

***Epidemiología* de las Rickettsiosis,
Una Revisión Narrativa.
Aportes para la Vigilancia Epidemiológica.
Medidas de presentación y factores asociados***

Daniel Alejandro Buitrago Medina
Héctor Eduardo Pachón Melo

Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública Héctor Abad Gómez
Sede Bogotá
Especialización en Epidemiología
2008

***Epidemiología* de las Rickettsiosis,
Una Revisión Narrativa.
Aportes para la Vigilancia Epidemiológica.***
**Medidas de Presentación y Factores Asociados*

Daniel Alejandro Buitrago Medina
Medico Veterinario
Héctor Eduardo Pachón Melo
Nutricionista Dietista
Candidatos a Especialistas en Epidemiología
III Cohorte

Trabajo de grado para optar al título de
Especialistas en Epidemiología

Asesora
Myriam Acero Aguilar
Especialista en Epidemiología

Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública Héctor Abad Gómez
Sede Bogotá
Especialización en Epidemiología
2008

Nota de Aceptación

Presidente

Jurado 1

Jurado 2

Jurado 3

Bogotá, Diciembre 10 de 2008

Dedicatoria

A mis padres quienes siempre han alentado la consecución de todas mis metas. A Claudia quien me ha apoyado siempre con todo su amor y paciencia. A todos aquellos que me han acompañado en el proceso de formación académica y personal.
Mis más sinceros agradecimientos

Daniel

Para mis dos monas, Jackeline y Laura Camila las adoraciones de mi vida, por acompañarme, ayudarme y evidenciar el esfuerzo realizado, dándome fuerzas para poder estar juntos más adelante. Para los que me ayudaron en cada momento a sacar adelante esta nueva meta, con todo mi cariño y más sincera gratitud.

Eduardo

Tabla de Contenido

	Pág.
Lista de Tablas	7
Lista de Figuras	8
Resumen	9
Introducción	10
Enfoque y Método	11
1. Planteamiento del Problema y Justificación	11
2. Objetivos	14
2.1 General	14
2.2 Específicos	14
3. Marco Teórico	15
3.1. Las Rickettsias	15
3.2. Vectores	17
3.2.1 Garrapatas	18
3.2.2 Piojos	19
3.2.3 Pulgas	20
3.3 Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas	21
3.3.1 Generalidades	21
3.3.2 Etiología	21
3.3.3 Epidemiología	21
3.3.4 Reservorios	22
3.3.5 Vectores	22
3.3.6 Trasmisión	23
3.3.7 Cuadro Clínico	23
3.3.8 Diagnostico	25
3.3.9 Tratamiento	26
3.3.10 Prevención	27
3.4 Tifus Epidémico	28
3.4.1 Generalidades	28
3.4.2 Etiología	28
3.4.3 Epidemiología	28
3.4.4 Reservorios	29
3.4.5 Vectores	29
3.4.6 Trasmisión	30
3.4.7 Cuadro Clínico	30

3.4.8	Diagnostico	31
3.4.9	Tratamiento	31
3.4.10	Prevención	32
3.5	Tifus Endémico o Murino	32
3.5.1	Etiología	32
3.5.2	Epidemiología	33
3.5.3	Reservorios	33
3.5.4	Vectores	33
3.5.5	Trasmisión	33
3.5.6	Cuadro Clínico	34
3.5.7	Diagnóstico	34
3.5.8	Tratamiento	34
3.5.9	Prevención	35
4	Metodología	35
4.1	Tipo de Estudio	35
4.2	Población Objetivo de la Revisión	36
4.3	Criterios de Búsqueda	36
4.4	Descriptorios de Búsqueda	37
4.5	Fuentes	39
4.6	Consideraciones Éticas	40
4.7	Estrategia de Captura de Artículos	40
4.8	Estrategia de Selección de Publicaciones	41
4.9	Plan de Análisis	42
5	Resultados	43
5.1	Resultados de la Búsqueda Bibliográfica	43
5.2	Descripción de los Artículos Seleccionados	48
5.3	Presentación de las Rickettsiosis de Estudio y Medidas de Frecuencia	49
5.4	Factores Asociados a la Enfermedad	52
5.4.1	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (<i>R. rickettsii</i>)	52
5.4.2	Tifus Epidémico (<i>Rickettsia prowazekii</i>)	58
5.4.3	Tifus Endémico (<i>Rickettsia typhi</i>)	61
5.5	Rickettsiosis en Colombia	66
6	Discusión de Resultados	71
7	Conclusiones	74
8	Recomendaciones para la Vigilancia Epidemiológica	76
	Agradecimientos	78
	Bibliografía	79
	Anexo	89

Lista de Tablas

	Págs.
Tabla 1. Características epidemiológicas de las Rickettsias de mayor interés clínico en nuestro medio	16
Tabla 2. Descriptores de la búsqueda	38
Tabla 3. Campo y combinaciones de búsqueda de las publicaciones	45
Tabla 4. Número de publicaciones de acuerdo a los términos de búsqueda y las combinaciones	46
Tabla 5. Tipos de publicaciones encontradas en la Revisión de literatura	48
Tabla 6. Prevalencia en humanos según tipo de Rickettsia	49
Tabla 7. Prevalencia en animales según tipo de Rickettsia	50
Tabla 8. Prevalencia de infección en vectores según tipo de Rickettsia	51
Tabla 9. Incidencia en humanos según tipo de Rickettsia	51
Tabla 10. Mortalidad en humanos de acuerdo al tipo de Rickettsia	52
Tabla 11. Factores comunes y no comunes asociados a las Rickettsiosis	64
Tabla 12. Vectores y reservorios por tipo de Rickettsia	65

Lista de Figuras

	Págs.
Figura 1. Vectores comunes <i>R. Rickettsii</i> en las Américas	23
Figura 2. Flujograma plan de análisis	43
Figura 3. Porcentaje de publicaciones por tipo de Rickettsia	49

Resumen

Epidemiología* de las Rickettsiosis, una Revisión Narrativa. Aportes para la Vigilancia Epidemiológica.* *Medidas de presentación y factores asociados*

Objetivo: Describir el estado del arte de la presentación y los factores asociados de las Rickettsiosis (*R. rickettsii*, *R. prowazekii* y *R. typhi*), durante 1998 a 2008.

Metodología: Revisión narrativa, se revisó principalmente literatura indexada relacionada con la epidemiología de las enfermedades rickettsiales (medidas epidemiológicas y factores asociados).

Resultados: la búsqueda bibliográfica capturó 208 artículos, de estos 79 (38%) fueron incluidos en el estudio. Se establecieron 3 tipos de resultados, medidas epidemiológicas de presentación, donde se documentó prevalencia en humanos, animales y vectores, e incidencia y mortalidad en humanos para cada una de las enfermedades de estudio. Factores asociados en donde se evidenció los posibles factores de riesgo, reservorios y vectores de las enfermedades y datos para Colombia donde se hace un breve resumen sobre los estudios y brotes de enfermedades rickettsiales en el país.

Conclusiones: El estudio confirmó que las enfermedades rickettsiales se distribuyen en el mundo y están asociadas a condiciones ambientales y sociales en cada país. También, que los factores asociados son susceptibles de ser intervenidos por programas de salud pública. En Colombia existe poca información al respecto y por ello se hace necesario formular un protocolo de vigilancia para enfermedad causada por *R. rickettsii* dada su presentación en el país.

Palabras Clave: Epidemiología, *Rickettsia*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia typhi*, Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, Tifus epidémico, Tifus endémico.

Abstract

Epidemiology* of rickettsioses, a narrative revision. Contributions to epidemiology surveillance.* *Epidemiologic criteria of presentation and associated factors*

Objective: To describe presentation's state of the art *and the associated factors of* Rickettsioses (*R. rickettsii*, *R. prowazekii* y *R. typhi*), from 1998 to 2008.

Methodology: Narrative revision, principally review of index literature relate with epidemiology of rickettsial diseases (epidemiologic criteria of presentation *and associated factors*).

Results: bibliographic searching captured 208 articles, 79 (38%) of them were included in the investigation. Three types of results were established, epidemiologic criteria of presentation, documented prevalence in humans, animals and vectors, also humans incidence and mortality rate for each one of diseases studied. Associated factors that exposed possible diseases risk factors, reservoirs and vectors. Also data for Colombia, a brief resume is kyed out about the studies and outbreaks of the rickettsial diseases in the country.

Conclusions: The investigation confirmed that rickettsial diseases are dispersed around the world and they're associated to environmental and social conditions inherent of each country. It was also that the associated factors are susceptible to be intervened by public health programs. In Colombia, there's few information about this topic, for this reason is necessary to formulate a surveillance protocol for disease caused by *R. rickettsii* considering it's presentation in the country.

Key Words: Epidemiology, *Rickettsia*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia typhi*, Rocky Mountain Spotted Fever, Typhus, epidemic louse borne, endemic flea borne.

Introducción

Las Rickettsiosis son enfermedades causadas por bacterias del género *Rickettsia*. Estas enfermedades constituyen un grave problema sanitario y de gran impacto a nivel mundial, ante la posibilidad de afectar amplios sectores de la población, la dificultad en el diagnóstico y los desenlaces fatales cuando no son intervenidas de forma temprana.

Estos patógenos son responsables de numerosos brotes alrededor del mundo causando serios cuadros clínicos y discapacidad en los afectados, además, no hay que olvidar que en épocas no tan lejanas han causado millones de muertes humanas, por ejemplo, el tifus afectó a 30 millones de personas en Rusia y Polonia entre 1915 y 1922, causando una cifra estimada de 3 millones de muertes.

Son enfermedades endémicas en diferentes partes del mundo, por ejemplo Estados Unidos, Brasil y otras regiones de Suramérica son endémicas para Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (*R. rickettsii*) y varias zonas de Europa, África y Suramérica presentan brotes de Tifus Epidémico (*R. prowazekii*) y Tifus endémico (*R. typhi*).

En Colombia las Rickettsiosis son importantes debido a su reciente reaparición en algunos casos insospechada y a la carencia de recopilación de la información existente en el área, esto último, punto clave para orientar acciones de salud pública a través de la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades.

Por tanto, se hace necesario la recopilación de la información con el fin de caracterizar estas enfermedades y sus intervenciones, a fin de fortalecer el desarrollo de la vigilancia en el país y la determinación de los vacíos de información que permitan realizar investigación en el área.

Esto se logra mediante una revisión, análisis y evaluación de la información existente en el tema, con base en las publicaciones indexadas internacionalmente.

Uno de los aportes de la presente investigación es describir parte de la epidemiología de las enfermedades, a fin de incluir estos aspectos en la vigilancia de las enfermedades rickettsiales en Colombia, a través de una amplia revisión y análisis de literatura.

Enfoque y Método

1. Planteamiento del Problema y Justificación

En el mundo las zoonosis representan una seria amenaza para la salud y el bienestar de las poblaciones, entre ellas las Rickettsiosis establecen uno de los grupos más importantes dada su multiplicidad de géneros y especies, y por ende la gran variedad de patologías relacionadas a las mismas (1).

Las *Rickettsias* son las bacterias más frecuentemente transmitidas por ectoparásitos y algunas de las especies son altamente patógenas para los humanos causando brotes severos con elevadas tasas de mortalidad, así mismo, las Rickettsiosis representan un reto para la salud pública y la salud pública veterinaria debido a la complejidad social asociada a las actividades cotidianas humanas, la dificultad del diagnóstico debido a la asociación con otras enfermedades febriles tipo dengue y malaria con quienes comparte la mayoría de los hallazgos clínicos, la concepción popular dominante de la enfermedades y la aparición en zonas de alta vulnerabilidad social (2).

Las Rickettsiosis se transmiten naturalmente entre los animales y el hombre, generalmente son transmitidas desde los hospederos reservorios animales al humano a través de la picadura de una variedad de artrópodos, entre los cuales se encuentran los piojos, las pulgas y las garrapatas. Cada uno de estos artrópodos, está asociado con una o varias enfermedades rickettsiales y son fundamentales para mantener ciclos zoonóticos dentro de la naturaleza, permitiendo el mantenimiento de la infecciones (1).

El impacto mundial de las enfermedades producidas por estos microorganismos especialmente *R. rickettsii* es considerable debido a su elevada prevalencia en numerosas áreas, la morbilidad y la mortalidad asociada a sus formas graves y no tratadas (1,3).

Para el área de las Américas y especialmente para Colombia son importantes las Rickettsiosis denominadas *Fiebres maculosas* dentro de las que se encuentra la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas causada por *Rickettsia rickettsii* (única *Rickettsia* de este grupo confirmada hasta el momento) y los Tifus epidémico y endémico (1).

Estas enfermedades no se diagnostican fácilmente, no sólo por la imposibilidad de acceso de los laboratorios de diagnóstico locales, a tecnologías adecuadas para el análisis, como por ejemplo, pruebas de IFA (Inmunofluorescencia indirecta), PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) o cultivos específicos, entre otras, sino, también, por la ausencia de la sospecha clínica o la falta de conocimiento de algunos de los profesionales de la salud y la consecuente formulación de un tratamiento empírico fuera del contexto médico (1).

Debido a que la principal causa de mortalidad en pacientes con Rickettsiosis es la demora en el tratamiento antibiótico adecuado, el diagnóstico presuntivo, apoyado en claves clínicas y epidemiológicas, y el tratamiento precoz son esenciales (1,2).

Una breve revisión bibliográfica actual revela una curiosa ausencia de publicaciones no solo en América (1) sino especialmente en Colombia, donde de acuerdo a las reuniones de expertos en Rickettsiosis en América Latina de 2004 "nada se sabe ni se ha publicado acerca de Rickettsiosis en Colombia desde 1937, cuando Luis Patiño Camargo publicó el informe de una epidemia causada por *Rickettsia rickettsii* y llamada desde entonces como Fiebre de Tobia" esto, a pesar de la evidencia clínica y epidemiológica de la presentación de casos en diferentes zonas del país (4).

La bibliografía actual sobre Rickettsiosis en Colombia esta circunscrita a aproximadamente 10 publicaciones de las cuales 5 o 6 corresponden a literatura indexada internacionalmente. Así mismo, en la actualidad la vigilancia epidemiológica de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en Colombia se realiza a través de un protocolo del Instituto Nacional de Salud, el cual cubre una amplia gama de entidades febriles como Leptospirosis, dengue, fiebre amarilla y Rickettsiosis entre otros.

En Colombia, se tiene conocimiento de un reporte Tifus endémico en ratones en Caldas, departamento que reporta la mayor cantidad de casos de tifus murino (1). Igualmente, en 2006 un estudio en municipios de Caldas, se determinó por IFA frente a *Rickettsia typhi* un

26% de pruebas positivas, en donde menos del 10% verdaderamente tenían Tifus Murino (confirmación a través de sueros pareados).

De otro lado, se han realizado algunos estudios en Rickettsiosis como el de prevalencia de anticuerpos contra *R. rickettsii* en Villeta, Cundinamarca y otros como el del programa Vigilancia de Síndromes Febriles por Vectores en los años 2000 a 2004. Igualmente, se han reportado algunos brotes de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas como los de Necoclí (2006) y Turbo (2008) en Antioquia y el de los Córdoba (2007) en el departamento de Córdoba.

De este modo, se hace necesario y muy particularmente en nuestro medio, caracterizar desde la epidemiología los factores asociados a la presentación de la enfermedad y las medidas epidemiológicas en este grupo de enfermedades, a fin de orientar las acciones presentes y futuras en el campo de la vigilancia y control de las mismas, con el objeto de mejorar las intervenciones e impedir la presentación de nuevos casos fatales en Colombia.

2. Objetivos

2.1 General

Describir el estado del arte de la presentación y los factores asociados de las *Rickettsias* (*R. rickettsii*, *R. prowazekii* y *R. typhi*), durante el periodo 1998 a 2008, mediante la revisión de la literatura indexada.

2.2 Específicos

- Describir las medidas epidemiológicas de presentación de las enfermedades rickettsiales (*Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia prowazekii* y *Rickettsia typhi*).
- Describir los factores asociados a las enfermedades rickettsiales (*Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia prowazekii* y *Rickettsia typhi*).
- Aportar elementos técnicos que permitan orientar acciones encaminadas a la vigilancia epidemiológica de las enfermedades Rickettsiales en Colombia.

3 Marco Teórico

3.1 Las Rickettsias

El género *Rickettsia* pertenece a la familia *Rickettsiaceae* (también incluye *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*), dentro del orden de los *Rickettsiales* (5), está constituido por diferentes especies de bacterias gram negativas y todas tienen en común la necesidad de ser parásitos intracelulares obligados debido a su corta viabilidad fuera de sus reservorios y vectores (3).

Las Rickettsias son bacterias intracelulares obligadas transmitidas por artrópodos que infectan, principalmente, las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Estas bacterias tienen una distribución global (6, 7) y causan enfermedades agudas con compromiso sistémico que pueden ser letales si no reciben tratamiento antibiótico adecuado y oportuno.

Tienen como características biológicas una gran estabilidad en el ambiente, pequeño tamaño, transmisión a través de aerosoles, persistencia en los hospederos infectados, baja dosis de infección y una alta asociación con morbilidad y mortalidad, estas características las hacen deseables especialmente *R. prowazekii* como armas para bioterrorismo (7).

Causan enfermedades de severidad variable en humanos y son un buen ejemplo de enfermedades que no son apreciadas excepto para los que las padecen y aun en muchos de los casos nunca son diagnosticados (3).

La clasificación más utilizada es la que las divide en dos grupos, Tifus y Fiebres Manchadas (3), de acuerdo con sus características biológicas e inmunológicas (2). En la tabla 1 se mencionan algunas de las características epidemiológicas de las Rickettsias pertenecientes a estos dos grupos.

Tabla 1. Características epidemiológicas de las Rickettsias de mayor interés clínico en nuestro medio.

Agente Causal	Entidad Clínica	Vector	Hospedador	Distribución Geográfica	Escara	Exantema
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Fiebre de las rocosas	Garrapatas	Roedores y perro	América	No	Maculopapuloso afectando palmas y plantas
<i>Rickettsia typhi</i>	Tifus murino	Pulga de rata	Rata	Universal	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifus epidémico	Piojo	Ser Humano	África, Suramérica	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas

Tomado y adaptado de: Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Rickettsioses. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23(3):163-72

Su ciclo vital se mantiene al infectar distintas especies de hospedadores (en general mamíferos) y vectores en donde desarrollan focos de endemidad y brotes esporádicos o estacionales (7). Algunas especies de *Rickettsia* se ven involucradas en ciclos estables de mantenimiento a través de la infección transovárica en sus artrópodos hospederos (8). La transmisión horizontal es fundamental para el mantenimiento de estas especies, y explica la baja frecuencia de presentación en la naturaleza (Menos del 1%) (8).

