

Mónica Cecilia Mercado Uribe*

Rickettsiosis. History and up-to-date

Rickettsiosis. Historia y actualidades

Fecha de aceptación: agosto 2009

Resumen

En el presente artículo se revisa la historia y factores de riesgo de un grupo de enfermedades denominadas rickettsiosis; se describen sus presentaciones clínicas y los avances de su tratamiento. En la historia de la humanidad estos padecimientos han ocupado un papel importante; en la actualidad debe considerarse que resurgieron, por lo que sin duda encontraremos presentaciones clínicas y patógenos nuevos.

Los nuevos brotes epidémicos de rickettsiosis en todo el mundo han permitido identificar la epidemiología y presentación de estos cuadros clínicos, y con ayuda de las nuevas técnicas moleculares, describir la filogenia de estas bacterias, cuyo manejo implica un aislamiento muy difícil y alto nivel de seguridad.

Aunque en la mayoría de las unidades hospitalarias nacionales no se cuenta con medios de identificación moleculares, el conocimiento práctico de la descripción clínica y su relación con vectores, aunado a pruebas de tamizaje, puede ser de ayuda para el clínico, pues esta sospecha diagnóstica disminuiría el riesgo de muerte del paciente.

Palabras clave: *rickettsias, brotes epidémicos, vectores*

Abstract

The present article reviews the rickettsiosis' —group of diseases— history and risk factors, as well as describes its clinical presentations and treatment's updates. This illness have had a major role in human history, and today must be regarded as a re-emerging disease, which will undoubtedly find new clinical presentations and pathogens.

New outbreaks throughout the world have identified its new epidemiology and clinical presentations, and with the help of new molecular techniques have been able to describe the phylogeny of these bacteria, which management implies a very difficult isolation and a high level of security.

Although most of the national hospital units don't have the molecular means of identification, practical knowledge in the clinical illnesses and their relationship with vectors —coupled with screening tests— could be helpful for the clinician, because this diagnostic suspicion could reduce the risk of patient deaths.

Keywords: *rickettsia, outbreaks, vectors*

Introducción

La participación en la historia de la humanidad de las antropozoonosis, que abarcan los grupos de fiebres manchadas y tifo, han mermado la vida de más seres humanos que las guerras.¹

Las primeras descripciones de tifo son tan antiguas como la de la plaga de Atenas; en el siglo XIII, durante la con-

quista de Granada, se le llamó "tabardillo", y causó una mortalidad muy alta. En América, pudo existir antes de la conquista, pues se han encontrado en Perú piojos en momias.²

La propagación del tifo de Chipre a diferentes lugares de Europa coincidió con otra epidemia en la Nueva España,

*Infectóloga Pediatra, Maestra en Ciencias con Orientación en Pediatría, Médica Adscrita al Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara.

Correspondencia:

Calle Coronel Calderón 777, Torre de Especialidades, piso 10,

Infectología Pediátrica, colonia Alcalde Barranquitas, Centro, C.P. 44280, Guadalajara, Jal.

Tel: (33) 36-14-76.45, 36-14-55-01, ext. 205.

Fax: (33) 36-58-09-90.

E-mail: monicauribe_99@yahoo.com.mx

conocida como cocolistle, hacia 1530. Las siguientes epidemias, conocidas como matlazahuatl, en 1575, 1576 y 1577 afectaron de principio a la población mexicana indígena, pero conforme avanzaron, hicieron víctimas a las poblaciones mestizas, criollas y de clase acomodada. Hasta la primera mitad del siglo pasado se le relacionaba con las variaciones de los vientos, la suciedad y la infestación de piojos entre los indígenas.³ En total, cobró alrededor de nueve millones de muertes.

Durante las guerras napoleónicas, en 1812, ocurrió un devastador brote de tifo que mató a alrededor de 700 000 personas. Más adelante, se diseminó de Serbia al centro de Europa durante la Primera Guerra Mundial, y después de la Revolución bolchevique, a Rusia, donde se estima que alrededor de 25 millones de personas contrajeron la enfermedad, de los cuales murieron tres.

