

## II. El Tifus exantemático o epidémico

*Así pues, habrá nuevas enfermedades. Es un hecho inevitable. Otro hecho, también inevitable, es que nunca seremos capaces de localizarlas en sus orígenes. Cuando seamos conocedores de esas enfermedades, ya estarán formadas, serán, por decirlo así, adultas. Y aparecerán como apareció Atenea, saliendo armada de la cabeza de Zeus.*

*¿Cómo las reconoceremos, esas nuevas enfermedades, cómo podríamos sospechar su existencia antes de que se vistan con síntomas? Hay que resignarse a la ignorancia en los primeros casos evidentes. Se ignorarán, se confundirán con enfermedades existentes con anterioridad y sólo tras un largo periodo de ir a ciegas separaremos el nuevo tipo patológico del tablero de las enfermedades ya clasificadas.*

Charles Nicolle (1866-1936)

## 1. Las rickettsias y la enfermedad

Tifus es el nombre común utilizado para un grupo de enfermedades ocasionadas por rickettsias. *Rickettsia* es un género de bacterias perteneciente al Phylum Proteobacteria, Clase alfa Proteobacteria, Orden Rickettsiales y Familia Rickettsiaceae, y constituyen un grupo muy especial, pues precisan células vivas para desarrollarse en su interior, y por eso fueron consideradas antiguamente como unos microorganismos intermedios entre las bacterias verdaderas y los virus<sup>1</sup>, con los que tiene diversos paralelismos.

Actualmente, son consideradas bacterias, aunque profundamente alteradas por el parasitismo. En primer lugar, contienen ADN y ARN, en una relación de 3,5 a 1, similar al cociente señalado para muchas bacterias; tienen además una pared celular típica de bacterias que reacciona a la tinción gram-negativa, se multiplican por división binaria y son sensibles a antibióticos bacterianos. Su peculiaridad se halla en las deficiencias metabólicas, especialmente con relación al metabolismo energético, pues no pueden obtener ATP de la glucosa pero sí del glutamato.

Por otra parte, su membrana plasmática tiene una gran permeabilidad, lo cual facilita la entrada y salida del interior de otras células, si bien tiene una envoltura protectora frente a la degradación lisosómica. Sus paredes celulares contienen ácido murámico y en su interior se ha encontrado ácido diaminopimélico, y son similares a las que se observan en las bacterias gram-negativas, mostrando actividad endotóxica.

Estos patógenos son parásitos intracelulares obligados, muy pequeños (0,3 x 1 micras), altamente pleomórficos, que se presentan como cocos o bacilos y mueren muy rápidamente cuando se separan de sus tejidos huéspedes. El tamaño de su genoma es de alrededor de un 40% del correspondiente a *Escherichia coli*. El porcentaje de G + C del DNA es muy bajo, 28-33% en *Rickettsia spp.* Hasta ahora sólo se ha encontrado un plásmido en *Coxiella burnetii*.

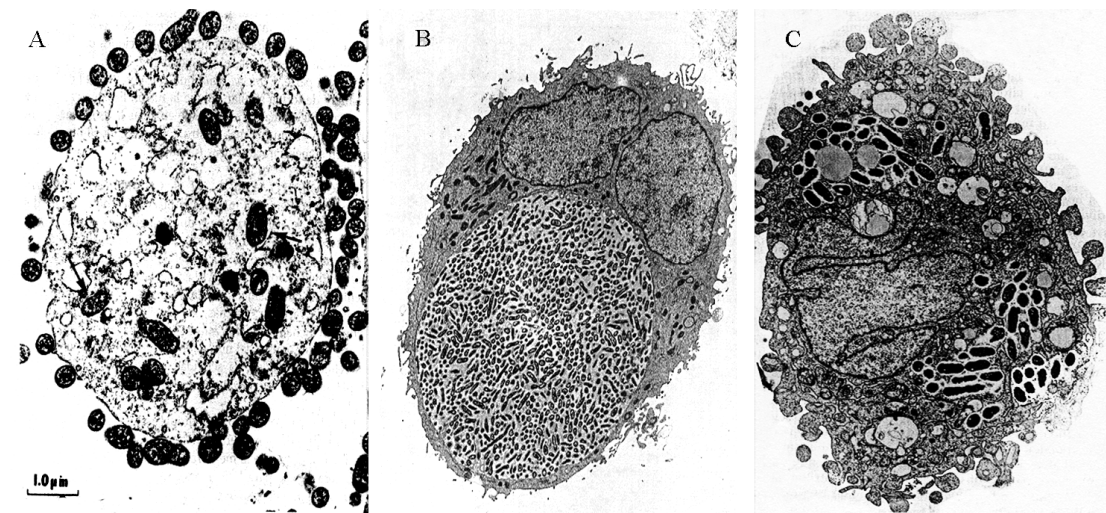


Imagen nº 1. Diferentes tipos de asociación rickettsia-célula del hospedador en cultivos celulares.