Las Rickettsias, al contactar con las células endoteliales, inducen su propia fagocitosis y, una vez dentro del citosol, escapan del fagosoma y proliferan por fisión binaria simple, siendo finalmente expulsadas por exocitosis para seguir infectando células contiguas (3).

El deterioro a las células endoteliales causado por las Rickettsias se ve reflejado en las características clínicas, por ejemplo, en los pulmones y el cerebro causan las manifestaciones más graves de la Rickettsiosis: edema pulmonar no cardiogénico, neumonía intersticial, cambios neurológicos focales, convulsiones y coma (2).

Otras manifestaciones graves incluyen falla renal aguda, fenómenos hemorrágicos, edema periférico e hipotensión hipovolémica debido a la pérdida de fluidos intravasculares (2).

Los seres humanos son huéspedes fortuitos y no contribuyen a la propagación de la bacteria, a excepción del tifus epidémico transmitido por piojos (3), en el que el hombre es el reservorio principal y el piojo el

vector de la infección a otros seres humanos. Pulgas, piojos, garrapatas y ácaros son los vehículos para la diseminación del agente etiológico en las diferentes especies a la cuales parasitan (1).

Las enfermedades rickettsiales están tradicionalmente asociadas a pobreza, hacinamiento, malas condiciones higiénicas y guerras, por lo tanto, no han sido erradicadas todavía en ningún lugar del mundo y aun más grave de las que existen focos endémicos y epidémicos a lo largo de todo el mundo, especialmente en aquellos países que han sido empobrecidos económicamente (5).

En Latinoamérica, además de las infecciones causadas *R. rickettsii*, *R. typhi* y *R. prowazekii*, existen evidencias de infecciones por otras especies de Rickettsias, en humanos y vectores. En Uruguay, se reportaron los primeros casos de Rickettsiosis humana en 1990, atribuidos a *R. conorii* por estudios serológicos; sin embargo, recientes estudios moleculares han demostrado que la especie presente en ese país, corresponde a *R. parkeri*, encontrada en garrapatas *Amblyomma triste* (9).

Así mismo, en Perú, el tifus exantemático es endémico en zonas como el Cuzco (10), recientemente se ha comunicado la existencia de infecciones en humanos por Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas (11, 12). También, se ha reportado el hallazgo de *R. felis* en pulgas del gato en Brasil y Perú (13, 14), agente que, recientemente, se ha encontrado en *Rhipicephalus sanguineus*.

Finalmente, se ha comunicado el hallazgo de *R. massiliae* en *Rh. sanguineus* en la ciudad de Buenos Aires, Argentina (15) y en Colombia un estudio denominado "Seroprevalencia de *Rickettsia rickettsii* en una población sana en Villeta, Cundinamarca" demostró que "La tasa de seroprevalencia de *R. rickettsii* fue de 40,2% (149/371 muestras, CI 95%: 35,6-45,6)" lo que pone en evidencia la persistencia de la etiología a pesar de que no sea diagnosticada (16).

3.2 Vectores

El papel más importante que asumen los artrópodos en la vida del hombre es como agentes transmisores de bacterias, virus, protozoos y helmintos, muchos de los cuales han sido y son problemas de primer orden como productores de enfermedad y muerte (1). En este último

grupo su importancia es fundamental, dado que en su ausencia no se transmiten determinadas enfermedades (17). Basta con mencionar los estragos que han producido a la humanidad las epidemias de Peste (*Yersinia pestis*), Tifus (*Rickettsia prowazekii*), Fiebre amarilla (YF virus), Encefalitis por virus ARBO y Paludismo (*Plasmodium sp.*) entre otros (1).

La ecología de los vectores artrópodos es el factor determinante en la prevalencia de la enfermedad por Rickettsias (18), debido a que, varias de las especies de artrópodos son los vectores específicos para agentes rickettsiales que causan enfermedades en humanos y animales (8).

A su vez, la incidencia de la Rickettsiosis ha venido aumentando en los últimos años y se considera que las causas del aumento parecen estar relacionadas con aumento de los vectores y el mayor acercamiento del hombre a los mismos. También se ha comunicado un aumento de la fiebre de las Montañas Rocosas en Estados Unidos y en otras regiones de América Latina (1).

De otro lado uno un factor que puede incidir sobre la aparición de nuevos focos es la superinfección natural en algunas especies de garrapatas como *Dermacentor variabilis* en la que se puede presentar infección con varias especies de *Rickettsia* como *R. bellii*, *R. montanensis* y *R. rickettsii*, esto a pesar de que es aceptado mundialmente que la infección inicial de un artrópodo por una especie de *Rickettsia* previene de la adquisición y la transmisión de una forma secundaria de *Rickettsia* (8).

Patógenos como *R. rickettsii*, *Ehrlichia chaafensis* y *Anaplasma phagocytophilum* son mantenidos en ciclos naturales involucrando mamíferos silvestres o garrapatas duras (Ixodidas). La epidemiología de estas enfermedades es un fiel reflejo de la distribución geográfica, las actividades estacionales de los vectores y los reservorios y de los comportamientos humanos que permiten que los sujetos se pongan en riesgo para una ataque de las garrapatas y su por consiguiente una infección (19).

3.2.1 Garrapatas

Las garrapatas son ácaros relativamente grandes, con 8 pares de patas en estado adulto y 6 en fases inmaduras. Con raras excepciones, todas

las especies son parásitas de vertebrados terrestres y en todos los estadios posteriores al huevo se alimentan de sangre (17).

Existen dos familias con especial interés en la Medicina humana: Ixodidae y Argasidae. En la familia Ixodidae (también denominadas "garrapatas duras" por tener un escudo dorsal) los géneros de mayor interés médico son: *Ixodes* con más de 200 especies, *Haemophysalis* con 155 especies, *Boophilus*, *Rhipicephalus* con 70 especies, *Dermacentor* con 30 especies, *Hyalomma* con 29 especies y *Amblyomma*, con 102 especies. Las ninfas necesitan ingerir sangre y suelen ascender por la vegetación para esperar allí el paso de un huésped adecuado, cuya presencia detectan por el olor (17). Las garrapatas pertenecientes a la familia Ixodidae particularmente los géneros *Dermacentor*, *Rhipicephalus* e *Ixodes*, son parásitos frecuentes de los humanos (20).

Algunas garrapatas pueden tener un solo hospedador, pero algunos *Rhipicephalus* requieren dos o tres para completar su ciclo. La picadura no es dolorosa. La mayoría son parásitos de animales silvestres. Pueden ser vectores de enfermedades, en cuyo caso hay transmisión transovárica del patógeno y son de distribución mundial (17).

3.2.2 Piojos

Aunque existen más de 300 especies de piojos solo existen 3 que afectan a los seres humanos, *Pediculus humanus capitis* (piojo de la cabeza), *Pediculus humanus humanus* (piojo del cuerpo) y *Phthirus pubis* (Piojo del pubis) (17).

Los piojos han sido reconocidos por mucho tiempo como parásitos humanos, aunque en general son altamente prevalentes en zonas rurales; en las comunidades de las zonas altas de los países del Ecuador, están asumiendo un papel importante, igualmente, en los países desarrollados especialmente en las personas sin hogar o que están económicamente desfavorecidas (20).

Los piojos son insectos ectoparásitos hematófagos permanentes que tienen sus piezas bucales adaptadas para perforar la piel y chupar sangre. Los piojos parásitos están adscritos a los órdenes *Mallophaga* y *Anoplura* que solo se encuentran en mamíferos (17).

El *Pediculus humanus* se encuentra en la cabeza o en otras regiones cubiertas de vello. Está diferenciado en dos subespecies (quizá "especies en estado naciente"): *P. humanus humanus* que vive únicamente sobre el cuerpo y vestidos en contacto con el cuerpo y *P. humanus capitis* que parasita el cuero cabelludo.

El piojo del cuerpo, *Pediculus humanus humanus*, es chupador de sangre estricto y es el vector natural de *R. prowazekii*, el agente del tifus epidémico (21).

El contacto cuerpo a cuerpo está altamente asociado con la transmisión del piojo, por esta razón la infestación ocurre más frecuentemente en ambientes de hacinamiento como albergues, campamentos de refugiados y cárceles, especialmente cuando las condiciones de higiene no son las adecuadas. El piojo es altamente específico de hospedero, vive en la ropa y se alimentan específicamente del humano varias veces al día (20).

Tienen tendencia a abandonar al huésped en caso de fiebre alta o de hipotermia, lo que contribuye a potenciar su papel como vectores de enfermedades (20).

El piojo del cuerpo también puede transmitir otras enfermedades como La Fiebre de las trincheras y la Fiebre recurrente epidémica. Su distribución es mundial, especialmente en épocas de guerras y hacinamientos. Los factores más importantes para su difusión son la falta de higiene y el uso, en común, de ropas, cepillos, peines contaminados entre otros (20).

3.2.3 Pulgas

Son ectoparásitos hematófagos temporales de distribución prácticamente mundial que parasitan mamíferos y aves y que pasan gran parte de su vida sobre el huésped (20).

Como otros ectoparásitos han disminuido la sensación de su picadura, a fin de que el huésped no note su presencia. Se estima que existen 1790 especies, de las cuales el 93% parasitan mamíferos y sólo el 7% aves. Se agrupan en 15 ó 17 familias (de acuerdo a algunos autores) y su clasificación es muy compleja (20).

Pueden parasitar varias especies, lo que aumenta su importancia médica ya que pueden ser transmisores de enfermedades desde los animales (especialmente ratas) al hombre (20).

Las pulgas son generalizadas, pero no están adaptadas a un huésped específico y solo ocasionalmente pican a los humanos. Las pulgas que parasitan más frecuentemente a los seres humanos son la del gato, la rata y la del hombre, *Ctenocephalides felis*, *Xenopsylla cheopis* y *Pulex irritans*, respectivamente (20). También es frecuente la picadura al hombre por pulgas típicas de otros animales, por ej., la pulga del perro *Ctenocephalides canis* y la de las aves *Ceratophyllus gallinae*.

Las pulgas transmiten plaga, tifus murino, Rickettsiosis exantemática transmitida por pulgas y posiblemente la Enfermedad del Arañazo del gato por *Bartonella henselae* (20).

3.3 Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas

3.3.1 Generalidades

Las especies más patógenas de *Rickettsia* son transmitidas por garrapatas y se encuentran dentro del grupo de las denominadas "Fiebres Manchadas" (22). Es conocida también como Fiebre petequial, Tifus maculoso, Tifus de Sao Paulo, Fiebre Manchada (en Méjico), Fiebre petequial (Colombia) y Fiebre maculosa (Brasil).

3.3.2 Etiología

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas es causada por *Rickettsia rickettsii*, una bacteria cocobacilo gram negativa intracelular obligada (23, 24), y es la mayor Fiebre Manchada rickettsial del hemisferio occidental (21). El patógeno fue descrito por Wolbach en 1919 (22).

3.3.3 Epidemiología

Es endémica en el hemisferio occidental. Se distribuye geográficamente en toda América del Norte (Canadá, EEUU, Méjico), Centroamérica (Costa Rica, Panamá) y parte de América del Sur (Colombia, Brasil).

En Méjico y EEUU es más frecuente a final de primavera (22). En Brasil, la BSF (Fiebre Maculosa Brasileira, por sus siglas en ingles) ha presentado un aumento en su incidencia, especialmente en el estado de Sao Paulo como resultado de la destrucción y la deforestación causada por la actividad humana (25).

La incidencia de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas tiene variabilidad estacional, la cual va de la mano con la actividad de sus vectores, las garrapatas (6) y ocurre más comúnmente en niños de 5 a 9 años de edad (24).

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas sigue siendo la más letal enfermedad transmitida por artrópodos en Norte América (6), su fatalidad puede ser tan alta como 30% en pacientes no tratados e incluso con tratamiento, las proporciones de hospitalización son cercanas al 72% (26).

3.3.4 Reservorios

Se presenta como una zoonosis con ciclo natural entre pequeños roedores y garrapatas. Estas últimas mantienen también el ciclo, dado que, el patógeno es mantenido en la naturaleza, a través de varias generaciones, mediante el paso transovárico (27) (de una hembra infectada a su progenies) y del paso transestadial (a través de los diferentes estados de desarrollo). Algunos animales silvestres y domésticos pueden servir como reservorios secundarios u hospederos de amplificación (28).

3.3.5 Vectores

Los vectores transmisores son las garrapatas "duras" dentro de los cuales están, *Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*, *Amblyomma americanum*, *A. cajennense* y *Rhipicephalus sanguineus*.

En Estados Unidos, *R. rickettsii* es predominantemente transmitida por la "garrapata americana del perro" *Dermacentor variabilis* y la "garrapata de la madera de las montañas rocosas" *D. andersoni* y más recientemente (2005) fue involucrada la "garrapata parda del perro" *Rhipicephalus sanguineus* importante en México (Bustamante y Varela, 1947) y en algunas partes de Arizona. La garrapata *Amblyomma cajennense* es el vector más común de Fiebre manchada de las

Montañas Rocosas en Sur y Centro América y su actividad se ha extendido a los Estados Unidos en Texas (19,29).

En Brasil, otra de las especies involucradas como vectores de *R. rickettsii* para los humanos son *A. aureolatum* en Sao Paulo (29).



Figura 1. Vectores comunes *R. Rickettsii* en las Américas

3.3.6 Trasmisión

La *R. rickettsii* es principalmente transmitida a humanos por garrapatas infectadas, además puede ser transmitida por aerosoles y transfusión sanguínea (21). La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas ocurre cuando *R. rickettsii* presente en las glándulas salivares de una garrapata vector, es inoculada dentro de la dermis, de donde se distribuye y coloniza el citoplasma de las células endoteliales de los vasos pequeños y medianos generando vasculitis, hipoperfusión y daño orgánico (23,27).

Posterior a esto se genera, permeabilidad vascular que es muy peligrosa cuando afecta órganos como los pulmones y el cerebro (27).

3.3.7 Cuadro Clínico

El cuadro clínico es de intensidad muy variable, con cuadros subfebriles y subclínicos. El periodo de incubación generalmente tarda de 1 a 14 días (6), habitualmente 7. Cuanto más grave sea el caso, mucho más corto es el periodo de incubación. Puede generarse una mancha negra inicial, estado febril o clara hipertermia; los signos comunes de infección incluyen fiebre, dolor de cabeza, náusea, mialgia, vomito y anorexia. Sin embargo estos hallazgos son difíciles de diferenciar de algunos que se

presentan en las infecciones virales (6). La hipertermia puede persistir durante 2 semanas.

La mayoría de los pacientes no presentan la clásica triada que corresponde a fiebre, exantema e historia de picadura de garrapata en su primera vista al médico. A menudo el exantema aparece días después del inicio de la fiebre y puede volverse petequial (26).

La enfermedad clínica inicia con la picadura de una garrapata infectada y es caracterizada por fiebre, erupción y posibles complicaciones incluyendo encefalitis, desordenes respiratorios y coagulopatias. La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas puede causar una severidad similar o enfermedad fatal en perros (30).

El exantema característico que aparece al 4^o día, se inicia en muñecas y tobillo, se extiende a todo el cuerpo y tiende a desaparecer a medida que baja la fiebre, pero que puede dejar manchas pigmentadas durante semanas, al principio de máculas rosas, que palidecen por presión y que en dos o tres días se tornan rojo oscuro o violáceas, estas lesiones maculo - papulares posteriormente se convierten en lesiones petequiales. En cuadros más avanzados suele presentarse pulso débil, hipotensión y obnubilación. También hepatomegalia y sordera transitoria. Uno de los hallazgos característicos en el hemograma es plaquetas bajas. Y tiene un periodo de convalecencia prolongada (27).

Una infección diseminada puede producir edema, hipotensión, edema pulmonar, necrosis tubular aguda y meningoencefalitis. La falla renal aguda es un factor de riesgo para desenlaces fatales (6).

5 al 10% de los adultos y niños que son infectados morirán y muchos más requieren cuidados intensivos y tienen secuelas como amputación, sordera o trastornos del aprendizaje a pesar de la viabilidad de un simple y muy efectivo tratamiento (27).

En perros comúnmente se presenta poli artritis cuyo mecanismo en las enfermedades transmitidas por garrapatas corresponde a la deposición de inmunocomplejos y que en algunos casos como en *Borreliosis* está asociada con sinovitis como infección primaria (31).

3.3.8 Diagnóstico

El diagnóstico es difícil dado que no se presentan manifestaciones específicas para la enfermedad (27)

Se basa en claves clínicas, es decir, por la identificación de los signos y síntomas. Los criterios de diagnóstico para confirmar la infección incluyen la presencia de enfermedad clínicamente compatible más al menos uno de los siguientes síntomas:

- Evidencia serológica con un cambio significativo (aumento de cuatro veces más) en los anticuerpos reactivos a *R. rickettsii* entre sueros pareados, obtenidos por una prueba estandarizada conducida por un laboratorio comercial, estatal o de referencia.
- Demostración de antígeno de *R. rickettsii* por prueba inmunohistoquímica en una muestra clínica como una biopsia de piel u otro tejido.
- Detección de DNA de *R. rickettsii* a través de un PCR en una muestra como sangre o tejido.
- Aislamiento de *R. rickettsii* de una muestra clínica en un cultivo celular.

Casos probables se consideran enfermedades compatibles clínicamente y evidencia serológica de anticuerpos reactivos para *R. rickettsii* en una sola muestra con un título considerado indicativo de una infección actual o pasada (los títulos de corte son considerados por cada uno de los laboratorios). Para el CDC títulos de IFA para IgG mayores a 64 (19) son considerados como evidencia de infección actual o pasada (26).

Los anticuerpos para *R. rickettsii* no son detectables antes de 7 a 10 días después del inicio de la enfermedad por eso las pruebas serológicas tienen limitado valor diagnóstico. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de una infección (33).

Debido a que no existen pruebas de laboratorio para confirmación rápida de la infección por *R. rickettsii*, los clínicos debe considerar iniciar una terapia empírica en pacientes una presentación clínica compatible (por ejemplo usualmente fiebre con desarrollo posterior de un exantema petequial o macular) y circunstancias epidemiológicas (actividades recreacionales o actividades ocupacionales durante el verano y la primavera puede exponer a las personas a las garrapatas) para reducir

al morbilidad y la mortalidad resultante del retraso en el diagnóstico (26).

Elston, reporta que debido a los retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento, las ocurren muertes en el 53% de los casos. Desafortunadamente, algunos clínicos (23% en el estudio) todavía consideran el desarrollo de un exantema antes de prescribir antibióticos una estrategia de tratamiento aceptable (6).

