

Tifus endémico (murino). Una enfermedad en la que pensar aquí y ahora



Margarita Bolaños^a, Alfonso Angel-Moreno^{b,c}, José Luis Pérez-Arellano^{b,c}

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Gran Canaria.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Gran Canaria.

^cDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España.

Es muy probable que la mención de la enfermedad conocida como tifus murino o tifus endémico evoque, en España, 2 ideas: a) se trata de una enfermedad «antigua», y b) es una infección «exótica». Sin embargo, la revisión de la bibliografía reciente contradice ambas ideas, ya que se trata de un proceso relativamente frecuente, ya sea como infección autóctona o como enfermedad importada por viajeros. Por otro lado, además de la forma clásica de tifus murino, en la última década se han descrito «nuevas» variedades de esta entidad (en lo que respecta a sus agentes causales, los reservorios de la infección, las formas de transmisión o las manifestaciones clínicas). Por todo ello, en este artículo emplearemos preferentemente la denominación tifus endémico, ya que engloba de forma más amplia este grupo de entidades clínicas.

Breve reseña histórica

La delimitación del tifus murino como una enfermedad diferente fue realizada por el epidemiólogo norteamericano Maxcy en 1926¹. Cinco años después, Dyer et al² aislaron el agente causal en ratas y pulgas. En las décadas siguientes se describieron casos de esta entidad en múltiples regiones del planeta, y desde entonces se ha considerado una enfermedad de distribución mundial con un ciclo clásico en el que las ratas constituirían el reservorio y los humanos se infectarían por la autoinoculación de heces de pulgas, a través de la picadura. En España, aunque se describieron comunicaciones aisladas y series de casos de forma continua hasta 1990³, la difusión de estos datos no ha sido suficiente, de tal forma que la mayor parte del colectivo sanitario desconocía (y desconoce) su existencia como enfermedad autóctona en nuestro país.

Por otro lado, desde 1990 se han descrito nuevos patrones de tifus murino o enfermedades similares: a) la infección por *Rickettsia typhi* a través de la inhalación de heces desecadas de pulgas^{4,5}, b) la transmisión de *R. typhi* por otros tipos de pulgas (principalmente la pulga de los gatos, *Ctenocephalides felis*) y desde otros reservorios (perros, gatos, zangüeyas)⁶, y c) la identificación una nueva especie de *Rickettsia* (*R. felis*) que origina un cuadro clínico similar al producido por *R. typhi*^{7,8}.

Agentes causales y formas de transmisión

Los organismos del tifus endémico (*R. typhi* y *R. felis*) se incluyen taxonómicamente, tal como se expresa en la tabla 1, dentro del género *Rickettsia*⁹. Tradicionalmente este género se ha subdividido en varios subgrupos, que se exponen en la tabla 2. Los 2 microorganismos relacionados con el tifus endémico se incluyen taxonómicamente en diferentes subgrupos: *R. typhi* en el grupo del «tifus»⁴ y *R. felis* en el grupo de las «fiebres manchadas»¹⁰.

Los microorganismos causales de tifus endémico poseen las características comunes del género *Rickettsia*. Así, se localizan en el citoplasma celular como microorganismos libres (no en el compartimiento vacuolar) y su genoma es circular y de pequeño tamaño (1-1,6 Mb)¹¹.

El ciclo biológico de *R. typhi* se mantiene en la naturaleza entre hospedadores mamíferos (rata y humanos) y vectores (pulgas). El ciclo clásico natural de esta entidad incluye 2 especies de rata (*Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*) y la pulga oriental de la rata (*Xenopsylla cheopis*). Las pulgas adquieren la infección a partir de ratas con rickettsemia y mantienen la infección (que no afecta a su supervivencia) durante el resto de su vida. La transmisión de la enfermedad a los humanos (y a otras ratas) tiene lugar de 3 formas diferentes. La más frecuente es la autoinoculación a partir de las heces de las pulgas en la zona de la picadura, debido a que ésta presenta un carácter pruriginoso que lleva al rascado. Otras formas son la transmisión directa por la picadura y la inhalación de heces de pulga contaminadas. Este ciclo clásico sigue siendo causa de tifus endémico en algunas regiones como Grecia¹² o Tailandia¹³.

En otras zonas del mundo, el tifus endémico presenta otros patrones, no caracterizados de forma tan concreta. El aspecto más importante es la presencia de otros reservorios (p. ej., gatos, perros o zangüeyas), otro vector (*C. felis*, la pulga de los gatos) y otra especie (*R. felis*). Este «nuevo» vector condiciona características epidemiológicas diferentes de las del tifus endémico. Así, *C. felis* no sólo parasita a gatos, sino a otros mamíferos, principalmente los perros¹⁴, lo que facilita su diseminación en el ámbito doméstico. En segundo lugar,

TABLA 1

Taxonomía general de los microorganismos causales de tifus endémico

Orden	Familia	Tribu	Género
Rickettsiales	<i>Anaplasmataceae</i> <i>Bartonellaceae</i> <i>Rickettsiaceae</i>	<i>Ehrlichieae</i> <i>Wolbachieae</i> <i>Rickettsieae</i>	<i>Rickettsia</i>

Correspondencia: Prof. J.L. Pérez Arellano. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Centro de Ciencias de la Salud. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Pza. Dr. Pateur, s/n. 35080 Las Palmas de Gran Canaria. España. Correo electrónico: jlperez@dcmq.ulpgc.es

Recibido el 22-10-2003; aceptado para su publicación el 13-1-2004.