El tifo fue motivo de investigación por parte de los científicos nazis, y provocaron la infección en 600 prisioneros de campos de concentración para evaluar el efecto terapéutico del fenol o la vacunación, en vano.

Se presentó de nuevo en la guerra civil de Burundi de 1997, asociado a dolor abdominal, y se le denominó "sutama". Se contagiaron más de 45 000 personas, y la mortalidad ascendió a 15%.²

Las rickettsias son bacilos Gram negativos cortos e intracelulares, pertenecen a la familia *Rickettsiaceae*, género *Rickettsia*. Edward Maxey las describió por primera vez como caso de fiebre manchada en 1899 y en 1906, Howard T. Ricketts reportó la función de la picadura por vectores en la transmisión de *Rickettsia rickettsi*.⁴

En México, el estudio del tifo estuvo a cargo del Doctor Ángel Gaviño, parte de la ciencia de punta a principios del siglo XX. Casi a la par con los estudios del Instituto Pasteur, el Doctor Gaviño logró la reproducción del tifo en múltiples especies de monos originarios del país. Su técnica le permitió mantener bajos los costos de sus investigaciones.⁵

Hasta la primera mitad del siglo pasado, las infecciones por rickettsias incluían a *Coxiella burnetti*, agente de la fiebre Q; se conocían y asociaban a infecciones en seres humanos alrededor de 11 especies patógenas de rickettsias.

A partir de la introducción de técnicas moleculares, la taxonomía basada en la detección de cinco genes rickettsiales, entre ellos 16S rARN, excluyó a *C. burnetti* y *Orientia tsutsugamushi*, agente del tifo de las malezas predominante en Japón.^{6,7} En 2005 se identificaron nuevas especies de rickettsias asociadas a fiebres manchadas, y a partir de estas observaciones se estudiaron los ciclos de vida bacterianos y sus huéspedes vertebrados e invertebrados.⁴

Factores de riesgo

Existen reportes de personas que desarrollaron casos clínicos de tifo durante actividades de cacería por contacto con zarigüeyas, ardillas voladoras, tlacuaches y venados de cola blanca parasitados con garrapatas. Por otro lado, se observa que los viajes a regiones africanas son factor de riesgo para este tipo de infecciones.^{8,9,10} En tales casos, las personas

rara vez recuerdan haber sentido picaduras o prurito, y el evento del contacto con el vector pasa inadvertido.

En algunos estados de la República Mexicana, como Sinaloa, Nuevo León y Coahuila, desde 1985 se reporta año tras año la presencia de tifo endémico, o murino, y fiebre manchada; en Jalisco, el reporte de un caso de tifo epidémico en un niño durante 2006, puso en alerta a los médicos para considerar al tifo endémico una enfermedad re-emergente.^{11,12,13}

Los factores de riesgo a muerte por tifo son edad avanzada, intervalo mayor de cinco días del inicio de tratamiento, alcoholismo crónico, inmunosupresión, deficiencia de gluco-6-fosfato deshidrogenasa, enfermedades hematológicas (hemoglobinopatías), insuficiencia renal, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipopotasemia, inicio tardío del tratamiento y trimetoprim/sulfametoxazol.¹²

Fisiopatogenia

El periodo de incubación de las rickettsiosis suele ser de 14 días tras la inoculación ya sea por picadura del vector, el contacto con aerosoles de material infectante o la contaminación conjuntiva con heces de pulgas (*Xenopsylla cheopis*), parásitos de ratas, perros y gatos domésticos, liebres, ardillas voladoras y zarigüeyas, entre otros mamíferos.^{14,15}

En México, un estudio determinó la prevalencia de perros domésticos parasitados con garrapatas transmisoras de rickettsias en Cuernavaca, Morelos, y en todo el año se observaron cifras de 12 a 27% de perros parasitados, con picos de marzo a noviembre, de forma que también existe la posibilidad de infección en áreas urbanas. Las nuevas especies de rickettsias responsables de casos de fiebre manchada tienen como reservorio las garrapatas.^{16,17,18}