3.3.9 Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse rápidamente con tetraciclinas o Cloramfenicol dado que el agente es sensible a estos y permiten la reacción inmune del organismo. En áreas endémicas el tratamiento con tetraciclinas debe ser considerado cuando exista fiebre y dolor de cabeza sin tener en cuenta la presencia de exantema o la historia de picadura de garrapata (6).

El tratamiento con antibióticos puede alterar el curso de la enfermedad rickettsial y resultar en presentaciones inusuales. Las sulfonamidas pueden empeorar el curso de las enfermedades rickettsiales y puede resultar en muerte o en morbilidad severa (6).

Los síntomas se resuelven rápidamente cuando se inicia un tratamiento temprano y la mortalidad se reduce significativamente a un 20 o 5%. Los medicamento de elección son Doxiciclina 100 a 200mg cada 12 horas y 2.2 mg/kg dos veces al día para los niños con peso menor a 45 kg o Cloramfenicol 50 a 75 mg/kg por día, dividido en dos dosis o 500 mg cada 6 horas. Ambos medicamentos son rickettsiostáticos (28,34).

Las dosis recomendadas se deben administrar por 5 a 7 días por vía oral o intravenosa. La doxicilina es el medicamento de elección en niños, aunque las fluoroquinolonas pueden ser una alternativa. La ruta intravenosa puede ser usada si el paciente no puede tomar medicación oral particularmente en aquellos, que presentan signos vitales inestables y síntomas neurológicos. Levofloxacin oral o intravenosa 500 mg cada 24 horas pueden ser usada con éxito y puede ser considerada si las otras terapias son rechazadas. Los antibacteriales pueden ser administrados por dos semanas. Se debe continuar hasta 2 a 3 días después de que la fiebre desaparezca (28,33).

Dado que los casos fatales de Fiebre de las Montañas Rocosas están asociados con retardo en el inicio de tratamiento la decisión de iniciar tratamiento no debe esperar a la confirmación del diagnóstico por el laboratorio. El Cloramfenicol es recomendado para la terapia de Fiebre de las montañas Rocosas en mujeres embarazadas, a pesar del riesgo del riesgo del síndrome del bebe gris. La terapia con Doxiciclina es considerada como la mejor terapia para el tratamiento en adultos y en niños y es más exitoso cuando se inicia dentro de los primeros cinco días de la enfermedad (33).

La profilaxis con antibióticos o terapias incompletas podría alterar las manifestaciones de la enfermedad, por ejemplo una sola dosis de tetraciclina administrada tempranamente en el curso de la incubación de la enfermedad podría retrasar el inicio de los síntomas clínicos, pero no prevenir la enfermedad (6).

3.3.10 Prevención

Las medidas de prevención están encaminadas a impedir la acción del vector sobre el huésped en este caso el ser humano, se recomienda evitar el contacto con garrapatas teniendo en cuenta los sitios de mayor probabilidad de permanencia y zonas infestadas (28), como los matorrales y los pastos altos donde normalmente se encuentran animales. También se hace necesario el uso de repelentes, especialmente cuando se encuentran en zona endémica (N-N-butylacetanilina).

El uso de insecticidas en la ropa, uso de ropas claras, largas y zapatos que no permitan la infestación, examen corporal diario a fin de remover las garrapatas que hayan podido adherir durante el día. Restringir las actividades recreativas en zonas endémicas en las épocas de aumento de la actividad de los vectores (28).

En resumen las medidas más efectivas para reducir el riesgo de infección (particularmente en niños) son:

1. Limitar la exposición a las garrapatas durante los periodos de de mayor actividad (Ej. abril – septiembre).
2. Inspeccionar minuciosamente la cabeza, cuerpo y ropa en busca de garrapatas, después de realizar actividades en zonas boscosas, zonas verdes, en especial senderos y caminos.
3. Retirar las garrapatas adheridas, mediante el uso de unas pinzas cerca de la piel y con presión constante.

3.4 Tifus Epidémico

3.4.1 Generalidades

El nombre tifus es derivado del griego "tuphos" refiriéndose al delirio comúnmente visto en los individuos que lo presentaban (5).

El tifus epidémico es conocido comúnmente como tifus transmitido por piojos, tifus exantemático, tifus histórico, tifus clásico, enfermedad del piojo rojo y fiebre de las cárceles, es históricamente sospechoso de ser el responsable de muertes masivas posteriores a las guerras, hambrunas y migraciones (5).

3.4.2 Etiología

Causado por *Rickettsia prowazekii*, el tifus epidémico ha producido más muertes a lo largo de la historia que todas las guerras (3) y junto con *R. rickettsii* es una de las más virulentas Rickettsias (21).

3.4.3 Epidemiología

Reemergió durante la primera guerra mundial. Durante la segunda guerra mundial la enfermedad se presentó en el Norte de África, el sur de Italia, zona este y centro de Europa, en donde se presentaron epidemias en los campos de concentración (5).

Numerosos brotes han sido descritos en el pasado y actualmente, por ejemplo, en África central. También casos esporádicos continúan ocurriendo y son reportados en algunos países como Perú y algunas zonas del Norte de África, pero también, en algunos países industrializados como Rusia y los Estados Unidos, donde las infecciones han sido documentadas en personas que han tenido contacto con ardillas voladoras (34).

Recientemente se han presentado algunos brotes en campos de refugiados en Burundi en los cuales se observan miles de casos en humanos con mortalidad asociada de más del 10%, esto es un recordatorio que enfermedades como estas pueden reemerger como un resultado de situaciones catastróficas de las condiciones sociales (7,20).

La mortalidad varía desde 2 hasta 40% en los casos no tratados (20,35). Frecuentemente las epidemias de Tifus epidémico están

asociadas con condiciones de guerra, hambre, campamentos de refugiados, heladas, pobreza o decaídas en las intervenciones de salud pública, ya que estas condiciones permiten la proliferación de *Pediculus humanus humanus* el piojo del cuerpo quien es el vector de *R. prowazekii* (20,34).

Su incidencia es alta durante los meses fríos, además su forma recrudesciente y atenuada puede ocurrir hasta 40 años después de la infección aguda y sirve como fuente de futuros brotes (36).

Una de las preocupaciones actuales de la salud pública está dada por el uso del tifus como arma biológica, condición asociada a la estabilidad en heces deshidratadas del piojo y la adquisición de la infección por la inhalación de aerosoles (5,3), adicionalmente el tifus actualmente es considerado como un potencial agente bioterrorista categoría B (5).

3.4.4 Reservorios

El único reservorio de *R. prowazekii*, salvo en el este de Estados Unidos donde se ha descubierto que una especie de ardilla voladora puede albergar durante largos períodos la *Rickettsia* en un ciclo salvaje, es el ser humano (3). Sin embargo, en 1950 se reportaron anticuerpos específicos en algunos animales domésticos y silvestres sugiriendo que el humano puede no ser el único reservorio. La presencia de anticuerpos específicos fue reportada en Ganado en 1965 México, burros sur americanos en 1967, animales domésticos y salvajes de Francia en 1968.

Más recientemente, las ardillas voladoras del este *Glaucomys volans volans* han sido confirmadas como reservorios de *R. prowazekii* en los Estados Unidos (34).

3.4.5 Vectores

El papel de piojo del cuerpo *Pediculus humanus corporis* en la transmisión fue observado en 1909 por Charles Nicolle. Es un parasito estrictamente hematófago (5) que normalmente vive en las ropas de su hospedero. Son sensibles a la deshidratación rápida por eso deben hidratarse consumiendo sangre (20).

3.4.6 *Trasmisión*

La transmisión del piojo en el humano ocurre únicamente cuando ocurre contacto físico entre los hospederos. El piojo es extremadamente específico del huésped, la poca movilidad del insecto limita la transferencia a diferentes hospederos (5).

La transmisión de *R. prowazekii* no ocurre directamente por la picadura, pero sí por la contaminación del sitio de la picadura, conjuntiva y otras membranas mucosas (5); los piojos infectados secretan Rickettsias en las heces, y frecuentemente, defecan en el momento de alimentarse. Las personas se infectan al frotar las heces o triturar el piojo sobre el sitio de la picadura o sobre otras abrasiones superficiales. Se han presentado algunas infecciones por la inhalación de heces secas y pulverizadas de piojos infectantes (37).

3.4.7 *Cuadro Clínico*

Es una enfermedad de inicio súbito con un cuadro similar al de la influenza, caracterizado por escalofríos, fiebre y cefalalgia, presentando después de 5 a 9 días una erupción maculo - papular en el tronco, que se expande a la periferia y puede continuar durante la segunda y tercera semana. Con la erupción pueden aparecer signos de severidad como meningoencefalitis, incluyendo delirio y coma. En los casos sin tratamiento la muerte ocurre por un colapso vascular periférico o por neumonía bacteriana, su complicación más frecuente (37). El periodo de incubación es usualmente de 10 a 14 días con un promedio de 12 días.

Una forma recurrente de tifus epidémico es la enfermedad de Brill-Zinsser, raramente fatal, y cuyos signos y síntomas son similares, pero de menor severidad y duración. Este, es un elemento más para la complejidad de la infección por *R. prowazekii*, ya que bajo condiciones de estrés o depleción del sistema inmune la infección puede ser reactivada años o décadas después de la infección primaria (5, 37).

La enfermedad de Brill - Zinsser aparece como casos esporádicos algunos años después de la infección primaria y no está relacionada con la infestación por piojos. Brill - Zinsser generalmente es de corta duración con manifestaciones similares pero más benignas, aunque puede ser fatal en algunos casos (5).

3.4.8 Diagnóstico

El diagnóstico de tifus epidémico se puede sospechar, en un brote severo de fiebre inexplicada, en ambientes poco higiénicos, durante guerras civiles y colapsos sociales, en cárceles y países pobres y fríos. El diagnóstico microbiológico es basado principalmente en serología. En el pasado la prueba de reacción de aglutinación de Weil – Felix era la prueba estándar para el diagnóstico serológico de tifus epidémico, aunque los pacientes con enfermedad de Brill – Zinsser usualmente no aglutinan en esta prueba. Además esta es una prueba de baja sensibilidad con alta probabilidad de presentar reacciones cruzadas. Las pruebas más sensibles son la microaglutinación en placa y la inmunofluorescencia indirecta, la cual es el método de referencia (5).

El cultivo es usado ahora para aislar *Rickettsia prowazekii* de muestras clínicas (sangre o biopsia de piel) por el uso de 1929 monocapa de fibroblastos, y la identificación de *Rickettsias* aisladas se puede realizar a través de examen microscópico. Las pruebas moleculares también se pueden usar especialmente PCR para detectar *Rickettsia* en sangre y piojos (5).

La presencia de anticuerpos IgM en humanos que han sido infectados con *Rickettsia prowazekii* (cualquiera que sea la fuente de infección piojos o ardillas voladoras) es indicativo de una infección reciente y excluye forma recrudescente (Brill – Zinsser). Los pacientes con enfermedad de Brill – Zinsser tienen incremento en los anticuerpos IgG contra *Rickettsia prowazekii*, pero no tienen anticuerpos específicos IgM (5).

3.4.9 Tratamiento

La intervención terapéutica actual está enfocada en la inhibición de la síntesis de las proteínas rickettsiales y el crecimiento de la bacteria, a través de tetraciclinas y Cloramfenicol. La terapia antibiótica temprana se puede prescribir en algún caso sospechoso de fiebre de origen desconocido, incluyendo niños, aún antes de la confirmación del diagnóstico. La terapia por 5 días mínimo y 2 a 4 días después de la desaparición de los síntomas es la recomendación para prevenir las reapariciones. En pacientes con hipersensibilidad a las tetraciclinas se puede usar el Cloramfenicol como alternativa (5, 37).

3.4.10 Prevención

La prevención de la enfermedad está enfocada en la prevención a la infestación por piojos. En brotes de tifus epidémico esta es la medida de control más importante. El despiojado consiste en remover y destruir todos los piojos a través del baño del paciente y el cambio y el hervido de la ropa infestada. La erradicación del piojo con un insecticida como DDT (10%), Malathion (1%) o Permetrina (1%) es altamente efectivo. La completa erradicación del tifus epidémico quizás es imposible dado que los individuos infectados conservan *Rickettsia prowazekii* por el resto de sus vidas (5).

También se encuentra disponible una vacuna con Rickettsias inactivadas que está indicada sólo en grupos de especial riesgo (3).

3.5 Tifus Endémico o Murino

3.5.1 Etiología

El Tifus murino es causado por una bacteria intracelular obligada del orden de los Rickettsiales, *Rickettsia typhi* (46,47). Como otra Rickettsias, *Rickettsia typhi* es pequeña (0.4 X 1.3 μm), gram negativa, intracelular obligado que depende de los artrópodos hematófagos (ejemplo pulgas y garrapatas) y mamíferos para mantener su ciclo de vida (38).

3.5.2 Epidemiología

La enfermedad es altamente prevalente en todo el mundo, especialmente en áreas cálidas y particularmente en puertos y regiones costeras infestadas con ratas y pulgas (38, 39, 40).

Rickettsia typhi existe en la naturaleza en ciclos enzoóticos que involucran roedores y ectoparásitos, es transmitida a los humanos principalmente por *Xenopsylla cheopis* la pulga de la rata oriental aunque otras especies de pulgas, piojos y ácaros ocasionalmente se pueden ver implicados (32).

Las complicaciones son raras y la tasa de letalidad para todas las edades es menor al uno por ciento, sin embargo esta aumenta con la edad (37).

3.5.3 Reservorios

Es una zoonosis mantenida en ratas (*rattus rattus* y *rattus norvegicus*) y transmitida a los humanos a través de la infección con heces de la pulga oriental de la rata (*Xenopsylla cheopis*) de la piel lastimada (40). La infección persiste en la naturaleza por el ciclo rata – pulga – rata (37).

3.5.4 Vectores

El vector más importante es la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis*, quien mantiene el microorganismo en roedores. (*rattus rattus* y *rattus norvegicus*) (41, 40).

Igualmente, se ha sugerido que la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) y las zarigüeyas podrían actuar como vectores (42).

3.5.5 Transmisión

La infección ocurre en el momento de la picadura de la pulga en el periodo de rickettsemia. El agente se multiplica en el intestino sin causar daño aparente a la pulga. El vector elimina *R. typhi* por sus heces durante toda su vida pero no por la saliva. No hay transmisión de la infección de *X. cheopis* a su progenie y la infección de nuevas generaciones de pulgas se produce siempre por medio de sus huéspedes. La infección en otras especies de pulgas sigue iguales condiciones (37).

El periodo de incubación tiene un promedio de doce días con un rango de variación entre 6 y 14 días. En el hombre, la difusión de la enfermedad está determinada por el nivel de enzootia entre las ratas y el grado de contacto con estos animales y sus pulgas. La susceptibilidad es general y la enfermedad confiere inmunidad. Las pulgas permanecen infectadas de por vida (hasta 1 año) (37).

La infección al hombre ocurre cuando la pulga de la rata (u otra pulga como *C. felis*) lo pica y defeca sobre su piel. Al rascarse el hombre introduce la materia fecal contaminada a través de la picadura u otra abrasión de la piel. Es probable que el hombre también pueda adquirir la infección por otras vías, tales como la conjuntival o por inhalación. Estos modos de trasmisión son sin embargo poco importantes (37, 38, 39, 41, 42).

Nuevos modos de infección han sido identificados, incluyendo infección a través de la inhalación de heces de pulga y la transmisión por diferentes tipos de pulga (*Ctenocephalides felis*) y desde diferentes reservorios como por ejemplo perros, gatos y zarigüeyas (40).

3.5.6 *Cuadro Clínico*

“Es una Rickettsiosis cuya evolución se asemeja a la del tifus transmitido por piojos, pero es más benigno. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, cefalalgia intensa y dolores generalizados. A los cinco o seis días de comienzo de la fiebre aparece erupción macular, que se observa primero en el tronco y luego en las extremidades, pero no afecta la palma de las manos, la planta de los pies ni la cara. Además presenta tos, náusea y vómitos. En pacientes no tratados la convalecencia puede extenderse por varios meses” (37).

3.5.7 *Diagnóstico*

El diagnóstico se realiza a través de el aislamiento de *Rickettsia typhi* en sangre. También se realizan técnicas serológicas con el fin de determinar la reactividad inmunológica del paciente, a través de la verificación de títulos reactivos.

Como otras infecciones por *Rickettsia* es diagnosticado usando métodos serológicos, de los cuales la IFA es considerada como la prueba de oro, rara vez resultan adecuadas cuando las muestras de sangre se toman en el inicio de los síntomas. Una muestra en la fase de convalecencia es necesaria para confirmar el diagnóstico (38). Títulos mayores de 1/40 pueden ser considerados como positivos (43).

El Tifus murino debe ser considerado en el diagnóstico diferencial si un paciente presenta fiebre persistente inexplicada de 3 a 5 días de duración, con historia de exposición a zarigüeyas o gatos (en California o Texas) y contacto con pulgas o si su tiene historia de trabajo en ambientes tropicales o subtropicales con grandes poblaciones de ratas (38).

3.5.8 *Tratamiento*

Igual que las otras Rickettsiosis el tratamiento está basado en la combinación de tetraciclinas y Cloramfenicol en las dosis recomendadas de acuerdo a los protocolos de vigilancia y las medidas preventivas y de

control deben ser ejecutadas en el paciente, contactos y entorno, enfocadas sobre la presencia del vector y su acción sobre el ser humano (37).

Como otras especies de *Rickettsia* el antibiótico de elección es una tetraciclina, específicamente, Doxiciclina para niños y mujeres no embarazadas. Cloramfenicol ha demostrado ser efectivo y podría ser una alternativa de tratamiento en mujeres embarazadas que se encuentran en su primer o segundo trimestre (38).

Las quinolonas como la ciprofloxacina o la ofloxacina pueden ser alternativas efectivas. La recomendación para el tratamiento cuando se sospecha de tifus murino en adultos es Doxiciclina (100mg oral o intravenosa dos veces al día) en infecciones severas), continuando hasta 3 días después de resueltos los síntomas. El tratamiento con Doxiciclina puede ser iniciado mientras se espera la confirmación de laboratorio (38).

3.5.9 Prevención

El tifus murino puede ser prevenido efectivamente, a través del control de las pulgas en las mascotas especialmente en los gatos domésticos. Se debe realizar podado, con el fin de no proveer guarida a roedores, zarigüeyas o gatos salvajes extraviados. Se deben colocar mallas en las ventanas para impedir la entrada de animales a la casa. No se deben permitir fuentes de alimento para los animales salvajes tales como latas, desperdicios de alimento o alimento para mascotas (38).

