



## Tifus de los matorrales, una enfermedad emergente en Chile

Katia Abarca<sup>1,2</sup>, Thomas Weitzel<sup>3</sup>, Constanza Martínez-Valdebenito<sup>1,2</sup> y Gerardo Acosta-Jamett<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología, Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Red Salud UC. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Laboratorio Clínico, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Instituto de Medicina Preventiva Veterinaria y Programa de Investigación Aplicada en Fauna Silvestre, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Proyectos FONDECYT Regular N° 1130817 y N° 1170810.

Recibido: 30 de mayo de 2018  
Aceptado: 2 de octubre de 2018

### Correspondencia a:

Katia Abarca V.  
katia@med.puc.cl

### Scrub typhus, an emerging infectious disease in Chile

Scrub typhus, caused by *Orientia tsutsugamushi* and transmitted by larvae of trombiculid mites, is an endemic rickettsiosis in the Asia Pacific region. After the first identification of a case in Chile in 2006, more than 30 cases have been diagnosed by our group since 2015. Cases were detected predominantly during the Chilean summer months. Patients presented with fever, rash, and a typical eschar at the inoculation site; other frequent findings were intense headache, night sweats, increased laboratory markers of inflammation and transaminases. The vast majority of cases have been diagnosed in southern Chile (mainly Chiloé Island), although recently some cases were also identified in the central Metropolitan Region in patients returning from trips to southern Chile. Physicians attending Chilean patients should be aware of this emerging infection to be able to initiate empirical therapy with doxycycline. The confirmation of cases by the diagnostic methods available in Chile will contribute to a better understanding of the epidemiological and clinical relevance of this emerging infection in South America.

**Keywords:** Scrub typhus; *Orientia tsutsugamushi*; Chile; *Rickettsia*.

**Palabras clave:** Tifus de los matorrales; *Orientia tsutsugamushi*; Chile; *Rickettsia*.

### Introducción

El reconocimiento de una nueva enfermedad infecciosa en un país constituye un desafío diagnóstico por la falta de reconocimiento por los médicos clínicos y la ausencia de pruebas diagnósticas. En el año 2006 se diagnosticó por primera vez en Chile un caso de tifus de los matorrales en un biólogo que regresaba de trabajo en terreno cerca de Ancud, Chiloé<sup>1</sup>. Su presentación clásica de una rickettsiosis (fiebre, exantema, aumento de transaminasas hepáticas) con mancha negra y la detección de material genético de *Orientia* sp. constituyó una novedad, puesto que en Chile no se presentaba una rickettsiosis desde inicios del siglo XX, cuando se presentaron brotes de tifus epidémico (*R. prowazekii*)<sup>2</sup>, transmitido por el piojo corporal, un ectoparásito común en esos tiempos en Chile.

El tifus de los matorrales causado por una rickettsia denominada *Orientia tsutsugamushi*, es una enfermedad endémica en una zona del Asia Pacífico llamada triángulo tsutsugamushi, y está asociada a la ruralidad y a la pobreza y afecta a un millón de personas cada año<sup>3-5</sup>. Por sus características epidemiológicas y clínicas es considerada como la enfermedad prevalente, sub reconocida, grave y fácilmente tratable del mundo<sup>6,7</sup>. Es transmitida por la mordedura indolora y, por tanto, inadvertida de larvas de ácaros ambientales de la familia *Trombiculidae*, conocidos como ácaros de la cosecha o ácaros rojos (en inglés: *chigger mites*)<sup>8</sup>. Clásicamente se presenta como un cuadro febril asociado a exantema y una costra negra o escara en la zona de inoculación<sup>3,7,9</sup>. La escara se constituye unos