Desarrollo y multiplicación del agente

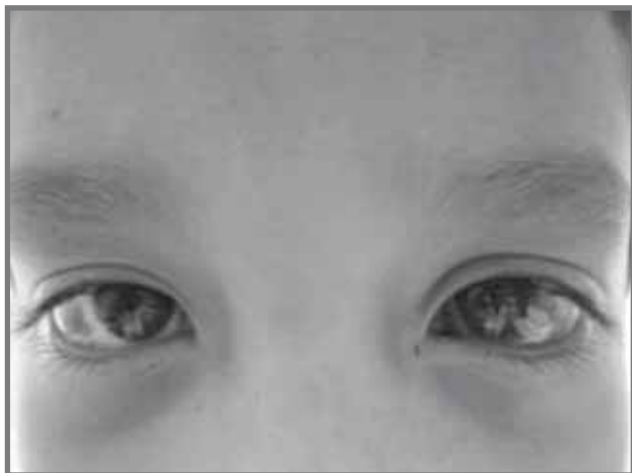
Las rickettsias infectan y se multiplican en todos los órganos de sus huéspedes invertebrados. Infectan los ovarios y los oocitos, que pueden ser infectivos en las subsecuentes etapas de vida. Por medio de las glándulas salivares de las garrapatas, transmiten la enfermedad a sus huéspedes vertebrados durante la alimentación. Las bacterias ganan acceso a las células del huésped por endocitosis; a través de movilidad mediada por actina, invaden las células endoteliales adyacentes para evitar el sistema inmune humoral.¹⁹

Rickettsia rickettsii activa kalikreína y sistemas de kinina, con lo que causa coagulación local. El interferón gama y el factor de necrosis tisular alfa activan linfocitos T y células naturales asesinas, como mediadores de la respuesta a las rickettsias.¹⁸ El incremento de la permeabilidad vascular se manifiesta como *rash* hemorrágico, perturbación respiratoria, hipopokalemia, falla renal y defectos neurológicos diversos (fotografías 1 y 2). La naturaleza de la vasculitis y el grado de trombosis y necrosis varían de acuerdo con la especie de rickettsia.²⁰

Fotografía 1
Paciente con tifo epidémico, rash petequeial y conjuntivitis hemorrágica. Fuente: Doctora Mónica Mercado.¹²



Fotografía 2
Conjuntivitis hemorrágica en paciente pediátrico con serología positiva de *Rickettsia prowasekii*. Fuente: Doctora Mónica Mercado.¹²



Signos y síntomas

En casos graves, el padecimiento se acompaña de manifestaciones neurológicas, sordera, convulsiones, hemiplejía, insuficiencia respiratoria y renal, miocarditis y necrosis de áreas distales, como dedos de manos y pies, lóbulos de oídos y genitales externos.^{21,22,23,24} Se observan hepatomegalia y esplenomegalia en 30 a 35% de los casos. Las enfermedades producidas por agentes rickettsiales abarcan:

Tifo epidémico. Se le relaciona con el piojo corporal;

en ciertas condiciones, como falta de tratamiento de un episodio agudo y hasta 20 años después, la enfermedad puede ocasionar una recaída (enfermedad de Brill Zinsser). Es probable que la patogenia tenga que ver con una falla del sistema inmunitario.¹⁷ El cuadro clínico es muy similar a tifo murino, pero la diseminación es mayor porque el piojo corporal vive en la ropa del enfermo. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son hepatolisis moderada, de 70 a 95%, alteraciones de la coagulación discretas a moderadas y trombocitopenia.⁶ La elevación de inmunoglobulinas M y G tiene en este periodo un importante papel para detectar la infección (cuadro 1).²⁰ De 1974 a 2002 se registraron en nuestro país 37 casos en los que se asoció la enfermedad a arañas voladoras; en México, podemos encontrarlas en áreas montañosas desde Tamaulipas hasta Chiapas.²⁵

