

CONSULTA DE EXPERTOS OPS/OMS SOBRE RICKETTSIOSIS EN LAS AMÉRICAS



INFORME FINAL

Ouro Preto, Minas Gerais – Brasil
18 – 19 de septiembre de 2004



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

AREA DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
Unidad de Salud Pública Veterinaria – OPS/OMS
Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

**CONSULTA DE EXPERTOS OPS/OMS
SOBRE RICKETTSIOSIS EN LAS AMÉRICAS**

Informe Final

Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

18 -19 de septiembre de 2004



AREA DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
Unidad de Salud Pública Veterinaria – OPS/OMS
Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

CONTENIDO

1. Antecedentes	7
2. Objetivos de la Consulta	7
2.1 Generales.....	7
2.2 Específicos	7
3. Lugar y Agenda	7
4. Participantes.....	8
5. Desarrollo de la reunión	8
5.1 Apertura y marco de referencia.....	8
5.2 Presentación de temas específicos	10
6. Recomendaciones.....	10
6.1 Recomendaciones a los países	10
6.2 Recomendaciones a la OPS/OMS.....	11
Anexo 1 - Presentaciones	13
Anexo 2 - Participantes	45

PREFACIO

Las zoonosis representan una seria amenaza para la salud y el bienestar de la población de todo el mundo. Entre ellas, las rickettsiosis representan un peligro particular por constituir varios géneros y especies de la familia Rickettsiaceae, agentes de las fiebres maculosas, los tifus y los tifus de las malezas, en vastas áreas de los países de las Américas.

Los países de la región cuentan con profesionales que han contribuido con aportes importantes al conocimiento de estas enfermedades y de las alternativas eficientes para su identificación, control y prevención.

La OPS convocó a un grupo de expertos con el objetivo de analizar la situación actual y establecer mecanismos para diseminar y mejorar los instrumentos y adelantos producidos para el diagnóstico, la prevención y el control de las rickettsiosis en las Américas.

Ellos produjeron un conjunto de documentos de trabajo y recomendaciones que aquí presentamos con el anhelo de que sirvan como referencia y estímulo de las acciones que llevan adelante los países para reducir el riesgo de las personas expuestas a estas enfermedades.

ALBINO BELOTTO

Jefe de la Unidad de Salud Pública Veterinaria - OPS/OMS
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud

CONSULTA DE EXPERTOS OPS/OMS SOBRE RICKETTSIOSIS EN LAS AMÉRICAS

ANTECEDENTES

Varios géneros y especies de la familia Rickettsiaceae mantienen ciclos zoonóticos en la naturaleza, representando una gran amenaza a la Salud Pública. Las bacterias del género *Rickettsia* sp., son más frecuentemente transmitidas por ectoparásitos.

El comercio internacional, el turismo, y la migración están entre los factores que contribuyen a la re-introducción de los agentes infecciosos desconocidos en áreas donde no se presentaba la enfermedad.

Los microorganismos del género *Rickettsia* sp. se agrupan en las fiebres maculosas, los tifus y los tifus de las malezas, siendo un problema de salud pública en varios países del continente americano.

OBJETIVOS DE LA CONSULTA

Generales

Reunir expertos en el tema, con el objetivo de aumentar la concientización y generar recomendaciones a los países del continente americano.

Específicos

- Discutir y actualizar informaciones técnicas y científicas sobre las rickettsiosis.
- Revisar la situación de las rickettsiosis en las Américas.
- Analizar el impacto de las rickettsiosis en los humanos y en los animales, como también su impacto social y económico.
- Formar una red de vigilancia epidemiológica.
- Preparar recomendaciones para los países de la región.

LUGAR

La reunión tuvo lugar en la sala de actos del Hotel Estalagem en el municipio de Ouro Preto, Estado de Minas Gerais, Brasil los días 18 y 19 de septiembre de 2004.

