

TEMA DE REVISIÓN

TIFUS EXANTEMÁTICO: ENFERMEDAD REEMERGENTE EN EL PERÚ

Morón C. Cecilia*

*Departamento de Patología, Centro Nacional de Laboratorios en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

RESUMEN

El tifus exantemático es producido por la *Rickettsia prowazekii* y transmitido por el piojo del cuerpo. Ocurre como brotes o epidemias que tienen la potencialidad de afectar a un gran número de personas en semanas a meses. El Perú notifica más del 50% de los casos de tifus exantemático a nivel mundial. El sistema de vigilancia es considerado incompleto debido básicamente a los limitados recursos económicos, la dificultad en las comunicaciones y la existencia de pocos laboratorios con experiencia en el diagnóstico de rickettsias. El diagnóstico laboratorial confirmatorio adecuado, y la búsqueda activa de casos, posiblemente con apoyo de la comunidad, pueden contribuir a fortalecerlo.

Palabras clave: Tifus epidémico transmitido por piojos, *Rickettsia prowazekii*.

ABSTRACT

Exanthematic typhus is caused by *Rickettsia prowazekii* and it is classically transmitted by human body lice. It takes place in the form of outbreaks or epidemics, that potentially affect a large population in a matter of weeks or months. Peru reports more than 50% of the cases of exanthematic typhus worldwide. The surveillance system is considered incomplete, mainly due to limited economic resources, difficult communications and few laboratories with experience in rickettsial diagnosis. Adequate laboratory diagnosis and active case surveillance, possibly with community support, can contribute to strengthen the surveillance system.

Key words: Typhus, epidemic louse-borne, *Rickettsia prowazekii*.

BIOLOGÍA

La rickettsiosis es producida por bacterias intracelulares obligatorias pequeñas, gram-negativas, pertenecientes a la familia Rickettsiaceae¹. El género *Rickettsia* está compuesto por dos grupos definidos antigénicamente, el grupo tifus (TG), que incluye a la *R. prowazekii* y *R. typhi*, y el grupo de las fiebres manchadas (SFG). Las diferencias antigénicas entre ambos grupos radican en diferencias en sus epítopes antigénicos del lipopolisacárido inmunodominante de la pared celular y en la presencia de una proteína externa de la membrana rickettsial A (rompa) sólo en las rickettsias SFG². Inicialmente, el género *Rickettsia* comprendía tres grupos, pero la *Rickettsia tsutsugamushi*, el agente del tifus de los matorrales, fue separada del género para ser transferido a un nuevo género, *Orientia*, que incluye a una sola especie, la *O. tsutsugamushi*. Esta diferenciación se basó en comparaciones hechas en la secuencia del gen 16S RNA, así como en estudios ultraestructurales, suficientes para catalogarlo como un nuevo género³.

Pocos parásitos intracelulares se multiplican dentro del citoplasma de células eucarióticas, como lo hacen las rickettsias. Pero los mecanismos moleculares

de daño celular aun no están bien definidos. Las rickettsias del TG se multiplican dentro de las células huésped alcanzando grandes cantidades, sin causar daño profundo, hasta que la lisis ocurre. En cambio, las rickettsias SFG se diseminan rápidamente de célula a célula por una motilidad mediada por polimerización de actina. Pero esta propiedad por sí misma no es suficiente para causar muerte celular, porque las rickettsias SFG avirulentas también lo poseen y no causan lisis de la célula⁴. Queda aún mucho por investigar en cuanto a las propiedades biológicas de las rickettsias.

ECOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Básicamente, la ecología de los vectores artrópodos es el factor determinante en la prevalencia de la enfermedad por rickettsias. El patrón en epidemia del tifus durante tiempos de guerra, u otros conflictos sociales, refleja la biología del vector, el piojo. Otros patógenos rickettsiales causan infecciones esporádicas y frecuentemente estacionales en humanos en todo el mundo⁴. La *R. prowazekii* es transmitida por el piojo corporal humano, por tanto la enfermedad ocurre más frecuentemente en los meses de frío, cuando ropa gruesa, hacinamiento e inadecuadas condiciones sanitarias favorecen la proli-

Correspondencia: Cecilia Morón. Instituto Nacional de Salud. Calle Cápac Yupanqui 1400, Lima 11, Perú. Apartado postal 471. Telf.: (0511) 4719920 - Fax: (0511)4710179. Email: revmedex@ins.sld.pe

feración y transmisión por piojos. A diferencia de otras rickettsias, la infección por *R. prowazekii* es fatal al vector también, que muere dentro de las dos semanas de ingerir la sangre infectada. Las rickettsias se multiplican dentro del epitelio intestinal y se liberan en gran número en las heces. La infección es transmitida por contaminación, en la zona de la mordida, con las heces del piojo.

ASPECTOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Los síntomas y signos del tifus, y en general de las demás rickettsiosis, son variados y dependen del órgano afectado así como de la liberación de citoquinas en el torrente sanguíneo. Fiebre, tos, cefalea, escalofríos, mialgias, artralgias, anorexia, vómitos y dolor abdominal ocurren en diferentes proporciones en los pacientes afectados por tifus. Otros síntomas y signos incluyen la presencia de brotes cutáneos maculopapulares, purpúricos y petequiales; síntomas asociados con el SNC tales como convulsiones, ataxia, fotofobia; hepato y esplenomegalia e ictericia también se pueden presentar (tabla 1). Todos estos síntomas son inespecíficos y, por tanto, el diagnóstico preciso descansa en criterios claves clínicos y epidemiológicos, los cuales son confirmados por el laboratorio⁵.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del Tifus exantemático.

• Cefalea	70-80%	• Vómitos	10-40%
• Escalofríos	60-82%	• Dolor abdominal	11-31%
• Exantema	2-70%	• Hepatomegalia	13-24%
• Tos	35-80%	• Ictericia	3-17%
• Conjuntivitis	45-53%	• Fotofobia	33%
• Mialgia	46-71%	• Confusión	2-8%
• Artralgia	23-64%	• Estupor	2-4%
• Anorexia	35-80%	• Convulsiones	4%
• Náuseas	31-48%	• Ataxia	1%

Fuente: Olano JP y col¹³.

El diagnóstico de laboratorio del tifus se ha basado históricamente en la serología, inicialmente con la aglutinación con *Proteus vulgaris* cepa OX-19. Pero la sensibilidad y especificidad de esta prueba es muy baja. Pruebas serológicas más específicas incluyen la inmunofluorescencia indirecta (IFI) e inmunoperoxidasa, consideradas como "gold standard" para el diagnóstico serológico de tifus y rickettsias en general. Un título de 1:64 es considerado el valor mínimo para diagnóstico presuntivo de infección por rickettsia. Criterios para un diagnóstico de infección reciente por rickettsia son: (a) un aumento del título serológico al cuádruple del valor obtenido con la primera muestra; (b) un título \geq 1:256 en la etapa aguda.

La prueba de western immunoblot se usa principalmente para la confirmación de casos selectos de rickettsiosis en los que las pruebas convencionales (IFI o inmunoperoxidasa) no son concluyentes. Esta prueba requiere de tiempo y equipo especializado, por lo que está limitada a centros de alta tecnología. La identificación de rickettsias a nivel de especies solo es posible mediante técnicas moleculares como PCR, seguido de secuenciamiento genético de genes específicos (17kDa, rompB, citrato sintetasa, 16S rRNA).

Después de la recuperación del paciente de una infección aguda, la *R. prowazekii* persiste en muchas personas como una infección latente asintomática. Años después, presumiblemente por baja en la inmunidad, la infección se reactiva como un episodio de tifus leve pero con suficiente rickettsemia para infectar a los piojos del cuerpo que se alimentan del paciente. Estos piojos infectados pueden transmitir la rickettsia a sujetos no inmunes y desatar una epidemia bajo condiciones de infestación generalizada por piojos. La enfermedad de Brill-Zinsser es debida a la reactivación, años después, de la infección primaria por *R. prowazekii*.