Cuadro 1
Hallazgos clínicos de tifo epidémico

Síntomas	%
Fiebre	100
Cefalea	70 – 80
Manifestaciones abdominales	31 – 80
Escalofríos	60 – 82
Hepatomegalia	13 – 24
Exantema	2 – 70
Confusión	2 – 8
Tos	35 – 80
Convulsiones	4
Conjuntivitis	45 – 53
Ictericia	3 – 17

Cuadro 2
Manifestaciones clínicas de tifo murino

Síntomas	%
Fiebre	98
Artralgias	72
Malestar	89
Náuseas	66
Cefalea	87
Vómito	54
Mialgias	81
Dolor lumbar	53
Anorexia	81
Dolor abdominal	51
Escalofríos	81
Rigidez de nuca	47

Tifo murino o endémico. Causado por *R. tify*, es frecuente en países templados de mayo a octubre. Hay reportes en México en los estados de Jalisco, Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Sinaloa, Veracruz, Estado de México y Oaxaca. Las manifestaciones clínicas en adultos aparecen en el cuadro 2. Es difícil encontrar series de reportes en población pediátrica; las diferencias radican en los primeros síntomas, que se reportan como fiebre en 100%: *rash*, 57% en niños y hasta 70% en adultos.²⁶ En niños, los hallazgos de laboratorio son anemia, leucopenia, leucocitosis, elevación de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia y trombocitopenia.^{27,28} Los brotes de tifo murino en Hawái, España, Portugal, Argelia, Texas y Maldivias han despertado el interés en esta enfermedad re-emergente.^{15,22,29,30,31,32}

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Las especies de garrapatas *Rhipicephalus sanguineus*, *D. andersoni* e *Ixodes dentatus*, vectores transmisores de *R. rickettsii*, provocan una enfermedad febril con erupción purpúrica de piel, acompañada de mialgias, cefalea y lesiones necróticas. Las formas graves presentan además falla renal, edema periférico, hipovolemia, delirio, convulsiones y coma, trombosis, pericarditis y mortalidad de 10 a 25%. En México, es endémica en los estados de Coahuila y Sinaloa, con brotes de 30 a 40 personas por año.²⁸

En las últimas dos décadas se han descrito nuevos brotes de infecciones producidas por agentes rickettsiales:

- a. Fiebre manchada oriental o japonesa (*Rickettsia japonica*), de la que desde 1984 se han reportado 30 a 40 casos al año
- b. Fiebre de Aztrakhan (*R. conorii*, subespecie *Caspia*), detectada en 1970 en el área del mar Caspio. En 2001 se aisló de soldados y perros en Kosovo
- c. Ambas fiebres se acompañan de un *rash* maculopapular en 94% de los casos, de una mancha negra (*tâche noire*) en 23%, y de conjuntivitis en 32%
- d. *Rickettsia africana* (fiebre por garrapata africana)
- e. *Rickettsia honei* (fiebre manchada de las islas Flinders)
- f. *Rickettsia sibirica*, subespecie *Mongolotimonae*. Fiebre manchada de Siberia y Mongolia. Se encontró tifo de Siberia (1934), de 1979 a 1997 (23 891 casos) en China y Europa como subespecie de *R. mongolotimonae*
- g. Fiebre del Mediterráneo (*R. conorii*, *R. conorii*, subespecie *Israelensis*), descrita en 1910, endémica de Portugal y Francia
- h. *Rickettsia slovacica*
- i. En México, los reportes de casos de fiebres manchadas se habían restringido a *Rickettsia rickettsii* y *proWasekii*, pero en el estado de Nuevo León, durante 2006 se obtuvieron 25.5% de anticuerpos contra rickettsias del grupo tifo, 16% de los cuales pertenecieron a la especie *Rickettsia parkerii* a partir de 345 sueros de pacientes con un síndrome semejante al dengue. La caracterización del ADN identificó *Rickettsia proWasekii* como agente causal³³
- j. Se ha encontrado *Rickettsia felis*, otra especie trans-

mitida por pulgas de gato y perro, en más de 20 países, entre ellos México (cinco casos) desde 2000, lo que sugiere una amplia distribución de otras especies de rickettsias en nuestro territorio aún no identificadas^{33,34}