TABLA 2

Grupos «clásicos» de infecciones por el género *Rickettsia*

	Grupo		
	Fiebres exantemáticas	Tifus	Fiebre de las trincheras
Localización intracelular	Citoplasma	Citoplasma*	Citoplasma
Temperatura óptima de crecimiento	32 °C	35 °C	35 °C
Reacción cruzada	OX-2**	OX-19	OX-K
Prototipo de infección	Fiebre manchada de las Montañas Rocosas Fibre botonosa	Tifus exantemático	Fiebre de los matorrales

*Excepto *R. canada*; **excepto *R. rickettsii*.

TABLA 3

Estudios de seroprevalencia de infección por *R. typhi* en el mundo

País (zona)	N.º de casos	Tipo de muestra	Prevalencia	Fuente bibliográfica
Europa				
España (Salamanca)	400	Población general	12,5%	Ruiz et al. Eur J Epidemiol 1990;6:293-9
España (Madrid)	640	Población general	6,8%	Lledo et al. Eur J Epidemiol 2001;17:927-8
Grecia	1.584	Población general	2%	Daniel et al. Am J Trop Med Hyg 2002;66:76-9
Bosnia-Herzegovina	183	Población general	37,7%	Punda-Polic et al. Eur J Epidemiol 1995;11:697-9
América				
EE.UU. (Nueva York)	204	Usuarios drogas por vía intravenosa	0%	Comer et al. Am J Trop Med Hyg 2001;65:855-60
EE.UU. (Los Ángeles)	200	Indigentes	0%	Smith et al. J Infect Dis 2002;186:1673-6
EE.UU. (Sudeste)	1.999	Personas 1-17 años	0,6%	Marshall GM. Ped Infect Dis J 2000;19:1103-4
África				
Angola	113	Población general	0%	Dupont et al. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33
Burkina Faso	102	Población general	5,9%	Dupont et al. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33
Congo	100	Población general	5,0%	Dupont et al. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33
Costa de Marfil	89	Población general	2,3%	Dupont et al. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33
Islas Comores	93	Población general	2,2%	Dupont et al. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33
Mali	100	Población general	11,0%	Dupont et al. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33
Mauritania	118	Población general	1,7%	Niang et al. Eur J Epidemiol 1998;14:817-8
Marruecos (Casablanca)	300	Donantes de sangre	1,7%	Meskini et al. Eur J Epidemiol. 1995;11:655-60
Marruecos (Fez)	126	Muestras de laboratorio	4%	Meskini et al. Eur J Epidemiol. 1995;11:655-60
República Centroafricana	99	Población general	10,1%	Dupont et al. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33
Tanzania	150	Mujeres embarazadas	28%	Anstey et al. Am J Trop Med Hyg 1997;57:187-9
Túnez	500	Donantes de sangre	3,6%	Letaief et al. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995;89:266-8
Zambia	377	Población general	5%	Okabayashi et al. Am J Trop Med Hyg 1999;61:70-2
Asia				
Indonesia	464	Población general	34,7%	Richards et al. Am J Trop Med Hyg 1997;57:91-5
Tailandia	215	Donantes de sangre	8%	Strickman et al. Am J Trop Med Hyg 1994;51:149-53

la pulga del gato es capaz de transmitir las dos especies de *Rickettsia* relacionadas con el tifus endémico¹⁵. Finalmente, la transmisión transovárica de *R. typhi* en *X. cheopis* es muy limitada¹⁶, mientras la de *R. felis* en *C. felis* es muy eficaz¹⁷, lo que facilita la diseminación de la infección.

Epidemiología

El tifus endémico es una enfermedad que aparece de forma endémica en climas templados y específicamente en las zonas costeras¹⁸. Las principales series clínicas se han descrito en EE.UU.¹⁹⁻²¹, México²², sudeste asiático^{13,23,24}, Australia²⁵, Grecia¹² y España²⁶⁻²⁸. Sin embargo, existen estudios de seroprevalencia que señalan que la infección por *R. typhi* tiene una mayor difusión que la indicada exclusivamente por los datos clínicos. En la tabla 3 se indican los datos más relevantes acerca de los estudios de seroprevalencia en diferentes países y regiones. Por otro lado, se ha detectado infección por *R. typhi* en varias especies de mamíferos (p. ej., roedores, perros) en diferentes países, incluidos España y Portugal. Otro aspecto epidemiológico de interés clínico es la comunicación de casos de tifus endémico como enfermedad importada tanto en viajeros^{29,30} como en refugiados³¹. En la mayor parte de las series el tifus endémico tiene un patrón temporal característico (tabla 4), predominando durante el verano y el principio del otoño^{12,19,21,26,28}. Sin embargo, en otras zonas se describen casos durante todo el

año^{13,19,28}. No existe una asociación entre esta infección y el hábitat rural o urbano (tabla 3).

Esta enfermedad aparece en todos los grupos de edad (desde los 5 meses a los 81 años) y es relativamente frecuente la afección infantil (tabla 4). Por otro lado, se ha observado que la prevalencia de anticuerpos frente a *R. typhi* aumenta con la edad. En lo que respecta a la distribución por sexo, no existen diferencias significativas.

En la mayor parte de las series clínicas no se ha detectado una asociación entre la presencia de tifus endémico y la actividad profesional de los pacientes. Sin embargo, en determinadas zonas, se ha observado una relación significativa con algunas profesiones concretas como recolectores de caucho o basureros.

Finalmente, parece que la raza no influye de forma importante en la infección, aunque no existen datos sobre su papel en la aparición de enfermedad. Únicamente en un trabajo se menciona la diferencia en personas de diferentes razas, pero este hecho se atribuye a la mayor exposición al agente causal.