4 Metodología

4.1 Tipo De Estudio

Revisión amplia de literatura, a través de una estrategia organizada y coherente de búsqueda y análisis de la información que facilitó la realización de una síntesis crítica a partir de las las publicaciones encontradas (44).

Igualmente, para la definición de las publicaciones se tuvieron en cuenta los pasos de la Colaboración Cochrane:

- Definición del problema
- Formulación de las preguntas de investigación
- Determinación de descriptores o términos Mesh
- Planteamiento de estrategia de búsqueda
- Definición de criterios de inclusión y de exclusión a partir de los resúmenes
- Búsqueda en la base de datos
- Lectura de los resúmenes de los artículos
- Definición de artículos aceptados y rechazados por lectura de resumen
- Búsqueda y lectura de artículos aceptados
- Selección de artículos aceptados y rechazados mediante lectura completa de los artículos

4.2 Población Objetivo de la Revisión

La población objeto de la revisión son los artículos que presenten cifras estadísticas de *Rickettsia* por alguno de los tres agentes etiológicos de estudio (*R. Rickettsii*, *R. typhi*, *R. prowazekii*), y además describan características epidemiológicas de la enfermedad.

4.3 Criterios de Búsqueda

Para la búsqueda de las publicaciones indexadas se tendrán en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de Inclusión y Límites:

- Publicado en los últimos 10 años
- Humanos
- Animales
- Clinical Trial
- Meta-Analysis
- Practice Guideline
- Randomized Controlled Trial
- Review
- Case Reports
- Classical Article
- Clinical Trial Phase I
- Clinical Trial Phase II
- Clinical Trial Phase III
- Clinical Trial, Phase IV
- Comparative Study
- Controlled Clinical Trial
- Corrected and Republished Article, Historical Article
- Journal Article
- Multicenter Study
- Scientific Integrity Review
- Technical Report
- Twin Study
- Validation Studies
- Inglés, Francés, Español y Portugués

Criterios de Exclusión

Se excluyeron artículos no relacionados con el tema en estudio o que no respondan las preguntas de investigación; además de aquellos cuyo abstract no se encontró disponible en la base de datos. No se incluyeron cartas al Editor, editoriales, literatura no indexada.

Dentro de la búsqueda se priorizaron los artículos describen factores de riesgo, prevalencia, incidencia y otro dato estadístico que permitiera contextualizar las patologías en estudio en el mundo.

4.4. Descriptores de Búsqueda

En la tabla 2 se enumeran los términos de búsqueda en español y los descriptores Mesh que fueron usados:

Tabla 2. Descriptores de la búsqueda

CÓDIGO	TÉRMINO DE BÚSQUEDA	DESCRIPTOR MESH	ITEM
1	Rickettsia	Rickettsia	AGENTE ETIOLÓGICO
2	Rickettsia Rickettsii	Rickettsia Rickettsii	
3	Rickettsia Prowazekii	Rickettsia Prowazekii	
4	Rickettsia Typhi	Rickettsia Typhi	
5	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas	Rocky Mountain Spotted Fever	
6	Tifus epidémico	Typhus, epidemic louse borne	
7	Tifus endémico	Typhus, endemic flea borne	
8	Infecciones por Rickettsia - datos numéricos y estadísticos	Rickettsia infections, statistics and numerical data	INFECCIONES RICKETTSIALES, DATOS NUMÉRICOS Y ESTADÍSTICOS. MORTALIDAD
9	Infecciones por Rickettsia - datos numéricos y estadísticos	Rickettsiaceae infections, statistics and numerical data	
10	Mortalidad	Rickettsia infections, mortality	
11	Mortalidad	Rickettsiaceae infections, mortality	
12	Epidemiología	Rickettsiaceae infections, epidemiology	INFECCIONES RICKETTSIALES, EPIDEMIOLOGÍA, TRANSMISIÓN
13	Epidemiología	Rickettsia infections, epidemiology	
14	Transmission	Rickettsia infections, transmission	
15	Transmission	Rickettsiaceae infections, transmission	
16	Veterinaria	Rickettsia infections, veterinary	
17	Veterinaria	Rickettsiaceae infections, veterinary	
18	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas y datos numéricos y estadísticos	Rocky Mountain Spotted Fever, statistics and numerical data	DATOS NUMÉRICOS Y ESTADÍSTICOS Y MORTALIDAD
19	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas y mortalidad	Rocky Mountain Spotted Fever, mortality	

20	Tifo epidémico y datos numéricos y estadísticos	Typhus, epidemic louse borne, statistics and numerical data	EPIDEMIOLOGIA, TRANSMISION Y VETERINARIA
21	Tifus epidémico y mortalidad	Typhus, epidemic louse borne, mortality	
22	Tifo endémico y datos numéricos y estadísticos	Typhus, endemic flea borne, statistics and numerical data	
23	Tifus endémico y mortalidad	Typhus, endemic flea borne, mortality	
24	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas y epidemiología	Rocky Mountain Spotted Fever, epidemiology	
25	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas y transmisión	Rocky Mountain Spotted Fever, transmission	
26	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas y veterinaria	Rocky Mountain Spotted Fever, veterinary	
27	Tifus epidémico y epidemiología	Typhus, epidemic louse borne, epidemiology	
28	Tifus epidémico y transmisión	Typhus, epidemic louse borne, transmission	
29	Tifus epidémico y veterinaria	Typhus, epidemic louse borne, veterinary	
30	Tifus endémico y epidemiología	Typhus, endemic flea borne, epidemiology	
31	Tifus endémico y transmisión	Typhus, endemic flea borne, transmission	
32	Tifus endémico y veterinaria	Typhus, endemic flea borne, veterinary	

4.5 Fuentes

A continuación se enumeran las bases de datos de literatura científica en salud y educación indexada nacional e internacional que fueron utilizadas en la búsqueda de referencias.

Bases de datos internacionales

1. **Medline:** Base de datos de literatura biomédica internacional de la Biblioteca Nacional Médica de los Estados Unidos
2. **Hinari Access to research** acceso a colecciones de literatura biomédica y de salud a los países en vías de desarrollo. Más de 2900 revistas están disponibles para instituciones de salud en 113 países.
3. **Science direct** acceso al texto completo, sumarios y resúmenes de 1707 revistas de las editoriales Elsevier, Pergamon, Excerpta-

Medica y North Holland. Además ofrece los sumarios y resúmenes de un total de 2900 revistas de un producto adicional de Elsevier denominado ScienceDirect Research Database. Estas revistas han sido seleccionadas de otras bases de datos producidas por Elsevier como Beilstein (química orgánica), Compendex (ingeniería), Embase (biomedicina) y Geobase (ciencias de la tierra y medio ambiente).

4. **Springer Ling** Colección de 1345 revistas digitales con cobertura en arquitectura, economía, medicina, física y química, matemáticas, ingeniería, informática, medio ambiente, humanidades, astronomía, biomedicina, ciencia de vida, medicina clínica y humanidades

Otras fuentes:

Consulta expertos como Docentes Universitarios en Medicina Veterinaria, profesionales de las instituciones a cargo de vigilancia de enfermedades zoonóticas del Instituto Nacional de Salud, Secretaria Distrital de salud. A través de entrevistas no estructuradas que orientaron la búsqueda de información para la revisión y el cambio de enfoque propuesto.

4.6 Consideraciones Éticas

De acuerdo a la Resolución N° 008430 de 4 de octubre de 1993 (45), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, dentro del título 1 disposiciones generales, artículo 11, Literal a) Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

La investigación que se realizará se hará por medio de una revisión sistemática la cual no tiene riesgos ó implicaciones éticas, dado que no se harán intervenciones en humanos ni en animales.

4.7 Estrategia de Captura de Artículos

Al contar con los resultados de búsqueda se procedió a realizar lectura inicial de título de cada uno de los artículos, y del abstract de los mismos con el fin de evaluar relación con el tema de investigación, y de esta forma iniciar los filtros de selección, ya que estos debían estar dentro de los parámetros de inclusión.

Seguido de esto se procedió a la búsqueda de los artículos en las bases de datos de la Universidad Nacional de Colombia.

La consulta de expertos permitió a los investigadores orientar la búsqueda de información existente en el tema, plantear los límites de la búsqueda y la formulación de los objetivos específicos, a fin de que la presente sea un instrumento que permita la toma de decisiones en salud pública. En esta consulta se realizó a Marilyn Hidalgo y Gustavo Valbuena investigadores en el tema, Funcionarios del grupo de Zoonosis INS y Libardo Renteria de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá.

4.8 Estrategia de Selección de Publicaciones

Al contar con los resultados de búsqueda se procedió a realizar lectura inicial de título de cada uno de los artículos, y del resumen (abstract), con el fin de evaluar la relación con el tema de investigación, y de esta forma iniciar los filtros de selección, según criterios de inclusión y criterios de exclusión planteados.

Este primer filtro evaluó la calidad inicial de los artículos mediante el establecimiento de la relación con los descriptores de búsqueda en el título o resumen. Se excluyeron los artículos que no fue posible obtener en texto completo y aquellos no disponibles en las bases de datos consultadas.

Los artículos que a criterio de los investigadores cumplían con los criterios para ser incluidos fueron impresos, esto facilitó la construcción de la base de datos de referencias en el programa Excel para realizar su evaluación (base de literatura indexada). Los estudios se agruparon de acuerdo a los términos de búsqueda, objetivos, tipo de estudio, base de datos, título, fuente, participantes y otras, de tal manera que permitiera seleccionar los artículos de revisión.

Posteriormente se realizó una nueva lectura de los artículos, análisis de la información, dando cumplimiento de los objetivos planteados con la revisión, finalmente se elaboró el informe de resultados.

La evaluación se basó en que el artículo fuese útil para resolver la pregunta de investigación, de esta forma el artículo debía mencionar los factores de riesgo para la presentación de la enfermedad, y presentara datos de prevalencia, incidencia o demás que dieran razón de la presentación de las enfermedades en el mundo.

4.9 Plan De Análisis

Cada estudio tuvo una lectura independiente por los investigadores, quienes diligenciaron la matriz de resultados (Anexo 1); las dos versiones fueron comparadas y unificadas en una única matriz. Los artículos se rechazaron durante el screening inicial cuando el revisor determinó en función del título y el resumen que el artículo no informaba sobre el objetivo de la búsqueda.

Cuando un título o resumen no se podían rechazar con certeza, se obtenía la versión completa del artículo para realizar una evaluación adicional. Los dos investigadores evaluaron de forma independiente la inclusión de los estudios y las discrepancias entre los mismos se resolvieron mediante la discusión.

Los resultados informados en el anexo 1 se obtuvieron directamente de los artículos. Cada estudio se resumió y describió según variables como: objetivos, fuente, tipo de estudio, características de los participantes y resultados.

La figura 2 relaciona la síntesis de los resultados de la búsqueda:

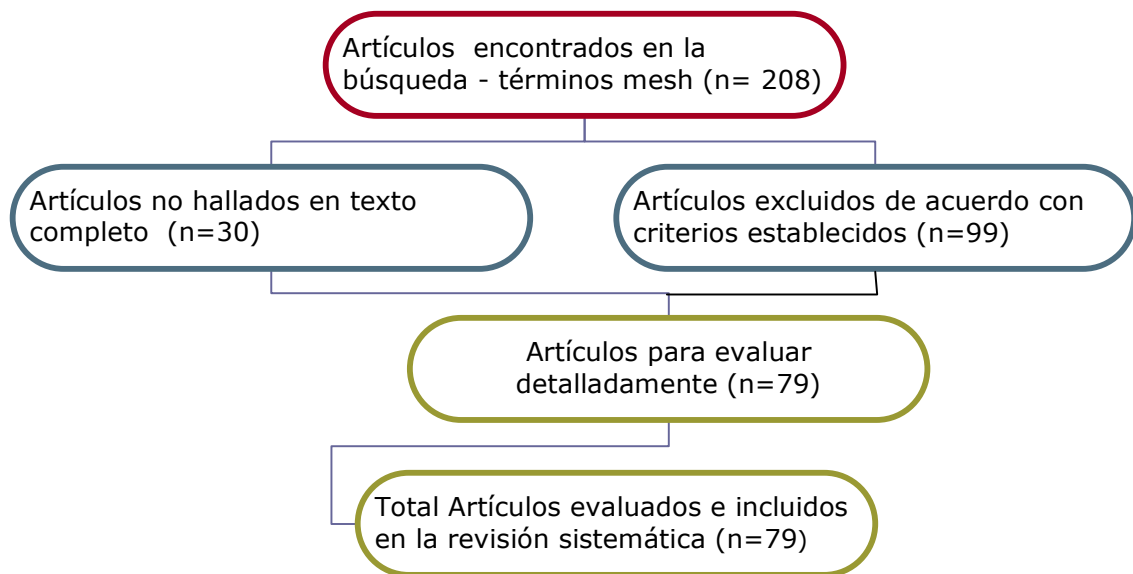


Figura 2. Flujograma plan de análisis

5. Resultados

La presentación de los resultados está dividida en resultados de la búsqueda bibliográfica y resultados de la literatura analizada. Esta última, se divide por cada una de las etiologías objeto de la investigación: *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia prowazekii* y *Rickettsia typhi*, igualmente, en cada etiología se presentan dos subcomponentes mediante los cuales se pretende dar respuesta a la pregunta de investigación, presentación de la enfermedad y medidas de frecuencia, y finalmente factores asociados a la presentación de la misma.

5.1. Resultados de la Búsqueda Bibliográfica

Se buscaron estudios sobre las enfermedades causadas por *R. rickettsii*, *R. prowazekii* y *R. typhi*. Se realizaron búsquedas sistemáticas de publicaciones que aparecieran entre 1997 y 2007, en las bases de datos MEDLINE y HINARI. Se identificaron los estudios utilizando los 32 términos de búsqueda en inglés, portugués y español, tales como *Rickettsia*, *Rickettsia Rickettsii*, *Rickettsia Prowazekii*, *Rickettsia Typhi*, Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, Tifus epidémico y Tifus endémico.

Se realizaron combinaciones de los términos *Rickettsia*, *Rickettsia Rickettsii*, *Rickettsia prowazekii* y *Rickettsia typhi*, con los otros descriptores relacionados con el objetivo de la revisión. Así por ejemplo, como se muestra en la tabla 3, los primeros 32 códigos hacen alusión a los términos utilizados para capturar la mayor cantidad de publicaciones relacionadas con el tema y los siguientes 26 códigos corresponden a las combinaciones realizadas entre los términos de búsqueda, con el fin de depurar las publicaciones que pudieran contener alguno de los términos de búsqueda, pero que no se relacionaran con el objeto de la misma. Igualmente, se muestra que cada uno de los términos, así como, las combinaciones fueron buscados como palabra clave, título, resumen y artículo completo.

Tabla 3. Campo y combinaciones de búsqueda de las publicaciones

Código Búsqueda	Códigos de términos de búsqueda	Campo de búsqueda			
		Palabra clave	Título	Abstract	Full Text
1	1	X	X	X	X
2	2	X	X	X	X
3	3	X	X	X	X
4	4	X	X	X	X
5	5	X	X	X	X
6	6	X	X	X	X
7	7	X	X	X	X
8	8	X	X	X	X
9	9	X	X	X	X
10	10	X	X	X	X
11	11	X	X	X	X
12	12	X	X	X	X
13	13	X	X	X	X
14	14	X	X	X	X
15	15	X	X	X	X
16	16	X	X	X	X
17	17	X	X	X	X
18	18	X	X	X	X
19	19	X	X	X	X
20	20	X	X	X	X
21	21	X	X	X	X
22	22	X	X	X	X
23	23	X	X	X	X
24	24	X	X	X	X
25	25	X	X	X	X
26	26	X	X	X	X
27	27	X	X	X	X
28	28	X	X	X	X
29	29	X	X	X	X
30	30	X	X	X	X
31	31	X	X	X	X
32	32	X	X	X	X
33	2 o 5	X	X	X	X
34	3 o 6	X	X	X	X
35	4 o 7	X	X	X	X
36	8, 9, 10 o 11	X	X	X	X
37	12, 13, 14, 15, 16 o 17	X	X	X	X
38	18 o 19	X	X	X	X
39	20 o 21	X	X	X	X
40	22 o 23	X	X	X	X
41	24, 25 o 26	X	X	X	X
42	27, 28 o 29	X	X	X	X
43	30, 31 o 32	X	X	X	X
44	33 y 36	X	X	X	X
45	34 y 36	X	X	X	X
46	35 y 36	X	X	X	X
47	33 y 37	X	X	X	X
48	34 y 37	X	X	X	X
49	35 y 37	X	X	X	X
50	44 o 38	X	X	X	X
51	39 o 45	X	X	X	X
52	40 o 46	X	X	X	X

Código	Códigos de	Campo de búsqueda			
53	41 o 47	X	X	X	X
54	42 o 48	X	X	X	X
55	43 o 49	X	X	X	X
56	50 o 53	X	X	X	X
57	51 o 54	X	X	X	X
58	52 y 55	X	X	X	X
59	56 o 57 o 58	X	X	X	X

Se hallaron un total de 208 artículos al realizar las diferentes combinaciones de los términos establecidos para la captura de los artículos, el número de publicaciones encontradas por cada uno de los términos y sus combinaciones, así como, los límites usados como requisitos de búsqueda se presentan a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Número de publicaciones de acuerdo a los términos de búsqueda y las combinaciones.

CÓDIGO	ESTRATEGIA	No. REFERENCIAS	LIMITES
1	1		
2	2	99	
3	3	55	
4	4	88	
5	5	148	
6	6	98	
7	7	97	
8	8	386	
9	9	458	
10	10	21	
11	11	26	
12	12	458	Published in the last 10 years,
13	13	386	Humans,
14	14	133	Animals,
15	15	159	Clinical Trial,
16	16	69	Meta-Analysis,
17	17	86	Practice Guideline,
18	18	71	Randomized Controlled Trial,
19	19	11	Review,
20	20	1	Case Reports,
21	21	44	Classical Article,
22	22	52	Clinical Trial, Phase I,
23	23	1	Clinical Trial, Phase II,
24	24	71	Clinical Trial, Phase III,
			Clinical Trial, Phase IV,
			Comparative Study,
			Controlled Clinical Trial,
			Corrected and Republished Article,

CÓDIGO	ESTRATEGIA	No. REFERENCIAS	LIMITES
25	25	23	Historical Article,
26	26	16	Journal Article,
27	27	44	Multicenter Study,
28	28	15	Scientific Integrity Review,
29	29	3	Technical Report,
30	30	52	Twin Study,
31	31	12	Validation Studies,
32	32	6	English,
33	2 o 5	187	French,
34	3 o 6	122	Spanish,
35	4 o 7	131	Portuguese
36	8, 9, 10 o 11	458	
37	12, 13, 14, 15, 16 o 17	565	
38	18 o 19	71	
39	20 o 21	44	
40	22 o 23	52	
41	24, 25 o 26	89	
42	27, 28 o 29	51	
43	30, 31 o 32	59	
44	33 y 36	79	
45	34 y 36	44	
46	35 y 36	60	
47	33 y 37	101	
48	34 y 37	51	
49	35 y 37	67	
50	44 o 38	79	
51	39 o 45	44	
52	40 o 46	60	
53	41 o 47	101	
54	42 o 48	51	
55	43 o 49	67	
56	50 o 53	101	
57	51 o 54	51	
58	52 y 55	60	
59	56 o 57 o 58	208	

De los 208 artículos encontrados, n=99 (47.6%) no se incluyeron dado que, a pesar de cumplir con los criterios de inclusión de la búsqueda no respondían a las preguntas de investigación (criterio de exclusión) y el 14.4% no fueron hallados en texto completo; de los artículos a los que se logro tener acceso, 59 (28.36%) son estudios descriptivos, en donde se encontraron estudios de prevalencia en vectores, seroprevalencia en

humanos y encuestas sobre factores de riesgo entre otros, 15 (7.21%) son revisiones de literatura y 5 (2.40%) reportes de caso, lo anterior se resume en la tabla 5. Se destaca que del total de artículos incluidos en el análisis de las publicaciones el 59.4% son artículos descriptivos.