Diagnóstico precoz y tratamiento oportuno

Algunas herramientas diagnósticas son:

- a. Reacción de Weil-Félix, que determina de forma cruzada los anticuerpos de rickettsias midiendo anticuerpos para antígenos de *Proteus* OX 19, más de 1:160 en casos de epidemia y más de 1:320 en casos aislados. Podemos suponer una reacción cruzada con rickettsias, pues casi todos los agentes rickettsiales tiene epítopes comunes en los lipopolisacáridos que reaccionan con la IgG e IgM de la mayoría de los sueros de pacientes con fiebre manchada³⁵
- b. La serología, que hoy en día es el método diagnóstico más utilizado; incluye inmunoensayo enzimático, inmunofluorescencia indirecta, inmunoperoxidasa indirecta y aglutinación en látex. La infección debe confirmarse mediante elevación de cuatro veces por arriba del título de IgM para rickettsias con el método de micro-inmunofluorescencia (MIF), que presenta una sensibilidad de 84 a 100% y una especificidad de 99 a 100%. Su limitación son las reacciones cruzadas con los diferentes biogrupos de rickettsias
- c. Para identificar específicamente *Rickettsia prowasekii* hay técnicas con anticuerpos monoclonales de sensibilidad de 91%. Una segunda determinación de anticuerpos IgM, después de 7 a 21 días, y si es posible una tercera muestra entre la tercera y la cuarta semanas, confirman la infección^{36,37,38,39}
- d. Debido a que el cultivo de las rickettsias se considera de seguridad alta, se emplean cultivos celulares en varios tipos de tejidos animales y fibroblastos de pulmón de embrión humano⁴⁰
- e. Los procedimientos de cultivo rápido *shell vial* no son muy comunes, pero en el futuro serán herramientas esenciales para el tifo epidémico^{4,41,42}
- f. La inoculación en ratones lactantes para identificar después bacterias en frotis teñidos por giemsa, Macchiavello, Ruiz Castañeda o Giménez, o la biopsia de lesión vasculítica con tinción por inmunofluorescencia de las bacterias, son otras opciones⁴²
- g. La reacción de polimerasa en cadena (PCR) tiene una sensibilidad de 50% en tejido de biopsia, y la PCR anidada, de 100%²⁰
- h. La utilidad de los estudios genómicos, que permiten comparar secuencias entre especies al discriminar el origen ambiguo que otros métodos no identifican. La PCR amplifica secuencias a partir de

especímenes clínicos o de piojos corporales para su diagnóstico.⁴³ Otra ventaja de las herramientas moleculares es la posibilidad de discernir las relaciones familiares y la necesidad de reagrupar las especies para identificar nuevos agentes que antes no se consideraban patógenos⁴⁴

Tratamiento

Las rickettsias son resistentes a cefalosporinas, aminoglucósidos y penicilinas; los antibióticos con sulfas no son eficaces y pueden exacerbar las fiebres manchadas. El tratamiento con tetraciclina o cloramfenicol se originó por la necesidad de las rickettsias de sintetizar proteínas OmpB, responsables de la virulencia de la bacteria y de la formación de su membrana celular a partir del sitio de unión Ku70, ligasa receptora para células huésped.⁴⁵

El tratamiento primario es con doxiciclina oral 4 mg / kg / día, en dos dosis: para niños con peso menor de 45 kg se recomiendan 2 mg / kg, dos veces por día. La duración del tratamiento es de 7 a 10 días, o más de tres días luego del cese de la fiebre.²² Aunque no se recomienda para niños menores de nueve años, el tratamiento una vez al día por periodos cortos de 6 a 10 días puede no tener efecto importante en el esmalte dental. Una opción para pacientes alérgicos a doxiciclina es cloramfenicol oral o intravenoso de 50 a 100 mg / kg / día, en tres dosis.^{17,46,47}