Los datos epidemiológicos particulares de la infección por *R. felis* son menos conocidos, debido a la identificación más reciente de esta especie, y secundariamente a la disposición de técnicas diagnósticas específicas. De cualquier forma, se han detectado casos clínicos de tifus endémico por *R. felis* en América (Texas⁷, México³² y Brasil³³), Europa³⁴ y Asia³⁵. También se ha comprobado que, además de los países en

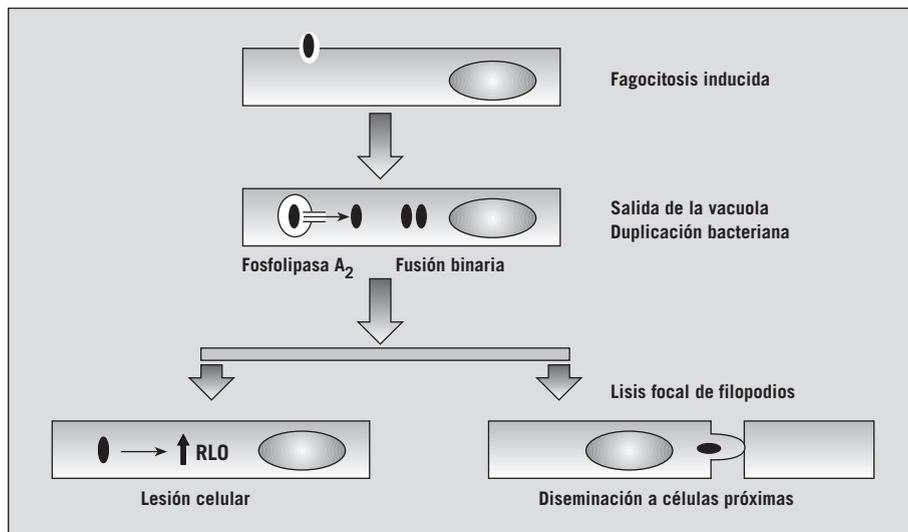


Fig.1. Mecanismos patogénicos en el tífus endémico. RLO: radicales libres de oxígeno.

los que se han descrito casos clínicos, existe infección por *R. felis* en pulgas de gato en otras zonas del mundo^{8,15,17}.

Patogenia y fisiopatología

Los datos acerca de la patogenia y fisiopatología del tífus endémico se basan principalmente en los estudios realizados *in vitro*^{36,37} y en los escasos modelos experimentales. Además, un número considerable de datos se extrapolan de los obtenidos en otras infecciones por microorganismos del género *Rickettsia*³⁸.

Patogenia

La entrada de los agentes causales conocidos de tífus endémico (*R. typhi* y *R. felis*) en humanos tiene lugar por vía transcutánea (autoinoculación de heces de pulga o, menos frecuentemente, picadura de este artrópodo) o inhalatoria. La inoculación transcutánea de ambas rickettsias no se asocia a una lesión cutánea característica («mancha negra») propia de las rickettsiosis del grupo de las «fiebres exantemáticas» o de la fiebre de las trincheras. Desde la piel (o el aparato respiratorio), las rickettsias se diseminan por vía linfática y/o hemática hasta las células endoteliales, que constituyen su principal célula diana. La afección de las células del sistema mononuclear fagocítico y, posiblemente los hepatocitos, tiene un papel secundario en la patogenia de la enfermedad.

La lesión endotelial es el elemento clave en la patogenia y fisiopatología del tífus endémico. Las rickettsias se adhieren a las células endoteliales mediante sus proteínas externas de membrana –*outer membrane proteins* (OMP) A y B–, sien-

do desconocido el receptor celular. Inmediatamente penetran en las células endoteliales empleando un mecanismo peculiar denominado «fagocitosis inducida», ya que el aporte de energía corresponde al agente patógeno. Aunque inicialmente las rickettsias son englobadas en una vacuola de fagocitosis, antes de que se produzca la fusión lisosoma-fagosoma acceden al citoplasma gracias a una fosfolipasa A₂ producida por las propias bacterias. En el citoplasma se produce la división celular por fisión binaria, utilizando las fuentes energéticas del hospedador. Las consecuencias de la infección celular son de 2 tipos. Por un lado, se produce la diseminación a las células próximas por un mecanismo peculiar, que implica la reordenación de la actina de la célula endotelial. Por otro lado, se produce una lesión endotelial directa (no mediada por toxinas o por mecanismos inmunológicos) en cuya génesis están implicados los radicales libres de oxígeno (fig. 1).

Fisiopatología

La mayor parte de las manifestaciones del tífus endémico dependen de la endotelitis, que: a) altera la permeabilidad capilar y promueve la salida de líquido hacia los tejidos; b) altera el funcionamiento normal de los órganos (sobre todo el sistema nervioso central y el pulmón), y c) desencadena una activación local de la coagulación. Otros factores asociados son la liberación de citocinas proinflamatorias por las células endoteliales y macrófagos (p. ej., las interleucinas 1 y 6), responsables de varias manifestaciones (p. ej., la fiebre)^{36,37}. La respuesta inmunitaria a los agentes causales del tífus endémico incluye un componente humoral (anticuerpos frente

TABLA 4

Datos epidemiológicos

	Dumler et al ¹⁹ , Texas (EE.UU.) 1991	Silpajajakul et al ¹³ , Tailandia 1992	Bernabeu et al ²⁶ , Sevilla 1999	Fergie et al ²⁰ , Texas (EE.UU.) 2000*	Whiteford et al ²¹ , Texas (EE.UU.) 2001*	Gikas et al ¹² , Creta (Grecia) 2002	Hernández et al ²⁸ , Las Palmas 2003
N.º de pacientes	80	137	104	30	97	83	22
Distribución temporal	Abril-junio	Sin variación	Agosto-octubre	Mayo-noviembre	Mayo-julio	Julio-octubre	Verano
Edad media (años)	48	–	37,9	10	8	50 (varones) 40 (mujeres)	28
Intervalo de edad	–	4-76 años	12-81 años	2-17 años	5 meses-16 años	14-76	14-76
Relación varones/mujeres	2:3	1,3:1	1,2:1	3:4	1,2:1	3:2	21:1
Casos urbanos	–	43%	63,5%	–	–	46%	–

*Serie exclusivamente pediátrica.