A) Unión pericelular y localización de *Bartonella quintana*. En la naturaleza, este organismo crece en la superficie luminal de las células del intestino medio de su vector, el piojo humano.

B) *Coxiella burnetii* en el interior de un fagolisosoma asociado a la membrana.

Imagen nº 2. Características estructurales de *R. prowazekii* y *C. burnetii*.

<sup>1</sup> Durante años existió una gran controversia respecto a su clasificación, pues muchos autores consideraban que eran muy semejantes a los virus de mayor tamaño.



A) *Rickettsia prowazekii* inmersa en la abundante capa de limo, que fue estabilizada por rotura de la célula infectada del hospedador en presencia de anticuerpo.

B) *Coxiella burnetii* bacilar en división que contiene dos nucleoides con cadenas de DNA visibles y con una pequeña y densa estructura terminal, similar a una espora en crecimiento (flecha) en el interior de la membrana externa.

C) *Rickettsia prowazekii* "libre" en el interior del citoplasma, no rodeada por una membrana vacuolar.



En el cultivo celular, algunos estudios muestran que el tiempo de generación es de 8-10 horas a 34 °C y se ha sugerido que las rickettsias se desarrollan mejor cuando el metabolismo de las células en el huésped es bajo. Las *Rickettsia* no pueden vivir en medios con nutrientes artificiales pero se cultivan bien en tejidos de embriones, dependiendo de la entrada, crecimiento y replicación de las células eucariotas huésped en el citoplasma.

Su mecanismo de patogenicidad es producido cuando la célula es estimulada para fagocitar la bacteria, y después de engullida ésta degrada la membrana del fagolisosoma mediante la producción de fosfolipasa A y se libera en el citoplasma, viviendo y multiplicándose dentro de las células igual que los virus.

Las enfermedades causadas por rickettsias son zoonosis que se mantienen en la naturaleza a través de un ciclo que comprende a mamíferos como reservorios y artrópodos como vectores (ácaros, garrapatas, pulgas y piojos), transmitiéndose a los humanos a través de estos parásitos hematófagos. Suelen vivir dentro de las células que revisten pequeños vasos sanguíneos. En consecuencia, estos vasos se inflaman, se obstruyen o bien pierden sangre dentro de los tejidos que los rodean.

El diagnóstico de laboratorio es importante para confirmar el diagnóstico clínico y permitir la identificación de la rickettsia. Los métodos generales usados al respecto se basan en pruebas directas, como la demostración microscópica del parásito, su aislamiento en animales susceptibles o en cultivos celulares, y en pruebas indirectas. Estas últimas corresponden a la determinación de respuestas a los anticuerpos específicos, habida cuenta de las reacciones cruzadas entre especies relacionadas.

Las pruebas específicas requieren antígenos particulares, generalmente suministrados por centros oficiales especializados. La reacción de fijación del complemento tiene todavía utilización para la Fiebre Q y la distinción entre tifus transmitido por piojos y el tifus murino. Hay una clásica prueba inespecífica llamada Reacción de Weil-Felix, históricamente de gran interés y que aun puede tener cierta utilidad, basada en una reacción de aglutinación de cepas bacterianas del género *Proteus* por el suero de los enfermos tifoexantemáticos.

Las infecciones agudas debidas a rickettsias responden bien a las tetraciclinas y al cloramfenicol, sobre todo en administración precoz. Una sola dosis de 100 mg. de doxiciclina, una tetraciclina lipofílica de acción prolongada, es curativa en el tifus transmitido por piojos. Las nuevas quinolonas también son eficaces, así como otros antibióticos como la rifampicina. Sólo la Fiebre Q puede responder mal al tratamiento, sobre todo si es tardío.