Tabla 5. Tipos de publicaciones encontradas en la revisión sistemática

TIPO PUBLICACIÓN	No.	%
Descriptivo	59	28.36
Revisión de literatura	15	7.21
Reporte de caso	5	2.40
No se incluyeron	99	47.59
No se encontraron	30	14.42
TOTAL	208	100

5.2. Descripción de los Artículos Seleccionados

Se encuentra que los artículos que apoyaron los objetivos de la investigación en su mayoría dan cuenta de cifras estadísticas que permiten caracterizar la presentación de las enfermedades, aspecto fundamental en el que centró la presente investigación (mortalidad, morbilidad, prevalencia); además de características epidemiológicas de la enfermedad, como factores de riesgo y factores protectores.

En algunos estos artículos la metodología no se encuentra descrita a profundidad, ya que están encaminados a la descripción de los hallazgos y no al cómo se obtuvo; mientras que otros describen claramente la metodología empleada en el estudio; sin embargo los artículos incluidos son los que a juicio de los investigadores permitieron conocer la presentación de la enfermedad a nivel general, y de esta forma aportar a la investigación epidemiológica.

Así mismo, en la figura 3 se muestra la distribución del porcentaje de publicaciones de acuerdo al tipo de Rickettsia que referían en su investigación.

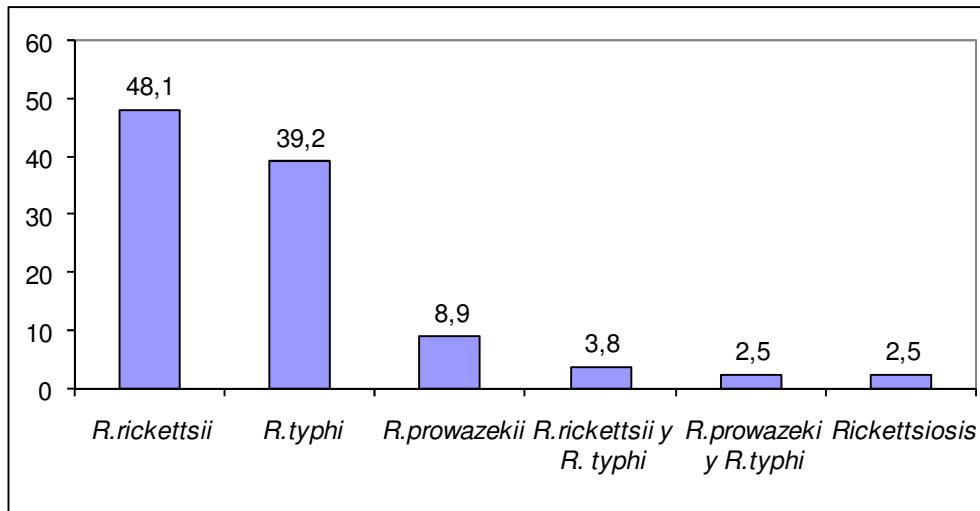


Figura 3. Porcentaje de publicaciones por tipo de Rickettsia

5.3 Presentación de la Rickettsiosis a Nivel Mundial y Medidas de Frecuencia.

En la tabla 6 se muestran las prevalencias de la enfermedad en humanos encontradas en cada una de las enfermedades de acuerdo a los autores en diferentes partes del mundo.

Tabla 6. Prevalencia en humanos según tipo de Rickettsia.

PREVALENCIA			
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>Rickettsia typhi</i>
Humanos	Adultos EEUU 6% (46) EEUU 5-12% (47) EEUU 21% (30)	Adultos Argelia 2% (51) Perú 40% (52) Corea del Sur 28.2% (53) México 25.% (54)	Adultos Israel 8.2% (55) Laos 9.6% (56) Nepal 11% (56) China 4.1% (57) Portugal 27% (58) España* 3.8-21.4% Colombia 9% (59)
	Niños EEUU 10-16% (30) EEUU 12% (48)		

	EEUU 12% (49) Brasil 4.2% (50)		Ciudad de México 16.9% (60) África del Norte 0-4% (51) Egipto 15.6% (51) Tunisia 40% (41) Niños EEUU 8.6% (61) (1-5a) EEUU 13.3% (61) (6-11a) EEUU 13.8% (61) (12-17a) Colombia 29% (59)
--	-----------------------------------	--	---

En la tabla 7, se muestran los hallazgos de la prevalencia de las enfermedades en animales según el tipo de Rickettsia.

Tabla 7. Prevalencia en animales según tipo de Rickettsia

PREVALENCIA			
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>Rickettsia typhi</i>
Animales	<p>Caninos EEUU 63% (30) EEUU 5.1% (62) EEUU 78% y 57% (30) Brasil 0-67% (63) Brasil 31% (64)</p> <p>Equinos Brasil 57.1-80% (63) Brasil 77% (64)</p>	No se halló información	<p>Gatos EEUU 90% (38) Zarigüeyas EEUU 90% (38) EEUU 8% (38)</p> <p>Ratas EEUU 2.8% (38) Malasia 28.2% (65) Portugal 76% (58) Indonesia 11% (66) Indonesia 35.9% y 28% (67)</p>

En la tabla 8 se muestran los hallazgos de la prevalencia de la infección medida en los vectores de acuerdo al tipo de Rickettsia.

Tabla 8. Prevalencia de infección en vectores según tipo de Rickettsia.

PREVALENCIA			
	Rickettsia rickettsii	Rickettsia prowazekii	Rickettsia typhi
Vectores	EEUU 0.2-8.6% (68) EEUU 3.8% (Maryland) (68) EEUU 2% (Connecticut) y 10% (Alabama) (68) Brasil 0.8-1.4 (63) Brasil <1% (69)	México 50% (54)	EEUU 0.85% (38) Portugal 24.8% (58)

En la tabla 9 se muestran los hallazgos relevantes en cuanto a la incidencia de las enfermedades en humanos de acuerdo al tipo de Rickettsia.

Tabla 9. Incidencia en humanos según tipo de Rickettsia

INCIDENCIA			
	Rickettsia rickettsii	Rickettsia prowazekii	Rickettsia typhi
Humanos	Adultos EEUU 1997-2002 2.2/millón (46,69,70) EEUU 1998 1.4/millón (70) EEUU 2002 3.8/millón (70) Brasil y México*	No se halló información	Hawái 47 casos 2002 (71) Israel 23-54 casos 2001 (72) España 32 casos 98-02 (73)

En la tabla 10 se muestran los hallazgos referentes a la mortalidad en humanos de acuerdo al tipo de Rickettsia involucrada.

Tabla 10. Mortalidad en humanos de acuerdo al tipo de Rickettsia

MORTALIDAD			
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>Rickettsia typhi</i>
Humanos	<p>Adultos 3-7% (74) 0.6% (70) 25% (75) 5-10% (69) 20% no tratados y 5% tratados (69) 5% (México) (76) 30% (Brasil) (77)</p> <p>Niños 1.4% (70)</p> <p>Adulto mayor 9% (70)</p>	<p>4% (5) 15% (Burundi) (5,31,78,79) 10-30% (Corea del Sur) (53) * Brill Zinsser 40% (79)</p>	1% (38)

5.4 Factores Asociados a la Enfermedad

5.4.1. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (*R. rickettsii*)

- Actividades recreativas, aumentos en las actividades en el exterior o al aire libre aumentan la exposición a los vectores transmisores y a sus patógenos que anteriormente permanecían en ciclos naturales, en donde el ser humano no era tenido en cuenta como hospedero (46,77) .La exposición se puede presentar, por recreación (camping, excursiones, pesca, caza, jardinería, entre otros) o por ocupación laboral (19)
- Género, comúnmente se reporta mayor prevalencia de anticuerpos contra Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF) (46, 48, 70, 80,81). Los hombres tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad posiblemente por las mayores actividades recreacionales y ocupacionales que realizan y que pueden ser exposiciones a las

poblaciones de garrapatas (46), Por ejemplo, se ha reportado una presentación en (58%) de los casos en algunos estudios. (19,69)

- Edad, los niños tienen mayor riesgo de enfermarse (38,49,81), se reporta que niños con edad promedio de 6 años suelen tener mayor contacto con perros parasitados con garrapatas (76), otras publicaciones mencionan que hay mayor incidencia de la enfermedad en niños menores de diez años (70, 49, 80, 84, 85), con un 15% (48). Algunos estudios previos indican que las más altas incidencias de RMSF ocurren en niños menores de 10 años (19).

Igualmente, se encontraron reportes de altos riesgos de enfermarse en edades avanzadas (19,49,77,81,82,83), especialmente en mayores de 60 años (80, 84, 85), se reporta que las personas de más de 60 años de edad tienen más probabilidades de morir de la enfermedad (70). La variación en la mortalidad de edades específicas ha sido parcialmente atribuida a un retraso en el diagnóstico y tratamiento, dado que los pacientes más jóvenes pueden desarrollar erupción antes que los pacientes de edad avanzada y recibir la asistencia apropiada (70,81), otra publicación reporta que la vigilancia durante el 2003, mostró una alta incidencia específica de la edad para personas de 40 a 64 años comparado con otros grupos (19).

- Contacto con Mascotas (70,81), se menciona mayor incidencia en niños en contacto con perros parasitados y en adultos que tuvieron contacto con perros infestados de garrapatas (19,22,80,85,86)
- Etnia, la raza negra (19,70,81,83) puede tener un mayor riesgo que el raza blanca, la disparidad racial está dada en la gravedad de la enfermedad, sin embargo, en otras publicaciones se reporta que no se encontraron diferencias significativas entre blancos y negros (82,83), aunque la piel oscura puede hacer que la detección de una garrapata o la presencia de una erupción sea más difícil de determinar (81), de otro lado, la raza blanca aparece en otros estudios como factor de riesgo para la ocurrencia de la enfermedad, se reporta que los casos de RMSF ocurren más comúnmente entre los blancos (46,48) con un (89.6%) (38,69).
- Tratamiento, se reporta que la terapia instaurada únicamente con Cloramfenicol (81, 82) en vez de tratamiento con Doxiciclina (83) puede aumentar el riesgo de desenlaces fatales de la enfermedad. También, la terapia tardía o demora en el tratamiento. En ocasiones

por diagnóstico difícil, si el tratamiento se administra luego de alrededor de 5 días pueden ocurrir complicaciones graves y muerte (49,80, 81, 85, 82,83).

- Picaduras de Garrapata, antecedentes de picadura de garrapata (22,83) dos semanas antes del ingreso a un servicio de salud (76) son un factor que se asocia a la presentación de la enfermedad. Otro estudio indica que la historia de picadura solo es reportada en el 50 a 60% de los pacientes especialmente en área rural donde los niños suelen removerse las garrapatas sin informar a sus padres (48). Igualmente, se encontró en Arizona Estados Unidos, que el 25% de los pacientes tenían historia de haber sido picados por garrapatas (86). En un estudio en Brasil, llama la atención el hecho de que los estudiantes seroreactivos a *R. rickettsii* habían tenido contacto con las garrapatas, pero no tenía historia febril de la enfermedad ni discapacidad o la Fiebre Manchada Brasileña en los tres años anteriores a la encuesta, esto también puede ser observado por Galvão et al., en un estudio en la población general en la misma localidad (19,87).

De otro lado, no tener una historia reciente de la picadura de garrapata (81), se convierte en un factor asociado para la presentación de un cuadro clínico severo, dado que, se tiende a no asociar los signos o síntomas o no reconocerlos como RMSF, en el momento de su primera visita al médico (86), por lo cual el tratamiento que se ofrezca puede no ser el indicado.

- Temporada del año, en Estados Unidos durante los meses de abril a septiembre ocurren aproximadamente el 90 – 93% de casos de RMSF (70,80), esto porque las garrapatas vectores son más activas (70,85) por lo cual los casos de picadura hacen más propensas a las personas a desarrollar la enfermedad.

En Estados Unidos los casos de RMSF son reportados mensualmente, aunque el 90 – 93 de los casos reportados ocurren durante abril y septiembre coincidiendo esto también coincide con que los niveles de la alimentación de garrapatas son más altos en humanos (19).

- Lugar de Residencia o trabajo, la población rural o con actividad agrícola (85,59) tiene mayor riesgo de desarrollar la enfermedad por la exposición prolongada a los vectores, aunque algunos casos autóctonos han sido encontrados en algunas configuraciones

urbanas, como en New York (85). De otro lado, personas o animales que viven en zonas boscosas o zonas con hierba alta (22, 80, 81, 85) se encuentran expuestos de forma directa al vector y por lo tanto tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Personas que viven en zonas endémicas (46). también se determinó, que el servicio militar largo y especialidad de combate en terreno para integrantes del ejército en estados unidos puede comportarse como un factor de exposición (46).

- Patologías concomitantes, como abuso crónico de alcohol (19) y la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (19, 85) una deficiencia enzimática hereditaria ligada al sexo, que produce lisis de glóbulos rojos en condiciones de estrés producido por algún tipo de infección, son factores asociados a los desenlaces fatales de la enfermedad.
- Cuadro clínico, la ausencia de signos clásicos (81) es un limitante, especialmente al hora de iniciar tratamiento o de formular un diagnostico, por lo cual la ausencia de cuadros clásicos de presentación pueden llevar con mayor frecuencia desenlaces fatales de la enfermedad.

El reconocimiento temprano de la enfermedad es difícil y puede ser obstaculizada por la presentación de síntomas tales como fiebre, cefalea, mialgia y erupción cutánea fácilmente asociados con un síndrome viral común benigno (49). Los más comúnmente reportados son: *fiebre*, se reporta que hasta el 94% de los pacientes presentan fiebre de 38°C o mas (38, 80, 82, 84, 86), se puede presentar hasta en el 100% de los casos. *Erupción en la piel* (70, 80) o en la palma de la mano (82). *Dolor de cabeza* (70, 80, 84), junto con la fiebre es un síntoma que se considera clásico de la enfermedad. *Mialgias* (70,84). *Malestar y vómito* (84).

La tríada clásica de diagnóstico de la RMSF es fiebre, dolor de cabeza, y erupción cutánea, se suma a esta la picadura de garrapata recientes. La mayoría de los pacientes que desarrollan RMSF no manifiestan esta tríada clásica de síntomas. De los pacientes con RMSF, 30% a 40% no tienen una historia reciente de la picadura de garrapata (83), se ha reportado que sólo el 3% y el 18% de los pacientes presentan erupción cutánea, fiebre, y una historia de exposición a garrapatas juntas en su primera visita al médico (80).

La triada de fiebre, dolor de cabeza y erupción cutánea se presente en el 44% de los casos (70).

Erupción, los principios clásicos de la erupción en RMSF se ha descrito como máculas y pápulas blanqueadas que se inician en las muñecas, los tobillos y los antebrazos y más tarde se extiende a las palmas y el tronco (80, 84), el porcentaje de pacientes que presentan estos signos varía entre el 3 al 70% (84), la erupción puede convertirse en petequia, púrpura y lesiones gangrenosas (80). Se estima que alrededor del 10% de los pacientes no presentan erupción (80).

Las Principales Complicaciones incluyen: Encefalitis, edema pulmonar no cardiogénico, síndrome de distrés respiratorio agudo, arritmias cardíacas diversas, coagulopatías, hemorragia gastrointestinal y necrosis de la piel. Si se deja sin tratamiento, la muerte puede ocurrir en ocho a quince días (19, 84).

- Factores Protectores

La perspicacia clínica y la pronta iniciación de terapia antibiótica (70) es fundamental ya que una terapia temprana puede disminuir la mortalidad significativamente. La terapia antibiótica específica con tetraciclina (81) ayuda a disminuir las secuelas y los desenlaces fatales, así como, aumenta las probabilidades de éxito en el tratamiento.

El previo contacto con estadios ninfales de la garrapata, protege de la presentación de formas clínicas de Rickettsiosis, dado que, la seropositividad es menos frecuente entre quienes reportan previo contacto con la ninfa (OR 0.53 CI 95% 0.32 – 0.89) o estadios larvarios (OR 0.59 CI 95% 0.20 – 1.66) (64)

- Reservorios

Se encontró que el Capybara, un roedor grande, es un buen reservorio de la garrapata vector, en el estado de Sao Paulo, Brasil (77).

Los perros pueden tener la función en cortos periodos de tiempo de reservorios para el patógeno. Además, los perros sirven de hospederos primarios para el *Rhipicephalus sanguineus* y contribuyen

a mantener grandes poblaciones de garrapatas que se pueden alimentar de los animales o de los humanos (62). También, el perro puede servir de hospedero de transporte, llevando garrapatas infectadas y estabilizando un foco de infección cerca de las residencias. Un gran incremento en la población canina callejera podría contribuir como factor para el desarrollo y el mantenimiento de RMSF en los perros y las garrapatas (62). Los humanos pueden adquirir la infección por la picadura de la garrapata o por la contaminación de las mucosas, posterior a la remoción mecánica de las garrapatas del perro (62).

Los depredadores silvestres pueden ser hospederos de varias infecciones las cuales pueden tener un impacto en la vida silvestre de las poblaciones, los animales domésticos y en ocasiones los humanos. En el estudio realizado en Nebraska, se recolectó el suero de 67 coyotes y 63 mapaches muertos en cinco eco - regiones por cazadores, tramperos y servicio de control de daños en época de cosecha de pieles y control de la depredación. La prueba de IFA para *R. rickettsii* fue realizada a 64 coyotes y 8 (13%, 95%CI 5.6 - 23.2%) fueron positivos (88).