días posteriores a la inoculación, pasando por un estado inicial de pápula eritematosa que se va necrosando en el centro, rodeada a veces de un halo eritematoso. La lesión es pequeña, del tamaño de una quemadura de cigarro y no es dolorosa<sup>10</sup>. La fiebre aparece uno a dos días después, en forma abrupta, suele ser alta, acompañada de compromiso del estado general, cefalea intensa, dolor retro-ocular, mialgias y sudoración nocturna. Puede haber congestión conjuntival, artralgias, tos, dolor abdominal, disminución de la agudeza auditiva y un compromiso del sensorio que le da el nombre de tifus a la enfermedad (del griego *typhos*, “estupor que como el humo oscurece y nubla la mente”)<sup>3,7,9</sup>. En los exámenes de laboratorio suele haber aumento de los reactantes de fase aguda y un aumento leve a moderado de las transaminasas hepáticas; puede presentarse también leucopenia, trombocitopenia y aumento de LDH<sup>11</sup>.

Como en otras infecciones rickettsiales, la rápida recuperación de la fiebre y los síntomas constitucionales tras el inicio de la terapia con doxiciclina puede ser considerada una prueba terapéutica<sup>3,12,13</sup>. Sin tratamiento, la defervescencia ocurre en una a dos semanas, pero se han descrito complicaciones que pueden llevar a falla multiorgánica y muerte<sup>5,14</sup>. Las complicaciones más frecuentes son neumonía atípica, insuficiencia renal y meningoencefalitis<sup>14</sup>. La mortalidad sin tratamiento es de 6% (mediana, con un rango de 1 a 70%), de 1,6% en los casos tratados (rango 0-33%) y hasta 13% en áreas con posible resistencia a las terapias habituales<sup>15,16</sup>.

A partir del año 2015 y hasta abril de 2018, como resultado de dos proyectos de investigación (uno aún en