El orden Rickettsiales Gieszczykiewicz, 1939 se divide actualmente en tres familias, Rickettsiaceae, Anaplasmataceae y Holosporaceae.

En la familia Rickettsiaceae Pinkerton, 1936 están comprendidos dos géneros, *Rickettsia* y *Orientia*. Antiguamente también se incluían otros dos géneros, *Rochalimaea* y *Coxiella*, pero con el advenimiento de análisis del gen 16SrRNA se ha podido determinar la relación filogenética entre los miembros del orden Rickettsiales.

Así, el género *Rochalimaea*, ha sido unido al de *Bartonella*, entre las que se encuentra *B. quintana*, responsable de la llamada fiebre de las trincheras, también una alfa Proteobacteria, pero del orden Rhizobiales. *Coxiella burnetii*, el patógeno que transmite la Fiebre Q, por el mismo motivo que el anterior, pues ha evolucionado de modo distinto, es considerada ahora como miembro de la clase de las Proteobacteria gamma.

El género *Rickettsia* está compuesto por dos grupos<sup>2</sup> definidos antigénicamente<sup>3</sup>, el grupo tifus (*Typhus Group* en inglés, TG), que incluye a *Rickettsia prowazekii*, causante del tifus epidémico, tifus recrudescente y tifus transmitido por ardillas voladoras<sup>4</sup>; y a *R. typhi*, causante del tifus murino o endémico. El otro grupo es el de las llamadas fiebres manchadas (*Spotted Fever Group* en inglés, SFG), que acoge a un gran número de especies, más de 150 clasificadas hasta el presente.

---

<sup>2</sup> Inicialmente, el género *Rickettsia* comprendía tres grupos, pero *Rickettsia tsutsugamushi*, el agente del tifus de los matorrales, fue separado del género para ser transferido a uno nuevo, *Orientia*, que incluye a una sola especie, *O. tsutsugamushi*.

<sup>3</sup> Las diferencias entre ambos grupos radican en sus epítopes antigénicos del lipopolisacárido inmunodominante de la pared celular.

<sup>4</sup> En 1963 se descubrió un reservorio extrahumano del agente del tifus epidémico, pues se aisló *R. prowazekii* de ardillas voladoras, *Glaucomys volans*, en el este de los Estados Unidos. Desde entonces, en este país se han notificado casos humanos de tifus epidémico en los cuales ha habido relación con estos mamíferos roedores como fuente de infección.

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

En la siguiente tabla se relacionan algunas especies de *Rickettsia*, las dos del grupo tifus y las más importantes del grupo de las fiebres manchadas, añadiéndose la enfermedad producida, el vector y los huéspedes donde reside.

Especies de <i>Rickettsia</i>	Enfermedad producida	Vector	Huéspedes
<b>Grupo tifus (TF)</b>			
<i>R. prowazekii</i>	Tifus exantemático o epidémico	Piojo del cuerpo	Humanos
<i>R. prowazekii</i>	Tifus recrudesciente (Brill-Zinsser)	Ninguno	Humanos
<i>R. thyphi</i>	Tifus murino o endémico	Pulga	Roedores
<b>Grupo de las fiebres Manchadas (SFG)</b>			
<i>R. rickettsii</i>	Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	Garrapata	Mamíferos, pájaros
<i>R. conorii</i>	Fiebre botonosa	Garrapata	Roedores, perros
<i>R. sibirica</i>	Fiebre por garrapata del norte de Asia	Garrapata	Roedores
<i>R. japonica</i>	Fiebre manchada japonesa	Garrapata	Roedores, perros
<i>R. australis</i>	Fiebre por garrapata de Queensland	Garrapata	Roedores
<i>R. akari</i>	Rickettsiosis pustulosa	Ácaro	Roedores
<i>R. felis</i>	Fiebre manchada por piojo (similar al tifus murino)	Pulga	Zarigüeyas
<i>R. parkeri</i>	Fiebre por garrapata de América	Garrapata	Mamíferos
<i>R. africae</i>	Fiebre por garrapata de África	Garrapata	Mamíferos
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Tifus de los matorrales	Ácaro	Roedores

El tifus exantemático o epidémico es una enfermedad grave y fulminante. Históricamente fue conocido con los nombres de tifus clásico, tabardillo, tifus histórico y europeo, tifus de la cárcel, de los mendigos, fiebre de la guerra, fiebre de los campos y fiebre de los barcos<sup>5</sup>.