TABLA 5

Manifestaciones clínicas en las principales series de tifus murino

	Dumler et al ¹⁹ , Texas (EE.UU.) 1991	Silpapojakul et al ¹³ , Tailandia 1992	Bernabeu et al ²⁶ , Sevilla 1999	Fergie et al ²⁰ , Texas (EE.UU.) 2000	Whiteford et al ²¹ , Texas (EE.UU.) 2001	Gikas et al ¹² , Creta (Grecia) 2002	Hernández et al ²⁸ , Las Palmas 2003
N.º de casos	80	137	104	30	97	83	22
Fiebre	98	100,0	100	100	100,0	100	100,0
Cefalea	75	41,6	71,1	77	76,0	88	90,9
Exantema	54	20,4	62,5	80	63,0	80	68,2
Artralgias/mialgias	46	44,5	77,8	57	40,0	45	45,4
Hepatomegalia	–	24,1	29,8	–	–	22	38,1
Tos	35	–	25,0	40	15,0	28	28,6
Diarrea	26	5,1	5,7	40	33,0	11	18,2
Esplenomegalia	–	5,2	24	–	–	23	14,3
Picadura	39	0	3,8	3,3	34,0	–	13,6
Náuseas/vómitos	48	30,7	23	43	45,0	18	13,6
Dolor abdominal	23	10,9	–	60	27,0	11	13,6
Confusión	8	2,2	4,8	7	8,0	10	13,6
Conjuntivitis	–	2,2	–	–	7,0	25	4,5

Los datos de las manifestaciones clínicas se expresan como porcentaje.

a las proteínas externas de membrana) y un componente celular, mediado principalmente por linfocitos T citotóxicos y células *natural killer*. En general, es una respuesta eficaz, de tal forma que el individuo queda protegido de nuevos episodios.

Manifestaciones clinicobiológicas

El período de incubación de la enfermedad oscila entre 6 y 14 días³⁹, con una media de 11 días en casos experimentales. En algunos casos se ha documentado un período prodromico de 1-3 días caracterizado por cefalea, artromialgias, astenia y náuseas, aunque no es excepcional un inicio más agudo. El cuadro clínico inicial se caracteriza por la tríada de fiebre elevada (a menudo asociada a escalofríos), cefalea intensa y exantema cutáneo^{12,13,19-21,28}. La frecuencia de cada uno de estos datos clínicos es diferente en cada una de las series de casos (tabla 5).

En las diferentes series, el dato más constante es la fiebre, que supera los 39 °C en la mayor parte de los casos y resulta difícil de controlar con los antitérmicos habituales. Otro dato característico es la cefalea que, exceptuando la serie de Tailandia¹³, aparece en más del 75% de los casos. En al-

gunos casos, la intensidad y características semiológicas hacen pensar en la presencia de síndrome meníngeo (véase más adelante). La presencia de exantema es muy variable (20-80% de los pacientes), aunque es posible que exista un sesgo (negativo o positivo) en su evaluación, ya que es de carácter maculopapular, poco intenso y de predominio central (tronco y zona proximal de las extremidades). En personas con piel muy pigmentada es imposible detectar este tipo de exantema.

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en el tifus endémico se recogen en la tabla 5. Como puede observarse, dependiendo de las características de cada serie, la presencia de determinados síntomas o signos es muy variable, lo que puede estar en relación con 3 factores principales: *a*) la realización de una historia clínica dirigida (estudios prospectivos o retrospectivos); *b*) la penetración a través de diferentes vías (p. ej., cutánea o inhalatoria), que puede influir en 2 datos clínicos: la aparición de tos o la detección de picadura, y *c*) la existencia de diferentes microorganismos (*R. typhi*, *R. felis* y, posiblemente, otras especies no identificadas).

Los datos analíticos son también muy variables según las series (tabla 6). En el hemograma es frecuente la anemia

TABLA 6

Datos complementarios en las principales series de tifus murino

	Dumler et al ¹⁹ , Texas (EE.UU.) 1991	Silpapojakul et al ¹³ , Tailandia 1992	Bernabeu et al ²⁶ , Sevilla 1999	Fergie et al ²⁰ , Texas (EE.UU.) 2000	Whiteford et al ²¹ , Texas (EE.UU.) 2001	Gikas et al ¹² , Creta (Grecia) 2002	Hernández et al ²⁸ , Las Palmas 2003
Anemia	75	–	0,96	57	69	25	18,2
Leucocitopenia	28	3,9	18	40	37	7,2	9,0
Leucocitocitosis	29	–	20	3	1	0	18,2
Neutrofilia	–	–	–	63	77	–	36,4
Trombocitopenia	48	2,9	19	60	43	51	45,4
Elevación VSG	–	–	59,5	75	81	–	89,5
Alargamiento tiempo de protrombina	30	–	–	–	–	–	22,7
Aumento ratio TTPA	–	–	–	–	–	–	27,3
Aumento de urea	27	–	–	0	3	–	36,4
Aumento de creatinina	21	–	–	0	0	–	13,6
Hiponatremia	60	–	–	66	58	37	18,2
Aumento de CK en suero	21	–	–	–	–	42	10,0
Aumento de LDH en suero	87	–	–	–	100	82	81,8
Aumento de AST en suero	90	–	67	67	82	86	77,3
Aumento de ALT en suero	73	–	67	67	38	64	99,9
Aumento de fosfatasa alcalina en suero	60	–	25	–	–	15	30,0
Aumento GGT en suero	–	–	–	–	–	–	57,2
Hipoalbuminemia	89	–	–	46	87	82	54,5
Hiper gammaglobulinemia	–	–	–	–	–	–	75,0