Hace poco se efectuaron estudios abiertos en el grupo de las fiebres manchadas que compararon doxiciclina con azitromicina; no se observó superioridad de ningún antimicrobiano en eficacia ni en eventos adversos. La roxitromicina oral, 10 mg / kg / día, en dos dosis por 10 días para el tratamiento de tifo de los matorrales ha presentado buenos resultados,⁴⁸ mejores que doxiciclina con rifampicina.⁴⁹ Para el grupo tifo, son eficaces azitromicina oral, 5 mg / kg, una vez al día,⁵⁰ o 7 días con claritromicina oral, 10 mg / kg / día.

Los pacientes que iniciaron terapia durante los prime-

ros 5 días de la enfermedad suelen tener mejor pronóstico, pero no debe descuidarse el estado hídrico y de coagulación. Los corticoides y quinolonas son tema de polémica.^{4,6}

Históricamente, las vacunas para *R. prowazekii* utilizaron antígenos vivos y rickettsias inactivadas, que en parte cumplían su función pero se acompañaban de reacciones tóxicas indeseables y dificultades en la estandarización. Se introducirá en plásmidos la secuenciación genómica de proteínas con potencial inmunogénico e inmunoprotector, basada en los genes del agente para la invasión (*invA*), división celular (*fts*), secreción de proteínas (*sec* gen) y de virulencia (*ompA* y *ompB*, *virB* gen familiar, *cap*, *tlyA* y *tlyC*) por medio de PCR del sistema Gateway™ y sus productos para producir una vacuna con 24 genes amplificados de *R. prowazekii*, de los cuales 15 irán a un vector de clonación en un intento por proteger a población vulnerable.⁵¹

Discusión

En la mayoría de los casos, la prevención depende de una cultura de protección ante los riesgos; la vestimenta de colores claros y brillantes facilita la visibilidad de posibles vectores, y los pantalones y botas, además de repelentes contra insectos y el retiro e inspección corporal tras una exposición, disminuyen el riesgo de infección.⁴⁵

Es importante desparasitar los contactos donde ocurre la infección y considerar la dosis única de doxiciclina (200 mg) para tratar tanto estos como los residentes de áreas infectadas, así como personal médico que atienda los casos.⁵²

El cambio climático y el aumento de temperatura y pluviosidad en nuestro país puede incidir en un incremento de la transmisión de estos padecimientos a humanos desde reservorios animales, como perros y gatos domésticos, portadores de garrapatas y pulgas de roedores, que tras un tiempo de sequía estarían libres de predadores, o luego de lluvias abundantes, aumentarían el alimento disponible.⁵³

Bibliografía

1. Cunha, BA. "The cause of the plague of Athens: Plague, typhoid, typhus, smallpox, or measles?" *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 29-43.
2. Raoult D, Woodward T, Dumler S. "The history of epidemic typhus". *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 127-140.
3. *Boletín de la Sociedad de Geografía y Estadística de México*. "Ensayo de geografía médica y climatológica de la República Mexicana". Tercera parte, Libro I. *Enfermedades enzimóticas y constitucionales*. Capítulo II. "Enfermedades tifoideas". Coordinación de Publicaciones Digitales. Ciudad Universitaria. Datos recopilados por la oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento, 1889. Fondo Antiquo de la Facultad de Medicina de la UNAM.
4. Parola P, Paddock C, Raoult D. "Tick borne rickettsioses around the world: Emerging infectious diseases challenging old concepts". *Clin Microb Rev* 2005; 18(4): 719-756.
5. Cueva-Cardona C. «Ciencia de punta en el Instituto Bacteriológico Nacional (1905-1921)». *Historia Mexicana* LVII(1): 53-89.
6. Elston D. "New and emerging infectious diseases". *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1062-1068.
7. Lewis MD, Azeez Y, Lerdthusnee K. "Scrub typhus re-emergence in the Maldives". *Emerg Infect Dis* 2003, 9(4): 480-482.
8. Rolain J, Jensenius M, Raoult D. "Rickettsial infections—a threat to travellers?" *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 433-437.
9. Pickard A. "A study of febrile illnesses on the Thai-Myanmar border: Predictive factors of rickettsioses". *South Asian J Trop Med Pub Health* 2004; 35: 657-663.
10. Kuloglu F. "Prospective evaluation of rickettsioses