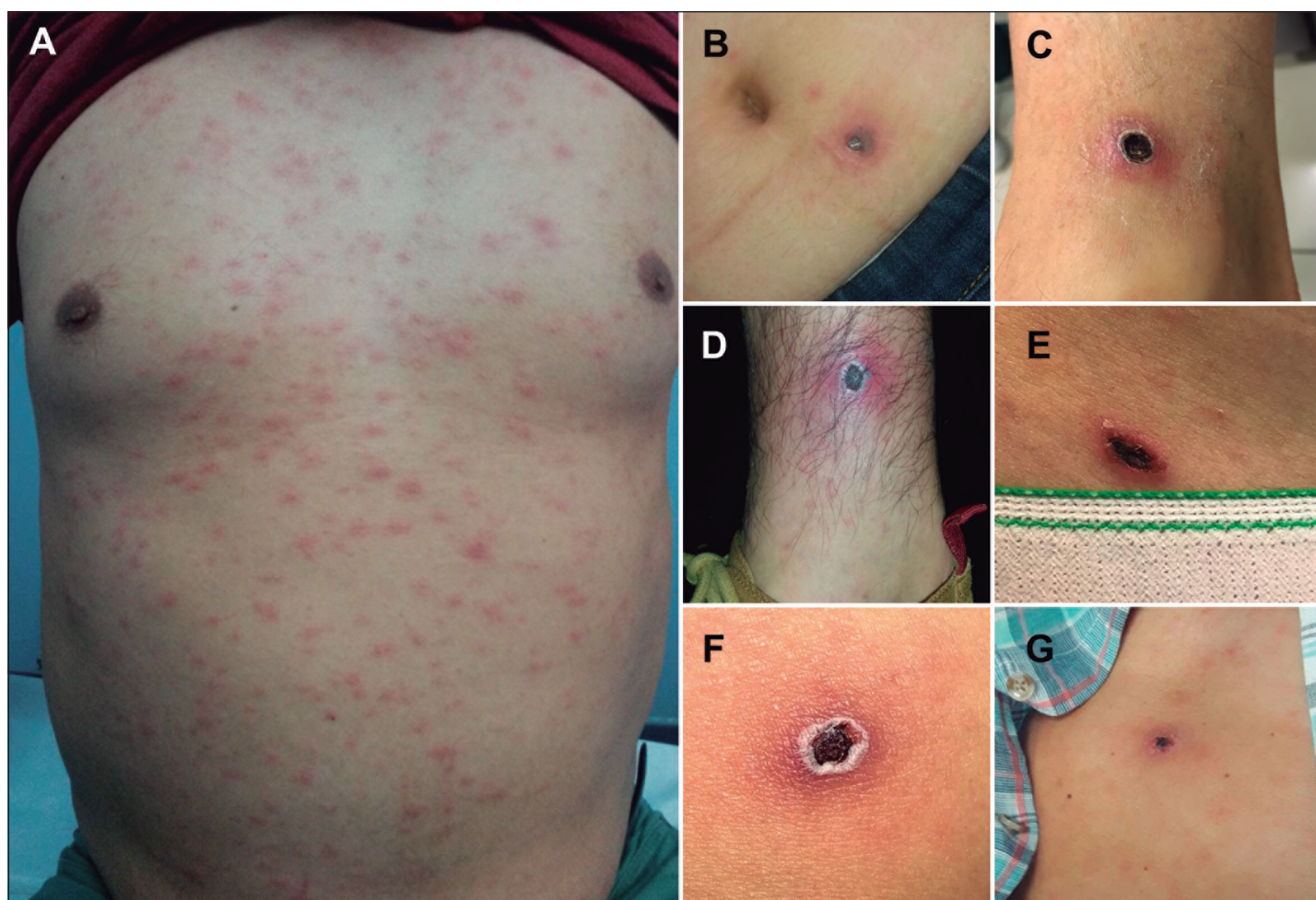


curso) nuestro grupo ha identificado más de 30 pacientes que cumplen criterios clínicos de tifus de los matorrales; algunos de ellos ya han sido confirmados y otros se encuentran en estudio, siendo progresivo el número de casos identificados cada año. Todos los casos han ocurrido en meses de verano.

Como en los primeros casos publicados<sup>17</sup>, la gran mayoría de los casos identificados o en estudio, han sido identificados en Chiloé, principalmente en la zona norte de la isla. La determinación del rango de distribución espacial es parte de los objetivos del proyecto actual; datos preliminares sugieren que la infección también se presenta en Chile continental, probablemente incluyendo las regiones de Los Lagos y Aysén. Notablemente, en 2018 se detectaron varios casos en la Región Metropolitana, en turistas que visitaron las zonas endémicas del sur del país. Por ello es relevante que todos los médicos

en Chile conozcan la presentación clínica de esta nueva infección y los principios de su manejo clínico.

Los casos detectados tienen un predominio de varones, con contacto laboral o recreacional (ej. senderismo y acampada) con vegetación o leña en zonas rurales. Los casos han sido en su gran mayoría muy característicos, presentándose mayoritariamente con la tríada fiebre, exantema y escara (Figura 1, A-G). Entre los otros síntomas destaca, por su alta frecuencia, la cefalea y la sudoración nocturna. En el laboratorio ha predominado un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y de transaminasas hepáticas. Afortunadamente, hasta ahora no hemos detectado casos graves ni mortalidad. Sin embargo, una buena proporción de los pacientes ha consultado repetidamente, sin que el médico sospeche de esta entidad. Las hipótesis diagnósticas inicialmente planteadas han sido loxoscelismo, celulitis, reacciones alérgicas, mononucleosis infecciosa



**Figura 1.** Manifestaciones cutáneas en casos de tifus de los matorrales ocurridos en Chile. **A:** El típico exantema es maculo-papular grueso, comienza en el tronco y no afecta palmas, plantas ni mucosas. **B-G:** Las lesiones de inoculación son patognomónicas. Se trata de una escara necrótica profunda, adherente, pequeña (5-10 mm) y poco dolorosa.



y escarlatina quirúrgica, lo que ha llevado a uso de varios antimicrobianos, anti histamínicos, y retardo en el inicio de la terapia con doxiciclina. Con el uso de este antimicrobiano, todos los pacientes han experimentado una rápida mejoría de la fiebre y de los síntomas constitucionales, persistiendo en algunos de ellos fatiga y cefalea por varios días.