Los datos se expresan como porcentaje. VSG: velocidad de sedimentación globular; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; CK: creatininas; LDH: lactatodeshidrogenasa; AST: aspartatoaminotransferasa; ALT: alaninaminotransferasa; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa.

(en series americanas), que aparece sólo en una cuarta parte de los pacientes en otras zonas. El recuento leucocitario es muy variable, pudiendo aparecer leucocitopenia, leucocitosis (con neutrofilia) o, lo que es más habitual, un recuento leucocitario normal «inesperado» en un paciente en el que los datos clínicos apuntan a una infección bacteriana. Aproximadamente en la mitad de los pacientes aparece trombocitopenia, aunque en algunas series este hecho es menos frecuente.

La afección de la coagulación se ha estudiado poco. En nuestra serie aparece un alargamiento del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado en una cuarta parte de los pacientes²⁸.

La lesión renal es muy variable. Es excepcional en las series infantiles^{20,21}, pero aparece una elevación de la urea y creatinina hasta en una cuarta parte de los casos^{19,28}. En nuestra experiencia, hasta el 86,9% de los pacientes presentaban alteraciones en el estudio de la orina, principalmente microhematuria²⁸, lo que contrasta con la ausencia de alteraciones en otras series de casos^{20,21,26} y la menor detección (28%) en el estudio de Dumler et al¹⁹. En un estudio centrado específicamente en las lesiones renales del tifus murino, Shaked et al⁴⁰ encontraron alteraciones urinarias en 5 de los 27 pacientes estudiados. En la bibliografía se han comunicado 14 casos de insuficiencia renal aguda^{12,19,28,40-42} asociados a tifus murino, cuyo sustrato anatomopatológico era una nefritis intersticial multifocal perivasculosa (característico de las rickettsiosis)⁴⁰.

La afección hepática es muy frecuente en todas las series revisadas. Se detectan hipoalbuminemia e hipertransaminasemia en más del 75% de los casos (tabla 6). La hipertransaminasemia frecuentemente alcanza el rango de las hepatitis virales, y es menos frecuente la aparición de colestasis disociada. Sin embargo, es excepcional la aparición de ictericia y/o hiperbilirrubinemia, que se presentan en 3 circunstancias: alcoholismo, infecciones concomitantes o deficiencia de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa⁴³.

La afección pulmonar es relativamente frecuente en el tifus endémico, y la manifestación clínica más frecuente es la tos seca. En la radiografía de tórax se objetiva, hasta en una cuarta parte de los pacientes, un patrón alveolar, asociado o no a derrame pleural mínimo. No existen suficientes datos histológicos para explicar estos hallazgos, aunque se ha atribuido a las alteraciones de la permeabilidad vascular y/o a la inflamación alveolar directa inducida por *R. typhi*.

Además de las anteriores, se han descrito múltiples complicaciones que se resumen en la tabla 7. La mortalidad global del tifus endémico se cifra entre un 1-4% y es más frecuente en personas con enfermedad previa y/o edad avanzada.

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico del tifus endémico se basa en varias técnicas diagnósticas, que revisaremos brevemente para exponer posteriormente la situación actual del diagnóstico de esta entidad.

Serología

La prueba clásica en el diagnóstico del tifus endémico ha sido la reacción de Weil-Felix empleando como antígeno *Proteus vulgaris* OX-19. Esta técnica se basa en la reacción cruzada entre la cepa mencionada de *P. vulgaris* y antígenos del grupo del «tifus» (y también de *R. rickettsii*). La reacción de Weil-Felix detecta principalmente anticuerpos de isotipo IgM, aunque su sensibilidad y especificidad son muy

TABLA 7

Complicaciones del tifus murino

Complicación	Referencias bibliográficas
Artritis	Pascual et al. Med Clin (Barc) 1991;97:142-3
Embolia pulmonar	Potasman et al. J R Soc Med 1986;97:367-8
Endocarditis	Buchs et al. South Med J 1992;85:751-3 Austin et al. Am J Med Sci 1987;293:320-3
Insuficiencia multiorgánica	Pether et al. Lancet 1994;344:897-8 Bernabeu-Wittel et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:131-2
Lesión retiniana	Hudson et al. Int Ophthalmol 1997;21:121-6 Lu et al. Scand J Infect Dis 1997;29:632-3 Manor et al. Am J Ophthalmol 1977;84:559-62
Meningoencefalitis	Masalha. J Neurol 1998;245:665-8 Massung. Clin Infect Dis 2001;32:979-82
Parotiditis	Lozano de León et al. Enf Infecc Microbiol Clin 1991;9:585
Pleuropericarditis	Moreno Castillo et al. Rev Clin Esp 1984;173:125-7
Seudooclusión intestinal	Rabau et al. Dig Dis Sci 1980;25:314-5
Rotura esplénica	McKelvey et al. J Infect 1991; 22:296-7

bajas, por lo que su empleo ha quedado restringido a zonas con pocos recursos económicos⁴⁴.

