferves-

cencia es 2.89 días con doxiciclina vs 4.23 con ciprofloxacina y 4 días con cloranfenicol. Las tetraciclinas están contraindicadas en menores de 8 años por causar decoloración dental y en el embarazo por toxicidad causando anormalidad dental si se da antes de 16 semanas de gestación. También en embarazadas jóvenes hay casos de hepatotoxicidad y pancreatitis. Además, causa intolerancia gástrica y fotosensibilidad. Puede asociarse con ciprofloxacina o cloranfenicol, aunque no hay prueba de que sea más efectivo que la monoterapia. El cloranfenicol tiene riesgo potencial de anemia aplásica y está contraindicado en embarazadas. No hay vacuna disponible.³ La prevención está determinada por el control de pulgas, vectores y huéspedes potenciales.

REFERENCIAS

1. Mercado UMC. Rickettsiosis. Historia y actualidades. *Enf Inf Microbiol* 2010;30:25-31.
2. Navarro CA, Amores VP, Romero CA, Bartolomé MT, Cuesta VE. Rickettsiosis variceliforme o viruela rickettsiósica. *Rev Clin Med Fam* 2011;4:256-258.
3. Maurin M, Raoult D. Tifus murino. *Infectious Disease and Antimicrobial Agents*.
4. Zavala CJ, Ruíz SA, Zavala VJ. Las Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas: Respuesta inmune y sus proteínas inmunodominantes. *Rev Med Chil* 2004;132:381-387.
5. Álvarez HG, Contreras SJ. Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un Hospital pediátrico del estado de Sonora 2004-2012. Cartas al Editor. *Salud Pública Méx* 2013;55:151-152.
6. Martínez MA, Padilla ZG, Solís GLP, Guevara TM. Fiebre manchada de las montañas rocosas. Informe de dos casos. *Gac Méd Méx* 2005;4:309-312.
7. Samir DJ, James JC. Fiebre manchada de las montañas rocosas. Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Infectio* 2010;14:264-276.
8. Martín del Campo LA, Asencio MA, Partida MP, Ramos RH. Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México. *Med Int Méx* 2010;26:183-185.
9. Peniche LG, Dzul RKR, Zavala VJE, Zavala C JE. Tifo murino: Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Colomb Med* 2012;43:176-181.
10. Ramal AC, Díaz DE, López TJ. Rickettsiosis enfermedad emergente en Loreto. Evidencia serológica de 20 casos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2007;24:99-100.
11. Quintero VJC, Hidalgo M, Rodas GJD. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y reemergente en Colombia. *Universitas Scientiarum* 2012;17:82-99.
12. García GJ, Garciadiego FP, Mendoza AR, Espinoza AL, et al. Tifo murino en el estado de Oaxaca después del huracán Wilma. *An Med (Méx)* 2007;52:198-205.
13. Bolaños M, Ángel MA, Pérez AJ. Tifus endémico murino. Una enfermedad en la que pensar aquí y ahora. *Med Clin (Barc)* 2004;122:383-389.
14. Herrero JA, García VE, Hernández A. Infecciones por *Rickettsia* y fiebre Q. *Medicine* 2010;10:3881-388.