- Vectores

La epidemiología de la enfermedad está relacionada con la garrapata huésped que constituye al mismo tiempo el reservorio y el vector (3).

Investigaciones en Estados Unidos han determinado un novedoso ciclo de infección el cual involucra la garrapata parda del perro *Rhipicephalus Sanguineus* en la zona de Arizona, dado que, las condiciones climáticas y de humedad son desfavorables para la sobrevivencia de *D. variabilis* y *D. andersoni* los vectores relacionados en otras regiones del país. La investigación indicó que el brote humano de RMSF presentado en 2002 a 2004 que afectó la comunidad fue asociado con un alto número de garrapatas *Rh. sanguineus* y su contacto directo a través de los perros callejeros altamente parasitados por estas garrapatas (30).

El principal vector en Brasil es la garrapata *Amblyomma cajennense*, quien también es la principal garrapata que parasita al humano en los estados del centro y sureste de Brasil. Aunque los caballos, los paíes y los capibaras son los hospederos primarios para *A. cajennense*, pueden alimentarse de un gran número de hospederos

cuando las poblaciones de garrapatas son grandes. En el estudio realizado la prueba de IFA detecto anticuerpos reactivos contra *R. rickettsii* (título mayor o igual a 64) en 17 caballos 77%, 5 perros 31% ningún burro y ningún humano (64).

5.4.2 Tifus Epidémico (*Rickettsia prowazekii*)

Dentro de los Factores asociados con la presentación de Tifus Epidémico por *R. prowazekii* se encuentran principalmente las condiciones epidemiológicas que favorecen la proliferación de piojos, entre ellas encontramos:

- Condiciones de higiene, se reporta que las pobres condiciones de higiene (5, 89, 52,53) actúan como un factor que facilita la proliferación de los vectores de *R. prowazekii*, igualmente, las condiciones de pobreza (79, 89, 53) son asociadas con inadecuadas condiciones de saneamiento y aseo. Las personas sin hogar (5, 79) se comportan como un grupo de mayor riesgo, dado que, generalmente tienen inadecuados hábitos de aseo y se hospedan en condiciones precarias desde el punto de vista sanitario.
- Hacinamiento, las condiciones de hacinamiento (77, 89, 52) facilitan el contacto directo, única forma de transmisión del piojo, las personas sin hogar (5, 79) se hospedan en sitios y zonas con altas densidades poblacionales por lo que representan un grupo de mayor riesgo que otros, también, condiciones de hacinamiento derivadas de desastres, guerras civiles (77, 79), calamidades naturales como erupciones volcánicas (77), migraciones y conflictos sociopolíticos (89) con el consecuente desplazamiento, generan hacinamiento y en ocasiones condiciones insalubres para las comunidades que las sufren. La enfermedad es un riesgo para los refugiados a lo largo del mundo, incluso en los países más ricos (5).
- Condiciones climáticas, el clima frío (5, 89, 52, 53) es la temperatura adecuada para la proliferación del piojo, de acuerdo a su biología. Igualmente, el aumento de la humedad en el ambiente favorece la velocidad de reproducción de los vectores (5).
- Indumentaria, el uso de ropas pesadas y abundantes (5, 89) permiten al piojo mantener condiciones adecuadas de temperatura y humedad, así como, le proveen espacio adecuado para alojarse.

- Población de parásitos, la mayor densidad de piojos (5) en las comunidades implica mayor riesgo de ser parasitado por el vector.
- Comportamiento sexual, la promiscuidad sexual favorece infestación por piojos, ya que, la transmisión es interindividual es decir a través del contacto cuerpo a cuerpo (5, 89)

De otro lado, los factores asociados a la presentación y severidad de la enfermedad hallados en la revisión fueron:

- Género, se encontró que la proporción de enfermos es más alta en hombre que en mujeres (53)
- Edad, se presenta en menor proporción en sujetos entre 11 a 20 años de edad (53) y en mayor proporción en mayores de 70 años de edad (53). Igualmente, se encontró una correlación positiva entre edad e historia de infección con *R. typhi* (0.2 $p < 0.0001$). La más alta prevalencia de infección con *R. typhi* fue encontrada en sujetos mayores de 65 años (74), así mismo, la más alta mortalidad es observada en personas mayores de 60 años.
- Desnutrición, la severidad clínica del Tifus Epidémico es determinada ampliamente por el estado nutricional de la población como en el caso de campo de concentración de Bergen – Belsen en 1945, donde pudo existir una mortalidad por encima del 50%, en la más extrema situación de malnutrición (5, 89).
- Temporada del año, se encontró que tiene más baja incidencia durante los meses de enero y diciembre y tiene una incidencia más elevada en septiembre (53).
- Estaciones, la temperatura ambiente juega un papel fundamental, en la presentación de la enfermedad, dado que, se presenta más frecuentemente en estaciones frías (53), probablemente asociado a la proliferación del vector.
- Cuadro clínico, los signos y síntomas más comunes de acuerdo a la revisión son, actitud agachada o posición agachada, debido al dolor abdominal (5), mialgias (5, 89, 53), artralgias (5, 89, 53), cefalea (89, 52, 53), fiebre elevada sostenida (89, 52, 53), erupciones cutáneas (3, 5, 52), postración (53), síntomas constitucionales no

específicos como malestar, anorexia y escalofríos (5). Otros signos combinados, que pueden aparecer posterior a la fase inicial son manifestaciones del Sistema Nervioso Central como delirio hasta en 80% de pacientes (5), de un 79% a un 80% de los pacientes coma (5, 89), convulsiones hasta en 80% de pacientes (5) y Hemiplejia (89).

Signos respiratorios como tos, que es reportada en 38 a 70% de los pacientes (5), tos seca en 38 a 69% de los casos (89). En las pruebas diagnosticas, detección frecuente de infiltrados en la radiografías de tórax pone de manifiesto la prevalencia del daño pulmonar primario y una neumonía bacteriana secundaria (5), también, neumonía radiológica (89).

Con menos frecuencia, otros signos como, exantema o erupción manchada, se observa en 5 a 29% de los casos. Petequias, erupción cutánea (33%) o purpúrea (11%). El exantema aparece inicialmente en el tronco y, a continuación, el cuerpo entero dentro de la cara, palmas de las manos y los soles y avanzar hacia la ampliación después de diez días sin dejar una cicatriz (89).

Digestivos como náuseas (32%), dolor abdominal (30%), estreñimiento (23%), vómitos (10-55%), diarrea (7-13%) y esplenomegalia (8-13%). Cardiovasculares como colapso, miocarditis, insuficiencia cardíaca (rara pero de mal pronóstico), arteritis distal, gangrena isquémica miembros, el abdomen y los genitales. Insuficiencia renal manifestada como oliguria, anuria con azotemia (89).

- Reservorios,

En Estados Unidos se reconocen casos de la enfermedad a pesar de ser una infección rara, especialmente en el este del país, estos casos están asociados con el contacto con ardillas voladoras del sur (*Glaucomys volans*) o nidos de ardillas voladoras. La transmisión de *R. prowazekii* fue exitosa entre ardillas voladoras usando el piojo de las ardillas voladoras del sur *Neohaematopinus sciuropteri* (90).

5.4.3. Tifus Endémico (*Rickettsia typhi*)

Los factores asociados con brotes de Tifus Endémico por *R. typhi* están fuertemente ligados a las condiciones epidemiológicas que favorecen la proliferación de las ratas y las pulgas, tales como:

- Zona Geográfica, las regiones costeras tropicales se reportan con mayor prevalencia de Tifus endémico (38,77), sin embargo, algunos estudios afirman que no existe diferencia significativa en la proporción de incidencia medida por 100000 habitantes (43).

Las regiones subtropicales y particularmente en ambientes urbanos, donde existen altas poblaciones de ratas (38, 43) existe un mayor riesgo de contraer la enfermedad, también, se encontró que personas que visitan granjas en áreas rurales, pueden mostrar un alto riesgo a las enfermedades rickettsiales debido a la exposición (56,91), otros hallazgos sugieren que la infección por *R. typhi* se da principalmente en áreas suburbanas y áreas urbanizadas (43).

- Ecología del vector, cambios en la distribución de los vectores debido a la ecología del medio ambiente y las modificaciones en el comportamiento humano; se reporta que la seroprevalencia por distribución geográfica no es homogénea. Este hecho puede ser un reflejo de la ampliación a zonas no endémicas a través de un ciclo de animales peri domésticos por ejemplo, la participación de perros sueltos, gatos y zarigüeyas y sus pulgas (91).
- Contacto con animales, tener historia de contacto regular con animales domésticos. Hace más susceptible a los sujetos a la exposición a las pulgas vectores de la enfermedad (39, 43, 57,92). La existencia de gatos domésticos, zarigüeyas y de pulgas de los gatos también permite la exposición a los vectores de la enfermedad (38, 43). también se encontró que las personas que han tenido contacto con gatos tienen diferencias significativas en cuanto a la seroprevalencia de los que no han tenido contacto con gatos ($p=0.052$) (93).
- Clima, los climas cálidos y ambientes secos, donde las pulgas se propagan mejor (38) o climas cálidos y húmedos (43), dado que, aumentan su actividad y sus periodos de desarrollo de acortan.

- Presencia de roedores, haber observado ratas y ratones alrededor de sus casas o tener contacto con ratas (39, 94,57) ha sido reportado como uno de los indicadores en el diagnóstico en pacientes con fiebres de duración intermedia.
- Temporada del año, fines del verano y principios del otoño, cuando las pulgas *Xenopsylla cheopis* son más abundantes (38), un estudio no muestra diferencias por estaciones (92).

En los meses de agosto y noviembre se presenta la mayoría de los casos (57%), otros estudios mencionan que entre los meses de mayo a octubre se producen la mayor parte de los casos de Tifus Murino coincidiendo con los períodos de mayor actividad del vector transmisor (72).

- Actividades recreativas, se encontró que no existen diferencias significativas, en cuanto a participación en actividades al aire libre o trabajos recientes (43), sin embargo, otros hallazgos sugieren que el aumento en las actividades de ocio tales como el senderismo y la caminata de eco-turística, también han expuesto en mayor proporción a los habitantes de las zonas urbanas (65) a la enfermedad.
- Picaduras de pulga, la transmisión de Tifus Murino se relaciona más directamente con la población de vectores como son las pulgas, que con su reservorio (38), la picadura de pulga (43) es considerada como factor asociado a la presentación de la enfermedad, la picadura de pulga fue reportada en un 13.6% de los casos en un estudio de las islas Canarias, España y en un 39 % de los casos en un estudio de Texas (38), aunque este dato en muchos casos no es frecuentemente recordado por los pacientes (56,95), así mismo, se encontró que existen diferencias significativas en cuanto a la seroprevalencia contra *R. typhi* entre las personas que han sido picadas por pulga en los últimos meses y las que no ($p=0.045$) (93).
- Cuadro clínico, los signos y síntomas más frecuentemente asociados con la enfermedad son fiebre (32, 77, 56) se reporta que la fiebre ocurre en el 100% de los casos, dolor de cabeza (75.0%) (32, 39, 56), erupción cutánea en el 70.8% de los casos, malestar en el 53.2%, artralgia-mialgia en el 43.6% (39), mialgia (56), dolor abdominal, tos, náusea o vómito (32), linfadenopatía, hígado palpable (56).

La triada de fiebre, dolor de cabeza y erupción cutánea históricamente ha sido utilizada como una herramienta de diagnóstico clínico en las enfermedades rickettsiales, incluido el Tifus Murino (92), a pesar de esto, los tres signos y síntomas no son frecuentes, en un estudio realizado en Estados Unidos el 12,5% de los pacientes de Tifus Endémico (92) presentó este grupo de síntomas lo que indica que su uso en el diagnóstico clínico no es tan confiable (96).

Algunos de los factores que pueden actuar como factores asociados a la presentación de la enfermedad y a la severidad clínica son:

- Género, los hombres (38, 43, 94, 72, 92) pueden presentar cuadros más severos, esto puede explicarse por una mayor probabilidad de que los hombres al tener un estrecho contacto con animales, por lo tanto, se infesten más fácilmente con el vector, así como, debido a su ocupación agrícola (94). Otros hallazgos indican que no existe diferencia significativa en la incidencia según género en adultos (39, 43, 96), como ocurre en niños (95).
- Etnia, el origen africano (38), dada la dificultad de observar una erupción en pacientes de piel oscura (65), también en Indios (92) probablemente por el tipo de ocupaciones.
- Patologías concomitantes, como deficiencia de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa, disfunción hepática y renal, anormalidades del sistema nervioso central y compromiso cardiopulmonar (38).
- Edad, edad mayor (38, 43,97), sin embargo, otros hallazgos indican tendencia de casos en adultos jóvenes (43, 72, 56, 92), y adultos mayores (92).
- Diagnóstico, un retraso en el diagnóstico (38), está especialmente asociado con desenlaces fatales de la enfermedad.
- En animales, se encontró que, en los perros, se puede presentar un aumento progresivo de la seroprevalencia con la edad, sin embargo, en los países de estudio (España y Tailandia), la seropositividad estuvo asociada con la edad, el sexo y el tamaño de perros. También, se indicó que los perros de los ambientes rurales no tienen más ni

menos probabilidades de ser seropositivos que los perros urbanos en los países de estudio (España y Malasia) (95).

- Reservorios

El reservorio de la rata, no solo sirve como hospedero de la pulga, sino también, permite la viabilidad de la *Rickettsia* en la sangre y las pulgas al alimentarse de esta, transmiten la *Rickettsia* a otra rata en su siguiente alimentación (38).

- Vectores

En cuanto a los vectores, se encontró que en el caso de Estados Unidos, la ubicuidad de las zarigüeyas y de las pulgas del gato son especialmente efectivas para mantener y transmitir el Tifus Murino. Las zarigüeyas son animales peri-domésticos que tiene poco miedo a los seres humanos y que se encuentran distribuidos en 40 estados. De otro lado, la pulga del gato es prevalente en todo el mundo y se alimenta indiscriminadamente, comúnmente parasita gatos, perros, zarigüeyas y algunos otros mamíferos de similar tamaño, pero puede cambiar a diferentes hospederos y picar a los seres humanos (38).

En Colombia, se encontró en el estudio realizado en Caldas que, de los 96 pacientes entrevistados el 82.2% opina que las pulgas están involucradas en causalidad de la transmisión.

En la tabla 11 se resumen los hallazgos de los factores asociados comunes y no comunes para los tres patógenos.

Tabla 11. Factores comunes y no comunes asociados a las Rickettsiosis.

FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD			
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>Rickettsia typhi</i>
Factores Comunes	Actividades recreativas		Actividades recreativas
	Genero	Genero	Genero

	Edad	Edad	Edad
	Contacto con mascotas		Contacto con animales
		Condiciones climáticas	Condiciones climáticas
	Picaduras de garrapata		Picaduras de pulga
	Temporada del año	Temporada del año	Temporada del año
	Etnia		Etnia
	Patología concomitantes		Patología concomitantes
Factores no comunes	Tratamiento	Condiciones de higiene	Zona geográfica
	Lugar residencia trabajo	Hacinamiento	Ecología del vector
		Indumentaria	Presencia de roedores
		Población de parásitos	Retraso en el diagnóstico
		Comportamiento sexual	
		Desnutrición	

En la tabla 12 se resumen los hallazgos relacionados con vectores y reservorios para las tres enfermedades.

Tabla 12. Vectores y Reservorios por tipo de Rickettsia.

FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD			
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>Rickettsia typhi</i>
Reservorios	Capibara	Ardillas voladoras	Rata
	Perro		

	Coyotes		Zarigüeyas
	Mapaches		
Vectores	Rh. sanguineus	Neohaematopinus sciuropteri	Pulga del gato
	D. variabilis		
	D. andersoni		
	A. cajennense		

5.5 Rickettsiosis en Colombia

Hasta el año 2004 poco se sabía, y no se había publicado acerca de la Rickettsiosis en Colombia desde 1937, cuando Luis Patiño Camargo publicó el informe de una epidemia causada por *R. rickettsii*, llamada desde entonces como "Fiebre de Tobia" (1). En este informe, se reporta que entre julio de 1934 y agosto de 1936, 65 casos de Fiebre Manchada (RMSF, por sus siglas en inglés) fueron reportados en Tobia, Cundinamarca, 62 de los cuales fueron fatales. No se han conocido otros reportes de la enfermedad llamada "Fiebre de Tobia" localmente, dado que generalmente RMSF no es incluida como diagnóstico diferencial en los síndromes febriles (98).

Más recientemente, se han realizado algunas publicaciones como un estudio en donde se determinó la prevalencia de anticuerpos contra *R. rickettsii* en habitantes de una zona rural en Villeta, Cundinamarca y su relación con algunas características demográficas y epidemiológicas de ellos. En este estudio se determinó que "la tasa de seroprevalencia de *R. rickettsii* fue de 40,2% (149/371 muestras, CI 95%: 35,6-45,6)" (16).

En este estudio no se encontró ninguna asociación entre una prueba positiva y sexo, edad, ocupación, nivel de educación, material de construcción de la vivienda, circulación de animales domésticos dentro y fuera de casa, tiempo de permanencia en el área y número de personas que vivían en la casa (16) "La seropositividad fue menos frecuente entre aquellas personas que refirieron contacto previo con diferentes estados

del vector como son la ninfa (OR: 0,53, IC95%:0,32-0,89) y la larva (OR: 0,59, IC95%:0,20-1,66)”

En otro estudio realizado, se analizaron muestras recolectadas por el Instituto Nacional de Salud en varios sitios centinela para la vigilancia de síndromes febriles y se logró evidenciar casos positivos en múltiples áreas; el estudio se fundamentó en el análisis de 64 muestras de suero provenientes del programa de vigilancia de enfermedades febriles transmitidas por vectores con énfasis en dengue, fiebre amarilla y malaria en los años 2000 a 2004 (99).

En tres (4,7%) muestras se evidencio la presencia de anticuerpos de clase IgG; una de ellas, proveniente de Santander, presentó un título de 1:128, y dos provenientes del Guaviare mostraron un título de 1:256. Una muestra de Caldas presentó títulos de 1:512 de anticuerpos de clase IgM. A su vez, para *R. parkeri* tres (4,7%) muestras provenientes del Guaviare fueron positivas para anticuerpos de clase IgG contra *R. parkeri*, dos con títulos de 1:512 y una con un título de 1:1024; ninguna de las muestras fue positiva para IgM anti *R. parkerii*. Una de las muestras del Guaviare con título 1:512 presentó un título de 1:256 contra *R. rickettsii*. Todas las muestras evaluadas fueron negativas para IgG contra *R. typhi* y *E. chaffienses* (99).