En la actualidad, las técnicas serológicas utilizan material propio de microorganismos del género *Rickettsia* como antígeno. Los métodos iniciales para demostrar la reacción antígeno-anticuerpo en las rickettsiosis fueron múltiples: fijación de complemento⁴⁵, microaglutinación⁴⁶, hemaglutinación⁴⁷ o aglutinación de partículas de látex⁴⁸. Sin embargo, la complejidad técnica, la necesidad de una gran cantidad de antígeno o la detección de isotipos aislados limitaban su utilidad práctica. Por ello, se diseñaron nuevas pruebas que permiten medir tanto IgM como IgG frente a *R. typhi* (o al menos rickettsias del grupo del «tifus») con mayores sensibilidad y especificidad. Las más utilizadas son la inmunofluorescencia indirecta (IFI)⁴⁹ y el enzimoanálisis⁵⁰. La técnica de referencia para el estudio de la infección y/o enfermedad por *R. typhi* es la inmunofluorescencia indirecta, apareciendo títulos diagnósticos aproximadamente a los 10 días del inicio de la fiebre. Aunque poco utilizada, se ha descrito una técnica que sustituye el método de detección final (fluorescencia) por un marcador cromático (peroxidasa)⁵¹. Finalmente, se han desarrollado técnicas que adaptan los métodos del ELISA a laboratorios con menor dotación tecnológica (Dot-ELISA)⁵². De cualquier forma, la prueba más utilizada es la inmunofluorescencia indirecta y, en menor medida, el enzimoanálisis.

Las 2 limitaciones principales de las técnicas serológicas son la necesidad de que transcurra un tiempo mínimo para la síntesis de anticuerpos (lo que disminuye su utilidad en los primeros días de la enfermedad) y las reacciones cruzadas con otras rickettsias del «grupo del tifus» (tifus epidémico y enfermedad de Brill-Zinsser) así como otros microorganismos (en concreto *Legionella bozemanii*)^{52,53}.

Cultivos

El método más habitual para el cultivo de rickettsias es la técnica de *shell-vial* partiendo de sangre anticoagulada con heparina⁵⁴. Habitualmente se emplean las líneas celulares Vero y XTC-2, manteniendo el cultivo a 28 y 32 °C. La identificación de las bacterias en el cultivo puede realizarse mediante métodos citoquímicos (principalmente la tinción de Giemsa o la tinción de Giménez), uso de anticuerpos (monoclonales o policlonales) o técnicas de amplificación genética de ácidos nucleicos. Si las bacterias se detectan en el *shell-vial*, se procede a la inoculación en cultivo celular convencional para la determinación de la especie.

Identificación de productos de R. typhi en material biológico del hospedador

La detección de antígenos de *R. typhi* se ha empleado principalmente en estudios histopatológicos retrospectivos. El empleo de diferentes protocolos ha permitido también la detección de ADN y ARN de *R. typhi* obtenido de diferentes muestras biológicas, aunque su aplicación clínica ha sido muy limitada.

Situación actual del diagnóstico del tifus endémico

El diagnóstico de las 2 formas principales de tifus endémico (infección por *R. typhi* o por *R. felis*) no está establecido en la actualidad. En primer lugar, es preciso que los datos epidemiológicos, clínicos y biológicos hagan sospechar la presencia de esta enfermedad. En segundo lugar, el diagnóstico en fases iniciales precisa del empleo de métodos directos (reacción en cadena de la polimerasa o cultivo) disponibles sólo en centros muy especializados. Por otro lado, el empleo de pruebas indirectas frente a *R. typhi* no es una técnica habitual en los laboratorios clínicos en España, lo que limita el diagnóstico de esta rickettsiosis. El diagnóstico de la infección por *R. felis*, aunque posible por el desarrollo de anticuerpos monoclonales y cebadores específicos para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa sólo puede realizarse en laboratorios de referencia⁵⁵.

Tratamiento

El tratamiento del tifus endémico en la mayor parte de los casos es muy simple, ya que ambas bacterias (*R. typhi* y *R. felis*) son sensibles a varios antimicrobianos y la respuesta es muy rápida. En ambos casos, el fármaco de elección es la doxiciclina en dosis convencionales. Las quinolonas constituyen un fármaco alternativo^{55,56}, aunque ya se han detectado cepas resistentes a este grupo⁵⁷. La sensibilidad de ambas especies también incluye la rifampicina, el cloranfenicol y la telitromicina^{55,56,58}. Ambas especies son resistentes a los betalactámicos, aminoglucósidos y cotrimoxazol. La sensibilidad a los macrólidos es diferente en *R. typhi* y *R. felis*, lo que traduce su diferente situación taxonómica. Así, *R. typhi* es sensible a los macrólidos, especialmente a josamicina, lo que supone una alternativa útil en el tratamiento de niños y mujeres embarazadas, mientras que *R. felis* es resistente a este grupo farmacológico.

No existen estudios comparativos acerca de la duración del tratamiento. En general se recomienda que sea de 5 días, aunque presumiblemente una menor duración (incluso una dosis única) pueda ser igualmente eficaz.

Comentario final

El objetivo de este artículo es recordar a la comunidad científica española la existencia de esta entidad y sus características epidemiológicas, patogénicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. La existencia de casos clínicos autóctonos (Comunidad Andaluza y Comunidad Canaria) y la documentación de infección (por estudios serológicos) en Salamanca y Madrid indican que esta rickettsiosis presenta una difusión en España mayor que la comunicada en la actualidad. Por ello, el acceso a métodos diagnósticos más rápidos, fiables y específicos facilitará el diagnóstico de los casos clínicos y ayudará en los estudios epidemiológicos.