El diagnóstico de esta y otras rickettsiosis es fundamentalmente clínico, y sustenta el inicio de la terapia apropiada y precoz, la que mejora el pronóstico del paciente<sup>12</sup>. Junto a ello, y en especial en zonas donde la epidemiología no está completamente establecida, como es el caso de nuestro país, se recomienda siempre confirmar la sospecha clínica mediante exámenes de laboratorio, que se encuentran disponibles en Chile en el marco de las investigaciones en curso.

Los ensayos diagnósticos incluyen la detección de anticuerpos séricos por distintas técnicas, la detección de material genético por reacción de polimerasa en cadena (RPC) y el cultivo<sup>11</sup>. El comportamiento de las diversas técnicas serológicas varía dependiendo de varios factores, entre ellos la cepa presente en cada localidad<sup>18,19</sup>. El cultivo requiere de instalaciones de bioseguridad III, por lo que la RPC constituye el mejor método de confirmación, siendo el material de la escara la muestra más recomendada, pues además de otorgar la mayor sensibilidad, permanece positiva aún varios días después de iniciado el tratamiento antimicrobiano<sup>20,21</sup>. Otros materiales para el diagnóstico

molecular incluyen un hisopado de la base de la escara y el *buffy coat* (leucocitos separados de sangre con EDTA).

El estudio actualmente en curso por nuestro grupo incluye entre sus objetivos identificar la mejor técnica serológica para nuestro país, implementar el cultivo y optimizar la RPC. Asimismo, se está estudiando el espectro clínico y la extensión geográfica de la infección, la identificación del vector y la secuencia genética de la bacteria identificada en Chile de modo de confirmar si se trata de *O. tsutsugamushi* o especie(s) relacionada(s). Todos estos aspectos se encuentran en proceso al momento de esta publicación.

Como resultado de los primeros casos, el Ministerio de Salud emitió una alerta epidemiológica en marzo de 2016 para la Región de Los Lagos (Ordinario B51:632), y para todo el país en diciembre de 2016 (Ordinario B51:4140<sup>22</sup>), indicando la necesidad de notificar los casos a la Secretaría Regional Ministerial (SEREMI) de Salud respectiva y el envío de muestras al equipo investigador, puesto que no se encuentran disponibles exámenes diagnósticos como prestación regular en el país. El estudio de laboratorio como parte del proyecto de investigación estará disponible hasta marzo de 2021 (FONDECYT Regular N°1170810).

Hasta la fecha, Chile es el único país de América donde ha sido confirmada esta rickettsiosis<sup>23,24</sup>. Sus hallazgos clínicos son característicos, existe una terapia específica de alta eficacia que no corresponde a los antimicrobianos de uso habitual en cuadros febriles. Los casos no tratados oportunamente pueden desarrollar complicaciones e incluso la muerte. Todo eso enfatiza la importancia que los médicos clínicos que se desempeñan en Chile conozcan esta entidad, puedan sospecharla precozmente e iniciar la terapia adecuada a la brevedad. (Tabla 1). La toma de muestras y su envío al equipo investigador es relevante para comprender mejor la enfermedad, pero no debe retrasar el inicio de la terapia, pues el diagnóstico es eminentemente clínico.

### Mensajes clave:

- El tifo de los matorrales es una nueva enfermedad endémica en Chile que causa infecciones con un potencial fatal.
- Los médicos en Chile deben conocer las manifestaciones típicas de esta infección para plantear el diagnóstico clínico inicial: fiebre, exantema maculo-papular y escara necrótica negra.
- Doxiciclina (100 mg cada 12 h vía oral, por 7 días) es el tratamiento de elección, está disponible en Chile y tiene un efecto muy rápido y eficiente.
- Se recomienda enviar muestras diagnósticas para confirmar la infección y en caso de dudas (diagnósticas o clínicas) contactar a los investigadores.