Comienza de forma brusca tras un período de incubación de 9-12 días, con escalofríos y fiebre alta de 39-40°C, cefalea y mialgia generalizada y persistente. Hacia finales de la primera semana se añaden conjuntivitis con fotofobia, tos seca, hipotensión, anorexia, vómitos, postración y obnubilación progresiva.

<sup>5</sup> En inglés es conocido como *typhus fever*, en francés *typhus exanthématique* y en alemán *lichfieher*.

Es característico el exantema<sup>6</sup>, que aparece durante el período febril, en el quinto día; se inicia en el tórax y se extiende rápidamente por toda la superficie corporal excepto la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al principio, son manchas rosadas que se vuelven maculopapulosas<sup>7</sup> y petequiales<sup>8</sup>.

Por lo demás, pueden aparecer otros síntomas debidos a complicaciones, como gangrena, insuficiencia renal o incluso la muerte, consecuencia del colapso vascular periférico o de complicaciones neumónicas. Sin tratamiento, y sin complicaciones, hacia los 15 días suele producirse, de forma relativamente rápida, una remisión general de todo este cuadro clínico. Entonces queda la postración y cierto tipo de estupor, de lo cual proviene el nombre de tifus<sup>9</sup>, además de convulsiones, confusión mental y delirio, que es común a otras enfermedades bien distintas como la fiebre tifoidea<sup>10</sup>.

Los síntomas no desaparecen completamente sino tras 2-3 meses de convalecencia. Hay que tener presente que los índices de mortalidad en el tifus exantemático epidémico suelen ser siempre altos, superiores al 10%, y crecen con la edad del paciente, pudiendo alcanzar el 50% en los mayores de 40 años y el 100% en los ancianos. En epidemias severas la mortalidad puede alcanzar al 50-70% de los afectados.

---

<sup>6</sup> La palabra exantema proviene del griego *exantheo* (florezco), y se trata de una erupción cutánea que aparece de forma aguda. Puede también darse en otras enfermedades infecciosas como sarampión, rubéola, varicela o escarlatina.

<sup>7</sup> Pápulas con manchas, lesiones pequeñas, sólidas, elevadas en la piel, que se pueden palpar; en principio, menores de un centímetro de diámetro.

<sup>8</sup> Las petequias son lesiones pequeñas de color rojo, derrames vasculares cutáneos (daño capilar) del tamaño de una cabeza de alfiler que se forman por la extravasación de un número pequeño de eritrocitos.

<sup>9</sup> Del griego τύφος (tifos), nube, humo, estupor.

<sup>10</sup> La fiebre tifoidea o fiebre entérica es una enfermedad infecciosa producida por la bacteria *Salmonella typhi* (bacilo de Eberth), o *Salmonella paratyphi A, B o C*. Su reservorio es el hombre, y el mecanismo de contagio es fecal-oral, a través de agua y de alimentos contaminados con deyecciones. Las moscas también pueden transmitirla en ambientes poco higiénicos transportando las bacterias a la comida y a la bebida. El patógeno ingresa por vía digestiva, llega al intestino y finalmente pasa a la sangre, causando una fase de bacteriemia hacia la primera semana de la enfermedad; posteriormente se localiza en diversos órganos y produce fenómenos inflamatorios y necróticos debidos a la liberación de endotoxinas. Finalmente, las *Salmonella* se eliminan al exterior mediante las heces.

En el período de incubación, que dura entre 10-15 días, se aprecian trastornos del estado general, con fiebre que aumenta progresivamente hasta alcanzar 39-40 °C, sudoración profusa, cefalea, tos, estupor, postración y delirio, roséola en el vientre, diarrea (6-8 deposiciones diarias), tumefacción de la mucosa nasal, lengua tostada, úlceras en el paladar, agrandamiento de hígado y bazo. La enfermedad puede evolucionar hacia la curación en dos semanas, o prolongarse con localizaciones focales a partir de la quinta semana. Si no se somete a un tratamiento adecuado pueden presentarse complicaciones graves como hemorragias intestinales, peritonitis, fallo renal y shock séptico. Se produce un cierto grado de inmunidad, y aunque no protege frente a las reinfecciones, éstas son más benignas.