En segundo lugar, un número importante de los españoles que viajan al extranjero eligen como destino zonas en las que el tifus murino es endémico (p. ej., Grecia, México, Indonesia o países de África Occidental). Aunque el riesgo es bajo en general, esta posibilidad debe descartarse en casos concretos de enfermedad importada.

Finalmente, todas las enfermedades producidas por rickettsiales comportan un riesgo potencial como elementos en el bioterrorismo, pues se puede modificar su estructura y resistencia a los antimicrobianos mediante la tecnología existente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Army Medical Department. Disponible en: <http://history.amedd.army.mil/booksdocs/itsfirst50yrs/section1.1.htm>
2. Science News Online. Disponible en: <http://www.sciencenews.org/20010224/timeline.asp>
3. Gutiérrez-Ravé V, Luque R. Tifus murino, una causa frecuente de síndrome febril de media evolución. An Med Intern (Madrid) 1986;3:461-2.
4. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. Clin Microbiol Rev 1997;10:694-719.
5. Azad AF. Epidemiology of murine typhus. Annu Rev Entomol 1990; 35:553-569.
6. Azad AF, Radulovic S, Higgins JA, Noden BH, Troyer JM. Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. Emerg Infect Dis 1997;3:319-27.
7. Raoult D, Scola BL, Enea M, Fournier PE, Roux V, Fenollar F, et al. A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. Emerg Infect Dis 2001;7:73-81.
8. Márquez FJ, Muniaín MA, Pérez JM, Pachón J. Presence of *Rickettsia felis* in the cat flea from southwestern Europe. Emerg Infect Dis 2002;8:89-91.
9. Andersson SG, Stothard DR, Fuerst P, Kurland CG. Molecular phylogeny and rearrangement of rRNA genes in *Rickettsia* species. Mol Biol Evol 1999;16:987-95.
10. Fang R, Raoult D. Antigenic classification of *Rickettsia felis* by using monoclonal and polyclonal antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. 2003;10:221-8.
11. Roux V, Raoult D. Genotypic identification and phylogenetic analysis of the spotted fever group rickettsiae by pulsed-field gel electrophoresis. J Bacteriol 1993;175:4895-904.
12. Gikas A, Doukakis S, Padiaditis J, Kastanakis S, Psaroulaki A, Tselentis Y. Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical and therapeutic data from 83 cases. Trans Roy Soc Trop Med Hygiene 2002;96:250-3.
13. Silpapojakul K, Chayakul P, Krisanapan S. Murine typhus in Thailand: clinical features, diagnosis and treatment. Q J Med 1993;86:43-7.
14. Alcaíno HA, Gorman TR, Alcaíno R. Flea species from dogs in three cities of Chile. Vet Parasitol 2002;105:261-5.
15. Noden BH, Radulovic S, Higgins JA, Azad AF. Molecular identification of *Rickettsia typhi* and *R. felis* in co-infected *Ctenocephalides felis* (*Siphonaptera: Pulicidae*). J Med Entomol 1998;35:410-4.
16. Azad AF, Traub R, Baqar S. Transovarial transmission of murine typhus rickettsiae in *Xenopsylla cheopis* fleas. Science 1985;227:543-5.
17. Azad AF, Sacci JB Jr, Nelson WM, Dasch GA, Schmidtman ET, Carl M. Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleas. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:43-6.
18. Dupont HT, Brouqui P, Faugere B, Raoult D. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. Clin Infect Dis 1995;21:1126-33.
19. Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. JAMA 1991;266:1365-70.
20. Fergie JE, Purcell K, Wanat D. Murine typhus in South Texas children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:535-8.
21. Whiteford SF, Taylor JP, Dumler JS. Clinical, laboratory, and epidemiologic features of murine typhus in 97 Texas children. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:396-400.
22. Acuna-Soto R, Calderón-Romero L, Romero-López D, Bravo-Lindoro A. Murine typhus in Mexico City. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94:45.
23. Duffy PE, Le Guillouez H, Gass RF, Innis BL. Murine typhus identified as a major cause of febrile illness in a camp for displaced Khmers in Thailand. Am J Trop Med Hyg 1990;43:520-6.
24. Ong KY, Tambyah PA, Ooi S, Kumarasinghe G, Chow C. Endemic typhus in Singapore- A re-emerging infectious disease? Singapore Med J 2001; 42:549-52.
25. O'Connor LF, Kelly HA, Lubich JM, Lindsey RJ, McComish MJ. A cluster of murine typhus cases in Western Australia. Med J Aust 1996;165:24-6.
26. Bernabeu-Wittel M, Pachón J, Alarcón A, López-Cortés LF, Viciana P, Jiménez-Mejías ME, et al. Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration. A 17-year study in the south of Spain. Arch Intern Med 1999;159:872-6.
27. Miguélez M, Laynez P, Linares M, Hayek M, Abella L, Marañez I. Tifus murino en Tenerife. Estudio clínicoepidemiológico y características clínicas diferenciales con la fiebre Q. Med Clin (Barc) 2003;121:613-5.
28. Hernández-Cabrera M, Angel-Moreno A, Santana E, Bolaños M, Francés A, Martín-Sánchez AM, et al. Murine typhus with renal involvement in Canary Islands (Spain). [en prensa]. Emerg Infect Dis 2004.
29. Parola P, Vogelaers D, Roure C, Janbon F, Raoult D. Murine typhus in travelers returning from Indonesia. Emerg Infect Dis 1998;4:677-80.
30. Groen J, Nur YA, Dolmans W, Ligthelm RJ, Osterhaus AD. Scrub and murine typhus among Dutch travellers. Infection 1999;27:291-2.
31. Gray GC, Rodier GR, Matras-Maslin VC, Honein MA, Ismail EA, Botros BA, et al. Serologic evidence of respiratory and rickettsial infections among Somali refugees. Am J Trop Med Hyg 1995;52:349-53.