Tabla 1. Puntos claves de fiebre de los matorrales sudamericana

| Antecedentes              | • Actividades recreacionales o laborales en zonas rurales endémicas (contacto con vegetación o leña)  |
|---------------------------|---|
| Manifestaciones clínicas  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Triada típica:<ol style="list-style-type: none"><li>1. Enfermedad febril aguda</li><li>2. Escara necrótica (mancha negra)</li><li>3. Exantema maculo-papular: tronco más que extremidades y cara (no afecta plantas, palmas ni mucosas)</li></ol></li><li>• Frecuente: calofríos, sudoración nocturna, cefalea, mialgias, fatiga</li><li>• Menos frecuente: compromiso cualitativo de conciencia, inyección conjuntival</li></ul> |
| Hallazgos del laboratorio | <ul style="list-style-type: none"><li>• Frecuente: aumento de transaminasas hepáticas y reactantes de fase aguda</li><li>• Menos frecuente: leucopenia, trombocitopenia</li></ul>   |
| Diagnóstico específico    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Serología (requiere muestra de fase aguda y de convalecencia)</li><li>• Biología molecular (RPC de Orientia)</li></ul>  |
| Tratamiento               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Doxiciclina vía oral</li><li>• Inicio rápido (empírico)</li></ul>   |
| Pronóstico                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Rápida mejoría con tratamiento con doxiciclina</li><li>• Sin tratamiento adecuado, posibilidad de enfermedad grave y complicaciones</li></ul>   |





## Resumen

El tifus de los matorrales, causado por *Orientia tsutsugamushi* y transmitido por larvas de ácaros trombicúlidos de roedores silvestres es una rickettsiosis endémica en el Asia Pacífico. Luego del primer caso identificado en Chile en el año 2006, nuestro grupo ha identificado más de 30 casos a partir del año 2015. Los casos se han presentado con un marcado predominio en meses de verano, y su presentación clínica incluye fiebre, exantema y una mancha negra en el sitio de inoculación. Otros hallazgos frecuentes han sido cefalea intensa, sudoración nocturna,

aumento de PCR, VHS y transaminasas hepáticas. La gran mayoría de los pacientes se han diagnosticado en el sur de Chile (principalmente la isla de Chiloé), pero recientemente también se han presentado casos en la Región Metropolitana, en personas volviendo de viajes al sur de Chile. Los médicos clínicos deben estar informados de esta enfermedad emergente en el país, de modo de sospecharla e iniciar terapia empírica con doxiciclina. La confirmación de estos casos con los métodos diagnósticos disponibles en Chile contribuirá a una mejor comprensión del rango epidemiológico y la relevancia clínica de esta infección nueva en el país.