Igualmente, se ha logrado diagnosticar brotes de Rickettsiosis ocurridos recientemente en Antioquia y Córdoba. En este último departamento, Miranda et al. ya habían reportado una seroprevalencia de 49% contra Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas en una zona del departamento, en trabajadores del área rural de 9 veredas y corregimientos de Ciénaga de Oro, en donde a parte de la prevalencia se observo u mayor porcentaje de individuos (17%) que han estado laborando entre 20 y 29 años, al igual que, un 49% de los seropositivos eran hombres y un 3% mujeres y no se observó diferencia en la seropositividad de acuerdo al sitio de procedencia, también se encontró que el mayor porcentaje de seropositividad (26%) pertenecía al grupo de ordeñadores, el segundo (11%) jornaleros, el tercero (9%) a oficios varios y por ultimo (3%) al grupo de vaqueros (100).

Recientemente se tuvo noticia de la ocurrencia de dos casos fatales de fiebre manchada en Córdoba en 2007 y tres más en Antioquia en el 2006 (1). En la primera semana del mes de marzo de 2006 se notificó tanto al Ministerio de la Protección Social como a la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, por parte del Ejercito Nacional de Colombia sobre

la ocurrencia de tres casos fatales de síndrome febril hemorrágico con compromiso pulmonar agudo en un batallón de 38 soldados campesinos que patrullaban el municipio de Necoclí, Antioquia (101).

Los soldados que enfermaron inicialmente presentaron un cuadro clínico de 8 días de evolución consistente en fiebre, cefalea, dolor retroocular, artralgias, mialgias, dolor abdominal, vómito, diarrea, taquicardia, choque, trombocitopenia, leucopenia y síndrome de dificultad respiratoria del adulto que evolucionó de manera aguda hacia la muerte. Estos casos fueron considerados inicialmente como dengue, pero ante la evidencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda severa, la mortalidad observada y la presencia de roedores silvestres en la zona, se solicitó el diagnóstico por laboratorio de hantavirus subsiguiente a otras etiologías virales y bacterianas (101).

La situación presentada en Necoclí permitió identificar un agente etiológico de alta letalidad con una presentación clínica variable que fluctúa desde casos con sintomatología leve hasta casos severos que evolucionan rápidamente a dificultad respiratoria y muerte, lo cual permite encuadrarla dentro de un síndrome de dificultad respiratoria del adulto, con características de menor prevalencia de otros síndromes como el icterico hemorrágico (101).

También, en el mes de marzo de 2007, la Secretaría Departamental de Salud de Córdoba informó al Instituto Nacional de Salud (INS) sobre tres casos fatales por síndrome febril de etiología desconocida ocurridos durante los días 23 y 28 de febrero de 2007 en el municipio Los Córdoba, zona rural de la vereda Contrapunto (99).

El departamento de Córdoba reportó 43 personas involucradas en el brote, las cuales se clasificaron de acuerdo con la información recibida en los siguientes cuatro grupos:

- 20 pacientes con historia clínica que apoyaba la presentación de síntomas y que acudieron a un centro de salud en busca de atención: dos con muestras únicas de suero, 12 con muestras pareadas y seis fallecidos (dos con muestra de suero y cuatro con necropsia). De este grupo sólo en un paciente no se obtuvo la historia clínica, pero el departamento verbalmente refirió que pertenecía a este grupo.
- ocho convivientes: cuatro con única muestra y cuatro con muestras pareadas.

- seis personas no clasificadas como pacientes o convivientes (carecen de historia clínica que soporte la presentación de síntomas), de las que se recibieron cuatro muestras únicas y dos muestras pareadas.
- nueve personas de las que se recibió historia clínica pero no así muestras. El brote de Los Córdoba correspondió al segundo brote de tales magnitudes por *Rickettsia* en el país. La experiencia adquirida permitió un rápido control del brote; a pesar de la instauración temprana del tratamiento antibiótico, la tasa de letalidad fue alta (99).

De las especies encontradas en la vereda Contrapunto, *Amblyomma cajennense* y *Rhipicephalus sanguineus* son vectores de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas o fiebre de Tobia, como se le conoce en Colombia (99).

Más recientemente, en el año 2008 se tuvo noticia de un brote ocurrido en el departamento de Antioquia, en el Distrito de Turbo en el corregimiento de Alto de Mulatos, en donde se identificaron 22 casos sospechosos pero logro establecer nexo epidemiológico en 15 de ellos incluyendo 2 fallecidos. En este brote se logro identificar la presencia de garrapatas *A. cajennense* y *Rh. sanguineus* (102).

Los datos anteriores, confirman que las enfermedades causadas por Rickettsias son prevalentes en nuestro país. Las condiciones epidemiológicas favorables, incluidos la presencia de vectores, las actividades humanas que facilitan el contacto con los vectores y el clima propicio, apoyan esta premisa (1).

También, se ha logrado documentar la presencia de Tifus endémico en el norte del departamento de Caldas, a pesar de que el Tifus murino no ha sido reportado en la literatura internacional, es frecuentemente sospechado en este departamento y "confirmado" con una reacción positiva Weil Felix (aglutinación de *Proteus vulgaris* OX 19) una prueba de baja especificidad y sensibilidad que se usa con antígenos no rickettsiales (32).

En el panorama epidemiológico nacional, Caldas es el único departamento de Colombia que se ha caracterizado porque año tras año reporta la mayor cantidad de casos de tifus murino; el número de casos ha oscilado entre 100 y 400 (1). Hay una variación año tras año en la que el número de casos reportados a veces se triplican con respecto al año anterior, lo cual estaría indicando que hay diferentes factores que pueden afectar la casuística de la enfermedad (32).

En el año 2006, la Dirección Seccional de Salud de Caldas, el Instituto Nacional de Salud y la Universidad de Texas hicieron un estudio en diferentes municipios del norte de Caldas, en el que obtuvieron 121 muestras de pacientes con síntomas compatibles y una prueba de Weil Felix mayor a 1:320. A estas muestras se les realizaron Inmunofluorescencia indirecta frente a *Rickettsia typhi*, y se encontró un porcentaje de muestras positivas para Ig M del 26%, pero solamente 11 presentaron un aumento en el título de Ig G en sueros pareados, lo cual indica que de los 121 pacientes con sintomatología compatible solo a 11 se les pudo confirmar el tifo murino por métodos serológicos, lo que quiere decir que menos del 10% verdaderamente tenían tifo murino (32).

A pesar de algunos avances en la identificación y diagnóstico de la Rickettsiosis en Colombia se reconoce que en muchos casos este tipo de enfermedades no son diagnosticadas y pasan desapercibidas, esto posiblemente ocurre, dado que los habitantes de zonas rurales acuden, sin consulta ni fórmula médica, directamente a farmacias donde obtienen una combinación de tetraciclinas y diversos agentes antigripales (llamada "matrimonio") (1).

6. Discusión de Resultados

En el presente estudio es importante aclarar que si bien todos los artículos incluidos para la determinación de los resultados son indexados, la mayoría corresponden a estudios de tipo descriptivo, esto no nos permite tener un alto nivel de evidencia en los datos registrados y por lo tanto no se pueden realizar inferencias ni extrapolaciones a poblaciones, ni otro tipo de publicaciones.

En Latinoamérica y Colombia, existe poca información en relación al tema, en estas áreas la mayoría de publicaciones corresponden a Brasil y en el caso de Colombia las pocas publicaciones encontradas no se encuentran indexadas, esto puede ser consecuencia de los recursos asignados a la investigación y los grupos de investigadores presentes en cada uno de los países.

Las medidas de presentación para Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas indican que la prevalencia de esta enfermedad se puede presentar comúnmente entre 5% y 16%, la incidencia cerca de 1 a 3 casos/millón de personas y la letalidad de acuerdo a los países puede estar de 5 a 10 % en Estados Unidos y 30 a 40% en Brasil. Estas cifras demuestran que la enfermedad tiene un alto impacto sobre las poblaciones y sus variaciones pueden ser debidas a la variación en los métodos de medición, a los factores asociados y al desarrollo de la vigilancia epidemiológica en cada uno de los países.

En el caso de los animales las seroprevalencias evidenciadas en la mayoría de los casos suelen ser más altas que en humanos, esto puede ser una herramienta a utilizar de acuerdo a los sistemas de vigilancia epidemiológica implementados en cada país.

Para el caso de los vectores, la prevalencia de infección en garrapatas usualmente es baja (menor del 1%) configurando de esta manera un riesgo bajo de ser infectado posterior a la exposición a estas. esto confirma la necesidad de otros factores para la presentación de la enfermedad.

Se lograron documentar algunos factores asociados a las enfermedades, es importante entender que si bien algunos no son modificables, otros son susceptibles de ser intervenidos, este puede ser el punto clave para iniciar las acciones de prevención y control de la enfermedad.

En la sintomatología clínica si bien se menciona insistentemente la aparición de la triada "dolor de cabeza, fiebre y erupción" esta no siempre es patognomónica, sin embargo ante la sospecha por presentación de alguno de estos síntomas es necesario iniciar la intervención terapéutica, solo así se puede lograr una pronta y adecuada mejora el pronóstico.

Las mascotas juegan un papel fundamental en la transmisión de las enfermedades especialmente los caninos tiene la capacidad de mantener la infección, por tanto, se hace necesario intervención de Salud Pública Veterinaria a fin de disminuir los riesgos de la enfermedad a través del buen manejo de mascotas.

De otro lado, en el tifus epidémico se determino que el punto crítico de la presentación de la infección es el papel del piojo como vector de *R. prowazekii*, es por esto, que las medidas de prevención y control deben ser dirigidas hacia el control de estos ectoparásitos.

La presentación de la enfermedad de Brill Zinsser se puede presentar en 10% al 20% de la personas que presentaron la enfermedad aguda es por esto que se debe prestar especial atención a los pacientes que padecieron la enfermedad a fin de minimizar la posibilidad de transmisión en nuevos focos.

Igualmente, la enfermedad del tifus epidémico en todos los casos está asociada a malas condiciones de higiene derivadas de condiciones sociales adversas, dentro de las que se encuentran guerras, hambrunas, desplazamiento, entre otros. Entender lo anterior, es fundamental para generar intervenciones adecuadas de acuerdo a las condiciones de vulnerabilidad social que presente la población.

El tifus endémico es una enfermedad aparentemente más prevalente alrededor del mundo que otros tipos de *Rickettsia* por ello, se logro documentar una mayor cantidad de reportes por país. Esto demuestra la ubicuidad de sus vectores y sus reservorios los roedores.

Igual que otras *Rickettsias* la *R. typhi* demostró prevalencia de la infección en algunos animales domésticos como gatos, esto confirma la necesidad de iniciar acciones intersectoriales que permitan dar un adecuado manejo a los animales domésticos mediante la educación sanitaria.

Si bien en Colombia se ha logrado documentar la presencia de estas enfermedades, es fundamental continuar y fortalecer la investigación en Rickettsias a fin de mejorar las intervenciones realizadas y poner de manifiesto la importancia de las patologías en la salud pública del país.

Los resultados de la presente revisión son una compilación de resultados de otras revisiones, por lo tanto, los datos consignados en la misma no están en contravía de los reportes realizados en diferentes puntos del mundo.

Finalmente, la presente revisión puede servir como elemento de base para iniciar la investigación en diferentes áreas de la Rickettsiología en Colombia, mediante la comparación de datos epidemiológicos y la verificación de la exposición de las poblaciones a riesgo con los factores asociados mencionados en este documento.

7. Conclusiones

Las enfermedades Rickettsiales son de distribución global esto se demuestra en la cantidad de reportes y datos recogidos en diferentes partes del mundo.

La metodología de revisión amplia de literatura permite profundidad en el tema dado que es posible capturar numerosos reportes de diferentes zonas geográficas, importante para formular preguntas de investigación relacionados con el evento en Colombia.

Dada la complejidad de las enfermedades Rickettsiales es fundamental la participación de profesiones y profesionales afines a la Medicina Humana, Medicina Veterinaria, Microbiología, Biología, entre otras, que permitan un abordaje interdisciplinario y una intervención adecuada, de acuerdo a las condiciones propias de cada una de las regiones.

El mejor método de control de enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas, piojos y pulgas es evitar las picaduras de estos artrópodos, para esto la prevención y el control de los mismos son fundamentales como intervenciones de salud pública.

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas presenta medidas epidemiológicas que se comportan de acuerdo a las características propias de la enfermedad y de las regiones en donde se presenta, por ello, las variaciones establecidas en los datos registrados.

Así mismo, los animales presentan mayor seroconversión que los humanos, por tanto, pueden ser útiles en la implementación de sistemas de vigilancia centinela en zonas endémicas.

En la enfermedades rickettsiales existen factores susceptibles de ser intervenidos sobre los cuales se deben enfocar las acciones de salud pública implementadas des de los entes estatales y regionales.

Colombia zonas cálidas y templadas presentan características propicias para el desarrollo de los vectores y la exposición

En el caso de sospecha de enfermedades rickettsiales un punto clave de intervención es iniciar tratamiento esto disminuye la posibilidad de desenlaces fatales y secuelas en los enfermos.

Si bien, los vectores son los responsables de la transmisión de las enfermedades, la picadura o presencia del vector no necesariamente genera enfermedad.

En la mayoría de países se realizan estudios sobre Rickettsiosis, porque se consideran problemas de Salud Pública, dado que, se han presentado brotes y epidemias con alto costo económico y social.

La enfermedad del Tifus epidémico está asociada fundamentalmente con condiciones de precariedad y carencias de saneamiento ambiental por eso la intervención adecuada es prevenir las malas condiciones de higiene en los hogares y en las personas.

En la enfermedad del tifus epidémico existe poca información acerca de las medidas epidemiológicas especialmente de incidencia. Esto es una dificultad dado que no se pueden trazar líneas de base para medir las intervenciones realizadas.

Los roedores junto con las pulgas tienen el papel más importante en la transmisión de *R. typhi*, por ello las acciones de prevención y control deben estar encaminadas a prevenir la infestación de los hogares mediante la educación.

El reporte de *R. typhi* en América es muy pobre. Se referenciaron pocas publicaciones que abordaran la enfermedad esto debido a que existen otras prioridades en lo que a enfermedades Rickettsiales se refiere.

Las mascotas juegan un papel fundamental para la presentación de la enfermedades rickettsiales, por ello deben ser objeto de intervención mediante programas de prevención encaminados a mejorar las condiciones de vida de los animales en los hogares.

En Colombia no hay o hay poca información el tema, especialmente en Tifus epidémico del cual no se encontraron publicaciones que pudieran dar cuenta de la situación en alguna zona del país.

Es por esto, que se hace necesario investigar las enfermedades en el país, a fin de, caracterizar las condiciones geográficas, económicas y sociales, así como, la epidemiología y las intervenciones a realizar.

8. Recomendaciones para la Vigilancia Epidemiológica

Formular el protocolo de vigilancia epidemiológica para Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en Colombia.

Iniciar vigilancia centinela con animales susceptibles, zonas endémicas (caninos y equinos).

Revisión profunda en el tema aspectos clínicos y sociales que están asociados a las enfermedades.

Investigar sobre las medidas de presentación en Colombia a fin de generar líneas de base que permitan evaluar las intervenciones a realizar. Así mismo, documentar aspectos de transmisión importantes como reservorios y huéspedes amplificadores.

Identificar los factores de asociados a la enfermedad en Colombia con el fin de orientar acciones de prevención y control y de vigilancia epidemiológica.

Identificar la situación de los grupos vulnerables en Colombia como las víctimas del conflicto interno y desplazamiento forzado en algunas zonas del país, con el fin no perpetuar la consolidación de los cordones de miseria generando medidas de prevención a estas enfermedades.

Integrar Sistemas de Información Geográfica en Epidemiología permitiendo construir mapas de riesgo incluyendo características geográficas, climáticas y sociales que actúan como factores asociados a la enfermedad.

Caracterizar epidemiológicamente las zonas endémicas y de endemidad desconocida, mediante la intervención y la investigación en campo.

Articulación con el ICA y otras autoridades para la respuesta combinada en casos confirmados o sospechosos en animales, así como, optimización por parte de las autoridades de salud el control de animales callejeros involucrados en los ciclos de transmisión de las enfermedades.

Conformación de grupos intersectoriales con importante participación de Salud Pública Veterinaria para ejecutar programas de prevención y control especialmente en animales domésticos que actúan como reservorios de enfermedades Rickettsiales.

Controlar las condiciones sanitarias para la tenencia de animales mediante la asistencia técnica de las diferentes autoridades nacionales, departamentales y municipales.

Implementar estrategias de control vectorial, en zonas de alta proliferación, así como tipificar las especies de garrapatas, piojos y pulgas involucradas en los ciclos de transmisión en Colombia.

Utilización de los medios masivos de comunicación para la educación sanitaria con campañas de sensibilización pública y programas sobre la prevención de enfermedades Rickettsiales.

Realizar una capacitación a los médicos de las zonas endémicas no solo en el área de las enfermedades Rickettsiales sino en otras enfermedades que por su prevalencia pueden ser más o menos comunes en su área de trabajo.

Implementar medidas de saneamiento en las comunidades que lo necesitan, como la adecuada disposición de basuras, y el aseguramiento de los servicios básicos de saneamiento especialmente en las áreas rurales.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la profesora Myriam Acero, Epidemióloga, Docente Universitaria Medicina Veterinaria, por su apoyo y acompañamiento en la realización del presente trabajo de grado.

A la profesora María Eugenia Mazuera Coordinadora de la especialización en epidemiología para Bogotá, por su apoyo, colaboración y consejo a lo largo del posgrado.

A la Universidad Nacional de Colombia, ya que gracias al acceso a sus bases de datos se consiguió la mayoría de artículos objeto de la presente revisión.