AGENDA

Sábado, 18 de septiembre, 2004

- 08:30 - 09:00 Registro de participantes
- 09:00 - 09:30 Inauguración
- 09:30 - 10:00 Tema 1: Rickettsiosis como Problema de Salud Pública en la América del Sur
Expositor: Dr. Márcio Antônio Moreira Galvão - Brasil
- 10:00 - 10:30 Tema 2: Situación Actual y Tendencias de las Rickettsiosis en las Américas
Expositor: Dr. David H. Walker - Estados Unidos
- 10:30 - 11:00 Receso
- 11:00 - 11:30 Tema 3: Enfermedades Transmitidas por Garrapatas en Humanos
Expositor: Dr. Luis Jacintho da Silva - Brasil
- 11:30 - 12:00 Tema 4: Diagnóstico y Avances en la Investigación de las Rickettsiosis
Expositores: Dra. Elba Lemos - Brasil y Dr. Donald Bouyer – Estados Unidos
- 12:00 - 12:30 Tema 5: Prevención y Control de las Rickettsiosis en Perú
Expositor: Dra. Elizabeth Irene Anaya Ramírez – Perú
- 12:30 - 14:00 Almuerzo
- 14:00 - 17:00 Grupos de Trabajo
Grupo 1 (Investigación y Diagnóstico)
Grupo 2 (Control y Prevención)

Domingo, 19 de septiembre, 2004

- 09:00 - 10:00 Presentación y discusión de los trabajos del Grupo 1
- 10:00 - 11:00 Presentación y discusión de los trabajos del Grupo 2
- 11:00 - 11:30 Receso
- 11:30 - 12:30 Conclusiones y Recomendaciones

PARTICIPANTES

Expertos invitados y funcionarios de la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) (ver Anexo 2)

DESARROLLO DE LA REUNIÓN

Apertura y marco de referencia

En la inauguración, el Dr. Márcio Antonio Moreira Galvão, Jefe de Gabinete del Rectorado de la Universidad Federal de Ouro Preto, en nombre del Rector de la Universidad dio la bienvenida e hizo una reseña de los intercambios de información científica y de investigación en rickettsiosis entre científicos de varios países de las Américas, bajo el liderazgo del Dr. David H. Walker, del Centro de Biodefensa y Enfermedades Infecciosas Emergentes de la Universidad de Texas. Asimismo, resaltó la cooperación de la OPS y reconoció que no ha sido en esta oportunidad la primera relación y ayuda recibida, puesto que en 1986, la Organización Panamericana de la Salud apoyó la celebración del primer encuentro nacional y fue a partir de ese momento que en Brasil se comenzó a tratar este problema.

La segunda intervención estuvo a cargo del Profesor Dr. Luiz Jacinto da Silva, Superintendente de Control de Endemias – SUCEN, Secretaría de Salud en el Estado de São Paulo, Brasil. El Dr. Luiz Jacinto destacó que esta consulta técnica representa el fin de una etapa y el comienzo de una nueva fase de cooperación, integración, incorporación, formación de recursos humanos y de incorporación en los ministerios de salud de estas enfermedades en sus agendas de trabajo. Recordó que en 1981, las rickettsiosis fueron incluidas en la lista de enfermedades de declaración obligatoria en el estado de Minas Gerais, gracias al esfuerzo realizado por el Dr. Márcio Galvão. En São Paulo este hecho se dio en 1985. Destacó que, a continuación de la consulta, comenzaría el “XIII Congreso de Parasitología Veterinaria y I Simposio Latinoamericano sobre Rickettsiosis”, lo que significa un gran avance. Finalizó su intervención destacando su esperanza de que al final de la consulta se pueda contar con recomendaciones para los países y para la Organización Panamericana de la Salud, que contribuyan a fortalecer el control de las rickettsiosis en la región.