Actualmente se estima que en el mundo se producen entre 16-33 millones de casos, los cuales causan 500.000-600.000 muertes anuales, con una incidencia mayor en personas con edades comprendidas entre los 5-19 años de edad, por lo que la OMS considera la fiebre tifoidea como un problema serio de salud pública. La enfermedad es aún frecuente en países en desarrollo, en el suroeste y centro de Asia, algunos países de América del sur y África subsahariana. La muerte puede alcanzar al 10-30% de los casos no tratados, y con tratamiento temprano se reduce al 1% y suele curarse en una o dos semanas. Actualmente hay dos vacunas recomendadas por la OMS: la vacuna viva oral Ty21a y la vacuna inyectable Vi capsular polysaccharide (ViCPS), que protege en el 50-80% de los casos.

El tifus epidémico es transmitido por el piojo de la ropa o del cuerpo, *Pediculus humanus humanus*. Surge siempre que se da una condensación humana persistente en malas condiciones sanitarias e infestada por piojos, los cuales viven y se multiplican en la ropa y se infectan al alimentarse de la sangre de un enfermo rickettsémico<sup>11</sup>. El porcentaje de infección tras alimentarse una sola vez (*P. h. humanus* se alimenta de sangre humana cada cinco horas), es más o menos del 60-80% y alcanza el 100% después de unas pocas tomas de sangre.

El patógeno se multiplica en las células epiteliales del intestino medio, que mueren como consecuencia de la multiplicación masiva intracelular del microorganismo y *R. prowazekii* es liberada de nuevo al lumen intestinal y expulsada en las heces. Estas pueden permanecer infecciosas hasta 100 días después de haber sido liberadas, y son las responsables de infectar a las personas susceptibles a través de pequeñas abrasiones de la piel y ocasionalmente por la mucosa respiratoria o la conjuntiva, a partir de rickettsias del mismo origen suspendidas en el aire bajo forma de aerosol. Hay que tener en cuenta, además, que el patógeno puede sobrevivir durante semanas en el insecto muerto.

El piojo muere de la infección de rickettsias en una o dos semanas y no pasa los parásitos a su descendencia. Por ello, la continuidad de la transmisión requiere la reintroducción del patógeno en una nueva población susceptible de piojos, desde una fuente externa o a partir de un sobreviviente a través de la llamada enfermedad de Brill-Zinsser<sup>12</sup> o tifus recrudesciente, debida a la reactivación de *R. prowazekii* años después de la infección primaria<sup>13</sup>. El patógeno, aparentemente, permanece latente en el citoplasma de algún fagocito, y aunque no se sabe a ciencia cierta su identidad, es muy posible que los macrófagos de los ganglios linfáticos sean las células responsables de este fenómeno. La reactivación de la enfermedad ocurre posiblemente debido a una bajada del sistema inmune o a algún tipo de estrés.

Las manifestaciones son muy similares al tifus primario, pero más leves, con un curso más corto y sin exantema, y rara vez hay complicaciones y mortalidad. Hay que tener cuenta que estos pacientes son fuente de rickettsias para los posibles piojos que puedan albergar, y un único paciente con enfermedad de Brill-Zinsser puede ser responsable de una epidemia a larga escala de tifus epidémico siempre y cuando exista la presencia del vector y la población susceptible. Finalmente, se descubrió que el reservorio de la enfermedad es el propio hombre y se desveló el misterio de saber dónde residían los patógenos entre periodos epidémicos.

---

<sup>11</sup> Los pacientes son infectantes para los piojos durante el periodo febril y quizás también dos o tres días después de haberse normalizado la temperatura.

<sup>12</sup> En 1910, el médico norteamericano Nathan Edwin Brill describió una enfermedad similar al tifus epidémico (*Acute infectious disease of unknown origin. A clinical study based on 221 cases*. American Journal of the Medical Sciences, 1910), pero más leve y sin relación con los piojos corporales. Más tarde, el bacteriólogo norteamericano, y autor de referencia, Hans Zinsser, postuló su patogenia como tifus recidivante transmitido por piojos (*Varieties of typhus virus and the epidemiology of the American form of European typhus fever (Brill's disease)*. American Journal of Hygiene, 1934).

<sup>13</sup> Las recaídas ocasionales pueden producirse incluso 30 o 40 años después de haber sufrido la primera infección.