A todas aquellas personas que de una u otra manera aportaron a la realización del presente trabajo, Gracias

Bibliografía

1. OPS. Área de Prevención y Control de Enfermedades. Unidad de Salud Pública Veterinaria. Consulta OPS/OMS de expertos sobre Rickettsiosis en las Américas: informe final. Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil: OPS, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 2004;
2. Valbuena G. Fiebres que no deberían matar: editorial. **Biomedica** [artículo en internet] 1997 Julio [Consulta: 18 de abril de 2008] 27(3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572007000300001&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
3. Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Rickettsioses. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(3):163-72.
4. Patiño C L. A spotted fever in Tobia, Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 1937. Citado por: Comité Editorial. *Biomédica* 2006; 26: 178-93.
5. Bechah Y, Capo C, Mege JL, Raoult D. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(7):417-26.
6. Elston DM. Rickettsial skin disease: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005;23(6):541-4
7. Azad AF. Pathogenic rickettsiae as bioterrorism agents. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 Suppl 1:S52-5.
8. Carmichael JR, Fuerst PA. A rickettsial mixed infection in a *Dermacentor variabilis* tick from Ohio. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1078:334-7.
9. López Del P. Javier, Abarca V. Katia y Azócar A. Teresa. Evidencia Clínica y Serológica de Rickettsiosis Canina en Chile. *Rev. Chil Infect* 2007; 24 (3): 189-193.
10. Calvo A, Chevarría L, García Uscamayta L, Arizábal Pisco M, Quispe Monge M.. Tifus Exantemático en las provincias de Quispicanchis, Paucartambo y Acomayo del departamento del Cusco, Perú. *Rev. peru. med. exp. salud publica* [artículo en internet] 2003 jul.-sept.. [Consulta: 18 de abril de 2008] 20(3) Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Medicina_Experimental/v20_n3/Pdf/a06.pdf.
11. Blair P J, Schoeler G B, Moron C, Anaya E, Caceda R, Céspedes M, et al. Evidence of rickettsial and leptospira infections in Andean Northern Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 357-63.

12. Schoeler G B, Morón C, Richards A, Blair P J, Olson JG. Human Spotted Fever rickettsial infections. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 622-4.
13. Oliveira R P, Galvão M A M, Mafra C L, Chamone C B, Calic S B, Silva S U, et al. *Rickettsia felis* in *Ctenocephalides* spp. Fleas, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 317-9.
14. Blair P J, Jiang J, Schoeler G B, Moron C, Anaya E, Céspedes M, et al. Characterization of Spotted Fever Group *Rickettsiae* in flea and tick specimens from Northern Peru. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4961-7.
15. Cicuttin G L, Rodríguez Vargas M, Jado I, Anda P. Primera detección de *Rickettsia massiliae* en la ciudad de Buenos Aires. Resultados preliminares. *Rev Argentina Zoonosis* 2004; 1; 8-10
16. Valbuena G, Hidalgo M, Sánchez R, Orejuela L, Hernández J, et al. Seroprevalencia de *Rickettsia rickettsii* en una población sana en Villeta, [sitio en internet]. Disponible en: <http://www.scholargoogle.com.co> Consulta: 18 de abril de 2008
17. Fernández Rubio F. Artrópodos y salud humana. Pamplona, España: Departamento de Salud Pamplon; 1999
18. Morón C. Cecilia. Tifus Exantemático: Enfermedad Reemergente En El Perú. Tema de Revisión. *Rev. Med. Exp* 1999; 15(1-2):51-54
19. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, Paddock CD, Bloch KC, Krusell A, Sexton DJ, Buckingham SC, Marshall GS, Storch GA, Dasch GA, McQuiston JH, Swerdlow DL, Dumler SJ, Nicholson WL, Walker DH, Eremeeva ME, Ohl CA; Tickborne Rickettsial Diseases Working Group; CDC. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-4):1-27
20. Brouqui P, Raoult D. Arthropod-borne diseases in homeless. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1078:223-35.
21. Houhamdi L, Raoult D. Experimentally infected human body lice (*pediculus humanus humanus*) as vectors of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* in a rabbit model. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(4):521-5.
22. Saito TB, Cunha-Filho NA, Pacheco RC, Ferreira F, Pappen FG, Farias NA, Larsson CE, Labruna MB. Canine infection by *rickettsiae* and *ehrlichiae* in southern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(1):102-8.

23. Estripeaut D, Aramburú MG, Sáez-Llorens X, Thompson HA, Dasch GA, Paddock CD, Zaki S, Eremeeva ME. Rocky Mountain spotted fever, Panama. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(11):1763-5.
24. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LE, Jacobs RF; Tick-borne Infections in Children Study Group. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr.* 2007;150(2):180-4
25. Gehrke FS, Mendes do Nascimento EM, Rodrigues de Souza E, Colombo S, Jacintho da Silva L, Schumaker TT. Detection of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia* sp. in blood clots in 24 patients from different municipalities of the State of Sao Paulo, Brazil. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1078:260-2
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal cases of Rocky Mountain spotted fever in family clusters--three states, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 May 21;53(19):407-10.
27. Dumler JS, Walker DH. Rocky Mountain spotted fever--changing ecology and persisting virulence. *N Engl J Med.* 2005;353(6):551-3
28. Razzaq S, Schutze GE. Rocky Mountain spotted fever: a physician's challenge. *Pediatr Rev.* 2005;26(4):125-30
29. Guedes E, Leite RC, Prata MC, Pacheco RC, Walker DH, Labruna MB. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(8):841-5. Epub 2006 Jan 20.
30. Demma LJ, Traeger M, Blau D, Gordon R, Johnson B, Dickson J, Ethelbah R, Piontkowski S, Levy C, Nicholson WL, Duncan C, Heath K, Cheek J, Swerdlow DL, McQuiston JH. Serologic evidence for exposure to *Rickettsia rickettsii* in eastern Arizona and recent emergence of Rocky Mountain spotted fever in this region. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2006;6(4):423-9.
31. Foley J., Drazenovich N., Leutenegger M., Chomel B. Association between poyarthritis and thrombocytopenia and increased prevalence of vectorborne pathogens in Californian dogs. *Veterinary Record* 2007; 160:159-162
32. Hidalgo M, Salguero E, de la Ossa A, Sánchez R, Vesga JF, Orejuela L, Valbuena G. Murine typhus in Caldas, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):321-2.

33. Günther G, Haglund M. Tick-borne encephalopathies : epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *CNS Drugs*. 2005;19(12):1009-32
34. Zhu Y, Fournier PE, Ogata H, Raoult D. Multispacer typing of *Rickettsia prowazekii* enabling epidemiological studies of epidemic typhus. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4708-12.
35. Badiaga S, Brouqui P, Raoult D. Autochthonous epidemic typhus associated with *Bartonella quintana* bacteremia in a homeless person. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(5):638-9.
36. Mokrani K, Fournier PE, Dalichaouche M, Tebbal S, Aouati A, Raoult D. Reemerging threat of epidemic typhus in Algeria. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3898-900.
37. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control de Salud Pública. Sistema Nacional de Vigilancia de Eventos de Interés en Salud Pública, Sivigila 2006: V.1. Protocolo de vigilancia de tifus [CD- ROM]. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2006.
38. Civen R, Ngo V. Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):913-8
Punda-Polić V, Luksić B, Capkun V. Epidemiological features of Mediterranean spotted fever, murine typhus, and Q fever in Split-Dalmatia County (Croatia), 1982-2002. *Epidemiol Infect*. 2008; 136(7):972-9.
Hernández Cabrera M, Angel-Moreno A, Santana E, Bolaños M, Francès A, Martín-Sánchez MS, Pérez-Arellano JL. Murine typhus with renal involvement in Canary Islands, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(4):740-3.
39. Letaïef AO, Kaabia N, Chakroun M, Khalifa M, Bouzouaia N, Jemni L. Clinical and laboratory features of murine typhus in central Tunisia: a report of seven cases. *Int J Infect Dis*. 2005;9(6):331-4.
40. Mouffok N, Parola P, Raoult D. Murine typhus, Algeria. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(4):676-8.
41. Nogueras MM, Cardeñosa N, Sanfeliu I, Muñoz T, Font B, Segura F. Evidence of infection in humans with *Rickettsia typhi* and *Rickettsia felis* in Catalonia in the Northeast of Spain. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1078:159-61.
42. La Colaboración Cochrane, Oxman Andrew y Clarke Mike. *Manual de Revisores 4.*; 2000

43. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 4 de octubre de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: El Ministerio; 1993.
44. Graf PC, Chretien JP, Ung L, Gaydos JC, Richards AL. Prevalence of seropositivity to spotted fever group rickettsiae and *Anaplasma phagocytophilum* in a large, demographically diverse US sample. *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):70-7
45. Hilton E, DeVoti J, Benach JL, Halluska ML, White DJ, Paxton H, Dumler JS. Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States. *Am J Med*. 1999;106(4):404-9.
46. Razzaq S, Schutze GE. Rocky Mountain spotted fever: a physician's challenge. *Pediatr Rev*. 2005;26(4):125-30
47. Marshall GS, Stout GG, Jacobs RF, Schutze GE, Paxton H, Buckingham SC, DeVincenzo JP, Jackson MA, San Joaquin VH, Standaert SM, Woods CR; Tick-Borne Infections in Children Study Group. Antibodies reactive to *Rickettsia rickettsii* among children living in the southeast and south central regions of the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(5):443-8.
48. De Lemos ER, Alvarenga FB, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, Ferebee TL, Zaki SR, Ferreira FC, Ravagnani RC, Machado RD, Guimarães MA, Coura JR. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(4):329-34.
49. Letaïef A. Epidemiology of rickettsioses in North Africa. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1078:34-41
50. Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):888-911
51. Jang WJ, Choi YJ, Kim JH, Jung KD, Ryu JS, Lee SH, Yoo CK, Paik HS, Choi MS, Park KH, Kim IS. Seroepidemiology of spotted fever group and typhus group rickettsioses in humans, South Korea. *Microbiol Immunol*. 2005;49(1):17-24.
52. Medina-Sanchez A, Bouyer DH, Alcantara-Rodriguez V, Mafra C, Zavala-Castro J, Whitworth T, Popov VL, Fernandez-Salas I, Walker DH. Detection of a typhus group *Rickettsia* in *Amblyomma* ticks in the state of Nuevo Leon, Mexico. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1063:327-32.

53. Perez-Avraham G, Yagupsky P, Schlaeffer F, Borer A, Caiserman S, Riesenberk K. Zoonotic infections as causes of hospitalization among febrile Bedouin patients in southern Israel. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(3):301-3
54. Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R, Blacksell SD, Soukkhaseum V, Rasachack B, Phiasakha K, Soukkhaseum S, Frichithavong K, Chu V, Keolouangkhout V, Martinez-Aussel B, Chang K, Darasavath C, Rattanavong O, Sisouphone S, Mayxay M, Vidamaly S, Parola P, Thammavong C, Heuangvongsy M, Syhavong B, Raoult D, White NJ, Newton PN. Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):256-62.
55. Zhang L, Shan A, Mathew B, Yin J, Fu X, Zhang J, Lu J, Xu J, Dumler JS. Rickettsial Seroepidemiology among farm workers, Tianjin, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(6):938-40.
56. De Sousa R, Edouard-Fournier P, Santos-Silva M, Amaro F, Bacellar F, Raoult D. Molecular detection of *Rickettsia felis*, *Rickettsia typhi* and two genotypes closely related to *Bartonella elizabethae*. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(4):727-31.
57. Hidalgo M, Sánchez R, Orejuela L, Hernández J, Walker DH, Valbuena G. Prevalence of antibodies against spotted fever group rickettsiae in a rural area of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Aug;77(2):378-80.
58. 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(1):45.
59. Fergie JE, Purcell K, Wanat D. Murine typhus in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(6):535-8.
60. Nicholson WL, Gordon R, Demma LJ. Spotted fever group rickettsial infection in dogs from eastern Arizona: how long has it been there? *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1078:519-22.
61. Sangioni LA, Horta MC, Vianna MC, Gennari SM, Soares RM, Galvão MA, Schumaker TT, Ferreira F, Vidotto O, Labruna MB. Rickettsial infection in animals and Brazilian spotted fever endemicity. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(2):265-70.
62. Horta MC, Labruna MB, Sangioni LA, Vianna MC, Gennari SM, Galvão MA, Mafra CL, Vidotto O, Schumaker TT, Walker DH. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever-endemic area in the state of São Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group *Rickettsia*. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(1):93-7.

63. Tay ST, Kamalanathan M, Rohani MY. Antibody prevalence of *Orientia tsutsugamushi*, *Rickettsia typhi* and TT118 spotted fever group rickettsiae among Malaysian blood donors and febrile patients in the urban areas. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003 Mar;34(1):165-70.
64. Richards AL, Ratiwayanto S, Rahardjo E, Kelly DJ, Dasch GA, Fryauff DJ, Bangs MJ. Serologic evidence of infection with ehrlichiae and spotted fever group rickettsiae among residents of Gag Island, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(4):480-4.
65. Richards AL, Rahardjo E, Rusjdi AF, Kelly DJ, Dasch GA, Church CJ, Bangs MJ. Evidence of *Rickettsia typhi* and the potential for murine typhus in Jayapura, Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(4):431-4.
66. Ammerman NC, Swanson KI, Anderson JM, Schwartz TR, Seaberg EC, Glass GE, Norris DE. Spotted-fever group *Rickettsia* in *Dermacentor variabilis*, Maryland. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1478-81.
67. Chapman AS, Murphy SM, Demma LJ, Holman RC, Curns AT, McQuiston JH, Krebs JW, Swerdlow DL. Rocky mountain spotted fever in the United States, 1997-2002. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Oct;1078:154-5.
68. Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, Krebs JW, Paddock CD, Childs JE. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63(1-2):21-6.
69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Murine typhus--Hawaii, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(50):1224-6.
70. Bishara J, Hershkovitz D, Yagupsky P, Lazarovitch T, Boldur I, Kra-Oz T, Pitlik S. Murine typhus among Arabs and Jews in Israel 1991--2001. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(12):1123-6.
71. Miguélez M, Laynez P, Linares M, Hayek M, Abella L, Marañez I. [Murine typhus in Tenerife. Clinicoepidemiological study and differential clinical features with Q fever] *Med Clin (Barc)*. 2003;121(16):613-5.
72. Bernabeu-Wittel M, del Toro MD, Nogueras MM, Muniain MA, Cardeñosa N, Márquez FJ, Segura F, Pachón J. Seroepidemiological study of *Rickettsia felis*, *Rickettsia typhi*, and *Rickettsia conorii* infection among the population of southern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(6):375-81.
73. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch Intern Med*. 2003;163(7):769-74

74. Martínez-Medina MA, Alvarez-Hernández G, Padilla-Zamudioa JG, Rojas-Guerra MG. [Rocky Mountain spotted fever in children: clinical and epidemiological features] *Gac Med Mex.* 2007; 143(2):137-40.
75. Hechemy KE, Oteo JA, Raoult D, Silverman DJ, Blanco JR. A century of rickettsiology: emerging, reemerging rickettsioses, clinical, epidemiologic, and molecular diagnostic aspects and emerging veterinary rickettsioses: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1078:1-14.
76. Raoult D, Birtles RJ, Montoya M, Perez E, Tissot-Dupont H, Roux V, Guerra H. Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):434-6.
77. Tarasevich IV, Mediannikov OY. Rickettsial diseases in Russia. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1078:48-59.
78. Abrahamian FM. Consequences of delayed diagnosis of Rocky Mountain spotted fever in children--West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May--July 2000. *Ann Emerg Med.* 2001;37(5):537-40.
79. Childs JE, Paddock CD. Passive surveillance as an instrument to identify risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: is there more to learn? *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(5):450-7.
80. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis.* 2001;184(11):1437-44
81. Sexton DJ, Kaye KS. Rocky mountain spotted fever. *Med Clin North Am.* 2002;86(2):351-60
82. Gayle A, Ringdahl E. Tick-borne diseases. *Am Fam Physician.* 2001 Aug 1;64(3):461-6.
83. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(11):724-32.
84. Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, Paddock CD, Blau DM, Eremeeva ME, Dasch GA, Levin ML, Singleton J Jr, Zaki SR, Cheek JE, Swerdlow DL, McQuiston JH. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med.* 2005;353(6):587-94.

85. Galvão MA, Lamounier JA, Bonomo E, Tropia MS, Rezende EG, Calic SB, Chamone CB, Machado MC, Otoni ME, Leite RC, Caram C, Mafra CL, Walker DH. [Emerging and reemerging rickettsiosis in an endemic area of Minas Gerais State, Brazil] *Cad Saude Publica*. 2002 Nov-Dec;18(6):1593-7
86. Bischof R, Rogers DG. Serologic survey of select infectious diseases in coyotes and raccoons in Nebraska. *J Wildl Dis*. 2005;41(4):787-91
87. Zoguéréh DD, Ndiokubwayo JB, Simboyinuma A. [Epidemic typhus in tropical Africa. A reemerging disease that is severe but curable] *Sante*. 2000;10(5):339-44.
88. Foley JE, Nieto NC, Clueit SB, Foley P, Nicholson WN, Brown RN. Survey for zoonotic rickettsial pathogens in northern flying squirrels, *Glaucomys sabrinus*, in California. *J Wildl Dis*. 2007;43(4):684-9.
89. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Beltrán M. Prevalence of antibodies to *Rickettsia typhi* in an area of the center of Spain. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(10):927-8
90. Nogueras MM, Cardeñosa N, Sanfeliu I, Muñoz T, Font B, Segura F. Evidence of infection in humans with *Rickettsia typhi* and *Rickettsia felis* in Catalonia in the Northeast of Spain. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1078:159-61.
91. Sekhar WY, Devi S. The increasing prevalence of Endemic Typhus in Kuala Lumpur and an evaluation of a diagnostic ELISA dot test for the detection of antibodies to *Rickettsia typhi*. *Singapore Med J*. 2000 May;41(5):226-31.
92. Gikas A, Doukakis S, Pediaditis J, Kastanakis S, Psaroulaki A, Tselentis Y. Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96(3):250-3.
93. Lledó L, Gegúndez MI, Serrano JL, Saz JV, Beltrán M. A sero-epidemiological study of *Rickettsia typhi* infection in dogs from Soria province, central Spain. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(8):861-4.
94. Whiteford SF, Taylor JP, Dumler JS. Clinical, laboratory, and epidemiologic features of murine typhus in 97 Texas children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Mar;155(3):396-400.
95. Okabayashi T, Hasebe F, Samui KL, Mweene AS, Pandey SG, Yanase T, Muramatsu Y, Ueno H, Morita C. Short report: prevalence of antibodies against spotted fever, murine typhus, and Q fever rickettsiae in humans living in Zambia. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Jul;61(1):70-2.

96. Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrillo P, Hernandez J, Parra E, Keng C, Small M, Olano JP, Bouyer D, Castaneda E, Walker D, Valbuena G. Rocky Mountain spotted fever, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):1058-60.
97. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Detección de anticuerpos contra arbovirus y rickettsias en sueros provenientes del programa centinela de entidades febriles, 2000-2004. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. 2007;12(6):81-96)
98. Colombia. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Brote de rickettsiosis en Los Córdoba, departamento de Córdoba febrero-marzo 2007. Informe Epidemiológico Quincenal. 2007;12(24):371-378)
99. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Brote de rickettsiosis en Necoclí, Antioquia, febrero-marzo de 2006. Informe Epidemiológico Quincenal. 2006;11(12):177-186)
100. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Altos de Mulatos – Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. Informe Epidemiológico Quincenal. 2008;13(10):145-156)