La Dra. Rosely Oliveira, representante del Ministerio de Salud de Brasil en la reunión de consulta, dio las palabras de bienvenida, en nombre del Dr. Jarbas Barbosa, Secretario de Vigilancia en Salud, felicitó y agradeció a los organizadores por la iniciativa de convocar esta Consulta de Expertos Latinoamericanos en Rickettsiosis. Recordó que por muchos años en Brasil el control de las zoonosis era limitado casi exclusivamente a la rabia. A partir de 2001 se registraron avances en el tratamiento de las rickettsiosis y se incorporaron al grupo de enfermedades bajo vigilancia epidemiológica. Asimismo, la Dra. Oliveira manifestó que espera, a partir de esta reunión, que se comiencen a delinear directrices de trabajo para el control de la enfermedad en las Américas.

El Dr. Albino Belotto, en nombre de la Dra. Mirta Roses Periago, Directora de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS / OMS) y del Sr. Representante de la OPS/OMS en Brasil, agradeció a la Universidad Federal de Ouro Preto por la colaboración para organizar la Consulta y a los expertos por haber aceptado la invitación. Presentó los términos de referencia de la reunión de trabajo y comentó que la estrategia de consulta técnica es utilizada por la OPS/OMS para revisar la situación de aquellas enfermedades que no están en los programas regionales específicos y técnicos pero son percibidas

como problema por los países, como es el caso de las Rickettsiosis. El Dr. Belotto resaltó la importancia de lo realizado hasta la fecha con relación a la red de cooperación multisectorial y multidisciplinaria en Rickettsiosis, y se comprometió en el nombre de OPS a apoyar la ampliación y fortalecimiento de esta red. Asimismo, expresó que los resultados de la reunión y sus recomendaciones contribuirán a la solución de varios problemas existentes en el control de las rickettsiosis, particularmente en lo referente al intercambio de experiencia e información entre los países.

Presentación de temas específicos

Los textos de las presentaciones se encuentran en el Anexo 1.

RECOMENDACIONES

El grupo reunido en Ouro Preto durante la Consulta de Expertos OPS/OMS sobre Rickettsiosis en las Américas reconoce la importancia económica y social que tienen estas enfermedades que constituyen un problema de salud probablemente más importante de lo que se conoce actualmente y presentan las siguientes recomendaciones a los países de las Américas y a la Organización Panamericana de la Salud:

Recomendaciones a los países

1. Implementar y perfeccionar sistemas específicos de vigilancia epidemiológica de Rickettsiosis que respeten las características epidemiológicas locales y, de acuerdo a éstas, cuando corresponda den énfasis a: 1. tifus endémico, 2 fiebre maculosa, 3 tifo murino.

La implantación de estos sistemas implicará: contar con medios de diagnósticos suficientes; considerar a estas enfermedades en el diagnóstico diferencial de síndromes febriles; construir, fortalecer y/o coordinar redes de laboratorios de diagnóstico e investigación de las Rickettsiosis en humanos, en vectores, y en los reservorios vertebrados, incluyendo la capacidad de producir los propios insumos. Esta red podría funcionar bajo criterios similares a otras existentes, con centros colaboradores y de referencia.

La vigilancia epidemiológica debe enfocar las Rickettsiosis menos conocidas como las ehrlichiosis, *Rickettsia felis*, *Rickettsia parkeri* y otras. Esa vigilancia debe ser proactiva y no solamente pasiva, como ocurre actualmente.

2. Incluir al problema de las Rickettsiosis en las agendas de prioridades de la salud pública y de investigaciones.
3. Diseminar el conocimiento de las Rickettsiosis y su impacto en salud mediante las universidades y otros centros formadores de profesionales de la salud, incorporando a las Rickettsiosis como un ítem en el currículo de la formación profesional.

Eso implicará la coordinación de foros de discusión y de apoyo a la formación de recursos humanos.