- in the Trakya (European) region of Turkey and atypic presentations of *Rickettsia conorii*." *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078:173-175.
11. *Anuarios de Morbilidad 1984-2005*. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, página electrónica.
 12. Mercado-Urbe M, Martínez-Arce P, Contreras-García H. "Tifo epidémico en Jalisco. Presentación de un caso clínico pediátrico". *Enf Infec Micr* 2006; 26: 64-66.
 13. Martínez-Mendoza M. "Historia del tifo epidémico desde la época prehispánica hasta nuestros días". *Epidemiología*. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. 2005.
 14. Bernabeu-Wittel W, Segura-Porta F. "Enfermedades producidas por rickettsias". *Enf Infec Microbiol Clin* 2005; 23(3): 163-172.
 15. Boostrom A, Beier M, Macaluso J. "Geographic association of *Rickettsia felis*-infected opossums with human murine typhus, Texas". *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 549-554.
 16. Cruz-Vázquez C, García-Vázquez S, Morales M. "Prevalence of *Rhipicephalus sanguineus*, infestation in dogs in Cuernavaca, Morelos, Mexico". *Parasitol* 1998; 1-2: 29-32.
 17. Fleta-Zaragozano J. "Rickettsiosis transmitidas por piojos, pulgas y ácaros". *Med Integral* 2002; 39: 147-152.
 18. Raoult D, Roux V. "Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases". *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 694-719.
 19. Walker D. "Targetting rickettsia (clinical implications of basic research)". *New Eng J Med* 2006; 354: 1418-1420.
 20. Katz B, Waites K. "Emerging intracellular bacterial infections". *Clin Lab Med* 2004; 24: 627-649.
 21. Dietrich J, Perlman S, Hertweck P. "Case report. Post-traumatic vulvar hematoma secondary to coagulopathy caused by rickettsial infection". *J Ped Adolesc Gyn* 2005; 18: 175-177.
 22. Thakar S. "Update on emerging infections: News from the centers for disease control and prevention". *Ann Emerg Med* 2004; 44: 43-45.
 23. Lew H, Lane B, Zeiner H. "Neuroimaging and clinical manifestations of bilateral temporal encephalopathy secondary to murine Typhus infection". *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 310-311.
 24. Kogulu F. "Prospective evaluation of rickettsioses in the Trakya (European) region of Turkey and atypic presentation of *Rickettsia conorii*". *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 173-175.
 25. Alcántara-Rodríguez V. "Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica". *Epidemiología*. Sistema Único de información. 2006; 1-4.
 26. Koliou M, Psaroulaki A, Georgiu C. "Murine typhus in Cyprus: 21 paediatric cases". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 491-493.
 27. Boletín Epidemiológico 1985-2005. Secretaría de Salud.
 28. Morón C. "Tema de revisión. Tifus exantemático: Enfermedad reemergente en el Perú". *Rev Med Exp* 1999; XV(1-2): 51-54.
 29. Hernández-Cabrera M, Ángel-Moreno A, Santana E. "Murine typhus with renal involvement in Canary Islands, Spain". *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 740-743.
 30. Bacellar F, Lencastre I, Filipe A. "Is murine typhus re-emerging in Portugal?" *Eurosurveillance* 1998; 3: 18-20.
 31. Niang M, Brouqui P, Raoult D. "Epidemic typhus imported from Algeria". *Emerg Infect Dis* 1999; 5(5): 716-718.
 32. Reynolds M, Krebs J, Comer J. "Flying squirrel associated typhus, United States". *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1341-1343.
 33. Medina A. "Detection of a typhus group rickettsia in amblyomma ticks in the state of Nuevo Leon, Mexico". *Ann NY Acad Sci* 2005; 327-332.