32. Zavala-Velázquez JE, Ruiz-Sosa JA, Sánchez-Eliás RA, Becerra-Carmona G, Walker DH. *Rickettsia felis* rickettsiosis in Yucatan. Lancet 2000;356:1079-80.
33. Oliveira RP, Galvao MA, Mafra CL, Chamone CB, Calic SB, Silva SU, et al. *Rickettsia felis* in *Ctenocephalides* spp. fleas, Brazil. Emerg Infect Dis 2002;8:317-9.
34. Richter J, Fournier PE, Petridou J, Haussinger D, Raoult D. *Rickettsia felis* infection acquired in Europe and documented by polymerase chain reaction. Emerg Infect Dis 2002;8:207-8.
35. Parola P, Miller RS, McDaniel P, Telford SR, Rolain JM, Wongsrichanalai C, Raoult D. Emerging rickettsioses of the Thai-Myanmar border. Emerg Infect Dis 2003;9:592-5.
36. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by *Rickettsia*. Ann N Y Acad Sci 2003;990:1-11.
37. Radulovic S, Price PW, Beier MS, Gaywee J, Macaluso A, Azad A. *Rickettsia*-macrophage interactions: host cell responses to *Rickettsia akari* and *Rickettsia typhi*. Infect Immun 2002;70:2576-82.
38. Valbuena G, Feng HM, Walker DH. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites. Microbes Infect 2002;4:625-33.
39. Azad AF, Radulovic S. Pathogenic rickettsiae as bioterrorism agents. Ann N Y Acad Sci. 2003;990:734-8.
40. Shaked Y, Shpilberg O, Samra Y. Involvement of the kidneys in Mediterranean spotted fever and murine typhus. Q J Med 1994;87:103-7.
41. Rosenthal T, Michaeli D. Murine typhus and spotted fever in Israel in the seventies. Infection 1977;5:82-4.
42. Whelton A, Douglas JV, Elisberg BI. Acute renal failure complicating rickettsial infection in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient individuals. Ann Intern Med 1968;69:323-8.
43. Silpapojakul K, Mitarnun W, Ovarntarnporn B, Chamroonkul N, Khoo-Ean U. Liver involvement in murine typhus. QJM 1996;89:623-9.
44. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol 1997;35:2715-2727.
45. Hersey DF, Colvin MC, Shepard CC. Studies on the serologic diagnosis of murine typhus and Rocky Mountain spotted fever. J Immunol 1957;79:409-5.
46. Fiset P, Ormsbee RA, Silberman R, Peacock M, Spielman MH. A microagglutination technique for detection and measurement of rickettsial antibodies. Acta Virol 1969;13:60-6.
47. Chang RS, Murria ES, Zinder JC. Erythrocyte-sensitizing substances from rickettsiae of the Rocky Mountain spotted fever group. J Immunol 1954;73:8-15.
48. Hechemy KE, Anacker RL, Philip RN, Kleeman KT, MacCormack JN, Sasowski SJ, et al. Detection of Rocky Mountain spotted fever antibodies by a latex agglutination test. J Clin Microbiol 1980;12:144-50.
49. Philip RN, Casper EA, Ormsbee RA, Peacock MG, Burgdorfer W. Microimmunofluorescence test for the serological study of Rocky Mountain spotted fever and typhus. J Clin Microbiol 1976;3:51-61.
50. Halle S, Dasch GA, Weiss E. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies against typhus rickettsiae, *Rickettsia prowazekii* and *Rickettsia typhi*. J Clin Microbiol 1977;6:101-0.
51. Kelly DJ, Wong PW, Gan E, Lewis GE. Comparative evaluation of the indirect immunoperoxidase test for the serodiagnosis of rickettsial disease. Am J Trop Med Hyg 1988; 38:400-6.
52. Kelly DJ, Chan CT, Paxton K, Thompson K, Howard R, Dasch GA. Comparative evaluation of a commercial enzyme immunoassay for the detection of human antibody to *Rickettsia typhi*. Clin Diag Lab Immunol 1995; 2:356-60.
53. Sompolinsky D, Boldur I, Goldwasser RA, Kahana H, Kazak R, Keysary A, et al. Serological cross-reactions between *Rickettsia typhi*, *Proteus vulgaris* OX19, and *Legionella bozemanii* in a series of febrile patients. Isr J Med Sci 1986;22:745-52.
54. Vestris G, Rolain JM, Fournier PE, Birg ML, Enea M, Patrice JY, et al. Seven years' experience of isolation of *Rickettsia* sp. from clinical specimens using the shell vial cell culture assay. Ann NY Acad Sci 2003; 990:371-4.
55. Rolain JM, Stuhl L, Maurin M, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of three rickettsial species including *Rickettsia felis* by a quantitative PCR DNA assay. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2747-5.
56. Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. *In vitro* susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:1537-41.
57. Laferl H, Fournier PE, Seiberl G, Pichler H, Raoult D. Murine typhus poorly responsive to ciprofloxacin: a case report. J Travel Med 2002;9:103-4.
58. Rolain JM, Maurin M, Bryskier A, Raoult D. *In vitro* activities of telithromycin (HMR 3647) against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowazekii*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, *Bartonella bacilliformis*, and *Ehrlichia chaffeensis*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1391-3.