4. Apoyar e incentivar cursos con miras a diseminar el conocimiento sobre las rickettsiosis en sus diferentes aspectos.
5. Caracterizar las áreas de transmisión de las diferentes Rickettsiosis, en particular las de tifo exantemático, la fiebre maculosa y las de tifo murino.
6. Mejorar el conocimiento de la historia natural de esas enfermedades en las Américas, con particular énfasis en la ecología de los vectores y en el papel de los reservorios vertebrados.
7. Apoyar e incentivar estudios de evaluación de medidas de control con énfasis en vectores y en el manejo ambiental.

Se incluyen aquí el desarrollo de vacunas para uso humano y veterinario así como vacunas anti-garrapatas y vacuna para el tifo epidémico.

Recomendaciones a la OPS/OMS

1. Recomendar y coordinar la implementación de un Programa Regional de Control, y eventualmente erradicación, del tifo epidémico en las Américas.
2. Sensibilizar a las autoridades nacionales para que incluyan el problema de las Rickettsiosis en sus agendas de prioridades de salud pública y de investigaciones.
3. Sensibilizar autoridades nacionales para la actual coyuntura epidemiológica de las zoonosis llevándolas a implantar programas de vigilancia epidemiológica en las áreas “silenciosas” e implementar programas de control de vectores.
4. Diseminar el conocimiento sobre las Rickettsiosis en su impacto a la salud pública para servicios nacionales de salud y para los órganos que forman los profesionales de salud, llevando la incorporación de las Rickettsiosis en el currículo de formación profesional, lo que implica la coordinación de foros de discusión y del apoyo a la formación de los recursos humanos.
5. Apoyar e incentivar la discusión y diseminación de las cuestiones relacionadas a las Rickettsiosis con los medios existentes, como la Biblioteca Virtual en Salud (BVS).
6. Promover la cooperación entre los países con fines de desarrollar la capacidad de investigación en diferentes aspectos de las Rickettsiosis, con énfasis al desarrollo y producción de medios diagnósticos apropiados. Como medida inmediata, viabilizar el suministro de insumos de laboratorios para diagnóstico.

ANEXO 1
PRESENTACIONES

RICKETTSIOSIS COMO UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN AMÉRICA DEL SUR

Prof. Dr. Márcio Antonio Moreira Galvão

Universidad Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

Centro Colaborador para Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud

Departamento Médico de la Universidad de Texas en Galveston, Texas, EE.UU.

INTRODUCCIÓN

Los parámetros epidemiológicos para que una enfermedad sea considerada un problema de salud pública son la magnitud, la vulnerabilidad y la trascendencia. La primera, representa la dimensión de la enfermedad, la segunda la capacidad de la enfermedad de ser atacada por un mecanismo efectivo de control como una vacuna y la tercera la importancia de la enfermedad, incluyendo el punto de vista de la población. Para analizar la rickettsiosis con estos parámetros, trataremos, en primer lugar, de estudiar estas enfermedades en América del Sur, con la intención de entender la historia y el papel de las mismas.

RICKETTSIOSIS EN AMÉRICA DEL SUR

Rickettsiosis en Brasil durante los años 1930 – 1950

La *Rickettsia rickettsii* fue descrita por primera vez en São Paulo por Piza (1) en 1929, como agente de la fiebre maculosa brasileña (BSF) transmitida por la garrapata *Amblyomma cajennense*. En esa época fue demostrada también la semejanza de esta enfermedad con la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. En 1939, BSF y el tifus del ratón fueron descritos en el estado de Minas Gerais por Dias & Martins (2) y el *Rickettsia typhi* fue aislado por primera vez en un paciente humano en São Paulo por Travassos (3) en 1949.

Después de esta última fecha y hasta 1980, reinó un silencio epidemiológico sin ningún caso de BSF descrito en la literatura médica. Entrevistas de médicos activos durante este período sólo revelaron raros casos de BSF durante ese tiempo.