 34. Pérez-Osorio C, Zavala-Velázquez J, Arias-León J. "Rickettsia felis as emergent global threat for humans". *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1019-1023.
 35. Ken-Ichi A, Hatakeyama H, Okuta M. "Serological studies of antigenic similarity between Japanese fever rickettsiae and Weil-Felix test antigens". *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2441-2446.
 36. Halle S, Dash G, Weiss E. "Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies against typhus rickettsiae, *Rickettsia prowasekii*, and *Rickettsia typhi*". *J Clin Microbiol* 1997; 6: 101-110.
 37. Norma Mexicana para la Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Vector. NOM EM-001-SSA-1999.
 38. Fang R, Houhamdi L, Raoult D. "Detection of *Rickettsia prowasekii* in body lice and their feces by using monoclonal antibodies". *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3358-3363.
 39. Anacker R, Mann R, Gonzalez C. "Reactivity of monoclonal antibodies to *Rickettsia rickettsii* with spotted fever and typhus group rickettsiae". *J Clin Microbiol* 1987; 25: 167-171.
 40. Johnson J, Pedersen C. "Plaque formations by strains of spotted fever rickettsiae in monolayer cultures of various cell types". *J Clin Microbiol* 1978; 7: 389-391.
 41. Birg M, La Scola B, Roux V. "Isolation of *Rickettsia prowasekii* from blood by shell vial cell culture". *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3722-3724.
 42. Koneman E, Allen S, Janda W. "Bacilos Gram negativos exigentes". *Diagnóstico microbiológico. Texto y Atlas a color*, 5a. ed., cap. 8, Panamericana Argentina-México, 2003, 434-461.
 43. Zhu Y, Fourniere P, Ogata H, Raoult P. "Multispacer typing of *Rickettsia prowasekii* enabling epidemiological studies of epidemic typhus". *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4708-4712.
 44. Zekeyova Z, Roux V, Raoult D. "Phylogeny of *Rickettsia* spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein". *Int J System and Evolutionary Microbiology* 2001; 51: 1353-1360.
 45. Walker D. "Targetting rickettsia (clinical implication of basic research)". *New Engl J Med* 2006; 354: 1418-1420.
 46. Buckingham S. "Tick-borne infections in children: Epidemiology, clinical manifestations, and optimal management strategies". *Ped Drugs* 2005; 7: 163-176.
 47. Maender J, Tyring S. "Treatment and prevention of rickettsial and ehrlichial infections". *Derm Ther* 2004; 17: 499-504.
 48. Kyun-Yil L, Hiung-Shin L, Ja-Hiung H. "Roxithromycin treatment of scrub typhus (Tsutsugamushi disease) in children". *Ped Infect Dis J* 2003; 22: S130-S133.
 49. Watt G, Kantipong P, Jongsakul K. "Doxycycline and rifampicine for mild scrub typhus infection in northern Thailand:

- A randomized trial". *Lancet* 2000; 356: 1957-1961.
50. Kym Y. "Optimal dosage of azithromycin for the treatment of mild scrub typhus". *Clinical & Microbiology Infection* 2004; 14avo European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Praga, República Checa, 1 a 4 de mayo 10(supl. 3): 98.
51. Cocker C, Majad M, Radulovic S. "Development of *Rickettsia prowazekii* DNA vaccine cloning strategies". *Ann NY Acad Sci* 2003; 990: 757-764.
52. Cowan G. "Rickettsial infections". En Cook G, Zumla A, *Manson's Tropical Diseases*, 21ava. ed., cap. 50, Londres, Saunders, 2003, 891-906.
53. López-Vélez R, Molina-Moreno R. "Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmisibles por artrópodos y garrapatas". *Rev Esp Salud Pública* 2005; 79: 177-190.