## Referencias bibliográficas

- Balcells M E, Rabagliati R, García P, Poggi H, Oddó D, Concha M, et al. Endemic scrub typhus-like illness, Chile. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1659-63. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1709.100960>
- Laval E. Epidemia de tifus exantemático en Chile (1932-1939). *Rev Chil Infect* 2013; 30: 313-316. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000300007>
- Watt G, Parola P. Scrub typhus and tropical rickettsioses. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 429-36. DOI: 10.1097/01.qco.0000092814.64370.70
- Kelly D J, Fuerst P A, Ching W M, Richards A L. Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. *Clin Infect Dis* 2009; 48: S203-30. doi: 10.1086/596576
- Xu G, Walker D H, Jupiter D, Melby P C, Arcari C M. A review of the global epidemiology of scrub typhus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11: e0006062. doi: 10.1371/journal.pntd.0006062.
- World Health Organization Department of Communicable Disease. Surveillance and Response. WHO Recommended Surveillance Standards 1999; 2: 123-4. Available at: <http://www.who.int/csr/en/>
- Paris D H, Shelite T R, Day N P, Walker D H. Unresolved problems related to scrub typhus: a seriously neglected life-threatening disease. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 301-7. doi:10.4269/ajtmh.13-0064
- Santibáñez P, Palomar A M, Portillo A, Santibáñez S, Oteo J A. The role of chiggers as human pathogens, an overview of tropical diseases. Amidou Samie, Intech Open, Dec 2015. doi: 10.5772/61978. Available from: <https://www.intechopen.com/books/an-overview-of-tropical-diseases/the-role-of-chiggers-as-human-pathogens>.
- Salje J. *Orientia tsutsugamushi*: A neglected but fascinating obligate intracellular bacterial pathogen. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006657. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006657>
- Aggarwal S, Sharma A, Sharma V. Eschar: a cutaneous clue to scrub typhus. *Braz J Infect Dis* 2012; 16: 407-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.06.014>
- Koh G C K W, Maude R J, Paris D H, Newton P N, Blacksell S D. Review: diagnosis of scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 36-370. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0233
- Wee I, Lo A, Rodrigo C. Drug treatment of scrub typhus: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017; 111: 336-44. doi: 10.1093/trstmh/trx066.
- Kim Y S, Kim D M, Yoon N R, Jang M S, Kim C M. Effects of rifampin and doxycycline treatments in patients with uncomplicated scrub typhus: an open-label, randomized, controlled trial. *Clin Inf Dis* 2018; ciy130. doi: 10.1093/cid/ciy130
- Kim D M, Kim S W, Choi S, Yun N R. Clinical and laboratory findings associated with severe scrub typhus. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 108. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/108>
- Taylor A J, Paris D H, Newton P N. a systematic review of mortality from untreated scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi*). *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003971. doi:10.1371/journal.pntd.0003971
- Bonell A, Lubell Y, Newton P N, Crump J A, Paris D H. Estimating the burden of scrub typhus: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005838. doi.org/10.1371/journal.pntd.0005838
- Weitzel T, Dittrich S, López J, Phuklia W, Martínez-Valdebenito C, Velásquez K, et al. Endemic scrub typhus in South America. *N Engl J Med* 2016; 375: 954-61. doi: 10.1056/NEJMoa1603657
- Blacksell S D, Tanganuchitcharnchai A, Nawtaisong P, Kantipong P, Laongnualpanich A, Day N P J, et al. Diagnostic accuracy of the InBios Scrub Typhus Detect Enzyme-Linked Immunoassay for the detection of IgM antibodies in Northern Thailand. *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23: 148-54. doi:10.1128/CVI.00553-15.
- Blacksell S D, Bryant N J, Paris D H, Doust J A, Sakoda Y, Day N P. Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard: a lack of consensus leads to a lot of confusion. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 391-401. <https://doi.org/10.1086/510585>.
- Kim D M, Kim H L, Park C Y, Yang T Y, Lee J H, Yang J T, et al. Clinical usefulness of eschar polymerase chain reaction for the diagnosis of scrub typhus: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1296-300. <https://doi.org/10.1086/508464>.
- Le Viet N, Laroche M, Thi Pham H L, Viet N L, Mediannikov O, Raoult D, et al. Use of eschar swabbing for the molecular diagnosis and genotyping of *Orientia tsutsugamushi* causing scrub typhus in Quang Nam province, Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005397. doi:10.1371/journal.pntd.0005397.
- Available at link: [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/05/Ordinario\\_B51N4140\\_Dic2016\\_TodoPa%C3%ADs\\_Detecci%C3%B3n\\_casos\\_de\\_Tifus.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/05/Ordinario_B51N4140_Dic2016_TodoPa%C3%ADs_Detecci%C3%B3n_casos_de_Tifus.pdf)
- Xu G, Walker D H, Jupiter D, Melby P C, Arcari C M. A review of the global epidemiology of scrub typhus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 3;11(11):e0006062. doi: 10.1371/journal.pntd.0006062. eCollection 2017 Nov.
- Bonell A, Lubell Y, Newton P N, Crump J A, Paris D H. Estimating the burden of scrub typhus: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(9): e0005838. doi: 10.1371/journal.pntd.0005838. eCollection 2017 Sep.