El número real de casos de tifus no se conoce, debido en parte a la dificultad en el diagnóstico clínico, puede ser confundida con otras enfermedades como influenza, dengue, fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis, arbovirus, enterovirus, arenavirus, entre otros. Aún en áreas en donde infecciones por tifus son bien conocidas por la comunidad médica, el diagnóstico clínico correcto inicial de tifus se hace sólo en 5 a 10% de casos⁶. Un diagnóstico presuntivo oportuno implica sospechar tifus, tenerlo dentro del diagnóstico diferencial, para luego valernos de los métodos diagnósticos de laboratorio para su confirmación.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado es doxiciclina oral 100 mg, dos veces al día; una alternativa es tetraciclina 25 a 50 mg/kg/d divididas en 4 dosis, o cloranfenicol 60 a 75 mg/kg/d dividido en 4 dosis. Se ha informado del exitoso tratamiento de tifus epidémico con 200 mg de doxiciclina, dosis única⁷. En lo posible el tratamiento debe continuar por 2 a 3 días después de la defervescencia, para evitar recaídas. Fluorquinolonas como ciprofloxacina han sido utilizadas con aparente éxito para tratar un número limitado de pacientes y puede ser considerado un tratamiento alternativo efectivo. Un tratamiento de soporte puede ser requerido en algunos pacientes severamente enfermos.

PREVENCIÓN Y CONTROL

El tifus epidémico fue responsable de millones de muertes en el mundo en la era preantibiótica⁸. A nivel mundial, la enfermedad sigue afectando miles de personas. Según las estadísticas proporcionadas por la OMS, la gran mayoría de casos ocurre en países africanos como Etiopía, Burundi, Zimbawe, Zambia,

Rwanda y Nigeria^{9,10}. Otros países que reportan casos de tifus epidémico incluyen Perú, Bolivia y países en América Central. En el Perú, se informan más del 50% de los casos notificados de tifus exantemático a nivel mundial, procedentes de zonas endémicas en la sierra sur y central, de los departamentos de Cuzco, Apurímac, Ayacucho, Puno y Arequipa, confirmados por exámenes de laboratorio¹¹.

En Cuzco, alrededor del 70% de los casos se concentra en dos provincias, Quispicanchis y Paucartambo, con una población total de 120 000 habitantes. En un estudio colaborativo financiado por el Fogarty International Center, que involucró al Instituto Nacional de Salud, la Dirección Regional de Salud del Cuzco, la Oficina General de Epidemiología, y la rama médica de la Universidad de Texas, se investigó tres brotes de tifus, ocurridos entre mayo 1997 y abril 1998, en la provincia de Quispicanchis, correspondiendo el mayor número de casos al distrito de Ccatcca, seguido de Calca y Chilihuaní¹².

El sistema de vigilancia es considerado incompleto debido a que la población mayormente afectada pertenece a comunidades andinas muy pobres y alejadas, sin acceso, muchas veces, a los servicios de salud, a lo que se suma la escasez de laboratorios con experiencia en el diagnóstico de rickettsias.

En el Perú, donde el tifus es una enfermedad endémica, existen brotes localizados básicamente en la población joven, ya que los adultos son frecuentemente inmunes y sirven como reservorio para casos esporádicos de tifus recrudescente. La clásica historia de un brote de tifus, en una zona endémica, comienza cuando llega a la autoridad de salud la noticia de un brote con algunas muertes que semejan tifus, el sector salud envía un equipo para investigar y controlar el brote. Al momento que el equipo llega al sitio del brote, generalmente con retardo por problemas de viaje, lejanía, etc., nuevos casos han ocurrido. Los pacientes son tratados y las viviendas de la población se rocían con insecticidas una o más veces en un período corto, sin conocerse la sensibilidad de los piojos al insecticida. El brote cesa, bien sea por las medidas de control o simplemente por el patrón estacional, pero deben existir muchos más casos que los reconocidos y reportados, y pueden darse casos de tifus recrudescente esporádico que aparecen en el tiempo, ocurriendo dentro del contexto de alguna enfermedad febril similar, así como de infecciones inaparentes. Por lo tanto, el ejemplo descrito sobre la clásica historia del brote de tifus es sólo la punta visible del iceberg del real problema de tifus. Esta práctica de limitar el ataque contra el tifus a estos brotes esporádicos de enfermedad según vayan ocurriendo, tiene varias desventajas: (a) no reconoce a todas las infecciones por tifus que están ocurriendo, (b) solo reconoce el tifus cuando la gente ha enfermado seriamente y algunos han incluso muerto, (c) el vector no es erradicado y la resistencia al insecticida puede incrementarse, y (d) no se ha hecho ningún cambio permanente o significativo en el ámbito epidemiológico básico o potencial para tifus. Algunos de los factores principales que contribuyen a la endemidad, e interfieren con la aplicación óptima de medidas de control,

incluyen:

- Pobreza, ignorancia, desaseo, vivienda insalubre, y condiciones de vida que llevan a una infestación por piojos crónica y endémica.
- Dificultad en las comunicaciones, tanto en la notificación a las autoridades de salud sobre la ocurrencia de la enfermedad, así como en la accesibilidad de la población a la rápida y repetida aplicación de las medidas de control.
- Recursos limitados: económicos, personal capacitado, transporte, etc.
- Sistemas pobremente desarrollados de informe de casos e inadecuadas condiciones para el diagnóstico de laboratorio.
- Aplicación de medidas de control y conceptos basados en la experiencia con situaciones inusuales, agudas y transitorias de los países desarrollados que se quieren aplicar directamente, y a veces inapropiadamente, a ciertas condiciones crónicas, endémicas en países en desarrollo.

La vacunación ha sido utilizada con aparente éxito para prevenir el tifus epidémico¹³, pero su uso, en este momento, es una posibilidad más teórica que real, debido a que su producción y disponibilidad son aún problemáticos. El desarrollo de una vacuna eficaz y segura que provea protección contra todas las infecciones por rickettsias del TG es un reto factible.

Podemos contribuir a fortalecer la vigilancia epidemiológica de tifus epidémico, mediante un diagnóstico de laboratorio confirmatorio adecuado, tanto en el nivel referencial nacional, como en el regional, siendo este último nivel prioritario, puesto que la detección y confirmación precoz de los casos iniciales es fundamental para un efectivo control. No se conocen informes previos sobre la prevalencia de anticuerpos contra Rickettsias en la población de estas áreas endémicas, y es importante determinar esta seroprevalencia en las zonas endémicas de tifus, como el Cuzco y que nos serviría para investigar los factores de riesgo asociados con ella, considerando que las personas con infección por *R. prowazekii* que residen en áreas donde la población está infestada por piojos y que, además, carece de agua, condiciones para el aseo corporal y de ropa, tienen la amenaza de la re-emergencia de tifus epidémico en la población susceptible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weiss E, Moulder JW. Rickettsias and chlamidias. In: Krieg NR, Holt JG, eds. *Bergey's Manual of systematic bacteriology* Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins. 1984: 687-704.
2. Walker DH, Dumler JS. Rickettsial infections. En: Connor DH, Chandler FW, eds. *Pathology of Infectious Diseases* Vol 1. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange 1997: 789-99.
3. Tamura A, Ohashi N, Urakami H, Miyamura S. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov, as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 207-11.
4. Hackstadt T. The Biology of Rickettsiae. *Infectious. Agent and Dis* 1996; 5: 127-43.
5. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of Rickettsioses:

- Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715-27.
6. **Walker DH.** Typhus group rickettsioses. In: *Tropical Infectious diseases*. Vol I. Churchurchill Livingstone Publishers. 1990.
 7. **Guerrant RL, Walker DH, Weller PF** (eds). Churchill Livingstone, Philadelphia, 1999: 585-91.
 8. **Perine PL, Chandler BP, Krause DK y col.** A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1149.
 9. **Weiss K.** The role of rickettsioses in history. In: Walker D.H. (ed). *Biology of rickettsial diseases*, Vol 1. CRC Press, Boca Ratón, FL. 1-14. 1990.
 10. **World Health Organization.** Louse-borne typhus. 1981-1982. *Weekl Epidemiol Rec* 1984; 59:29-30.
 11. **World Health Organization.** Louse-borne typhus. 1983-1984. *Week Epidemiol Rec* 1986; 61:49-50.
 12. **Ministerio de Salud.** Vigilancia Epidemiológica. Guía para el nivel local. Oficina General del Epidemiología. Lima- Perú. 1997; 118.
 13. **Olano JP, Ramirez-Prada G, Moscoso B, Watts D, Walker DH.** Epidemic typhus outbreaks in Cuzco, Perú. Program and Abstracts of the 47th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1998; 59: 282.
 14. **Wisseman CL.** Concepts of louse-borne typhus control in developing countries: the use of the living attenuated E strain typhus vaccine in epidemic and endemic situations. *Adv Exp Med Biol* 1972; 31: 97-130.