Rickettsiosis en Brasil durante los años 1980 – 1990

En 1981, un caso de BSF fue descrito en el estado de Río de Janeiro por Gonçalves (4) y Galvão (5) describió la re-emergencia del BSF en el estado de Minas Gerais con una razón de fatalidad por caso del 50% en el episodio epidémico relatado.

Brotos de BSF ocurrieron de nuevo en el estado de Minas Gerais en 1984, 1992, 1995 y 2000. A pesar de que hubo algunos casos fatales en esos brotes, el diagnóstico de todos los casos no fue bien documentado

por métodos de laboratorio. La frecuente mortalidad oculta de la BSF es mantenida por la realización de autopsias en una baja proporción de muertes (6).

De 1985 a 2002, 76 casos de BSF fueron confirmados en el estado de São Paulo con una razón de casos fatales del 47,6%, y el *R. rickettsii* fue aislado a partir de la biopsia de piel de un paciente en el área rural del estado de São Paulo por Melles (7) en 1992. El aislamiento de *Rickettsia* sp. del grupo de la fiebre maculosa en garrapatas *Amblyomma cooperi* recolectadas en carpinchos (*Hydrochaeris hydrochaeris*) tuvo lugar en el mismo estado por Lemos et al (8) en 1996.

En 1993, un foco de infección de BSF fue reconocido en una nueva región endémica en el estado de Espírito Santo por Sexton et al (9).

Rickettsiosis en Brasil durante los años 2000

Casos de infecciones humanas con *Rickettsia felis* fueron descritos en Brasil por primera vez por Raoult et al (10) en 2001, y *R. felis* fue identificado por PCR en pulgas *Ctenocephalides* sp. por Oliveira & Galvão et al (11) en 2002.

En 2004, Calic & Galvão et al (12) describieron los primeros casos humanos sospechosos clínicos del género *Ehrlichia* en Brasil y Labruna et al (13, 14) describieron *Rickettsia bellii*, *Rickettsia parkeri* de *A. cooperi* por PCR y aislamiento y *Rickettsia amblyommi* de *Amblyomma longirostre* por PCR.

Rickettsiosis en Uruguay

Conti-Diaz et. al (15) diagnosticaron por serología de inmuno-fluorescencia indirecta casos de la enfermedad causados por *Rickettsia* del grupo de la fiebre maculosa en Uruguay en 1990. El vector sospechoso recolectado de animales domésticos era el *Amblyomma triste*.

En 2004, Venzal et al (16) sugieren que *A. triste* es hospedero del SFG *Rickettsia* en Uruguay y *R. parkeri* podría ser el agente causante de casos humanos de Rickettsiosis en Uruguay.

Rickettsiosis en Argentina

En 1999, infección *Rickettsia* sp. del grupo de la fiebre maculosa fue diagnosticada por Ripoll et al (17) en un paciente de la Provincia de Jujuy, y un sondeo serológico en la misma área y período de tiempo detectó anticuerpos reactivos con *R. rickettsii*, *Ehrlichia chaffeensis* y *R. typhi*. El vector sospechoso era *A. cajennense* recolectado de caballos y animales domésticos en la misma área.

Rickettsiosis en los últimos 20 años en Perú

El tifus epidémico transmitido por piojos ha sido registrado en Perú durante los últimos veinte años. Un brote epidémico de tifus ocurrió en el Cuzco en dos comunidades rurales en 1985 (18). Desde 1989-1999, ha ocurrido notificaciones sustanciales de casos de tifus epidémico distribuido en los departamentos de Ancash, Arequipa, Cuzco, Huanuco, Piura, y Puno. Casi el 70% de los casos de tifus epidémico están concentrados

en dos provincias del estado del Cuzco, Quispicanchis y Paucartambo, con una población combinada de 120.000 habitantes (19). Tres brotes de tifus entre mayo de 1997 y abril de 1998 fueron investigados en la provincia de Quispicanchis (20).

Otras rickettsiosis fueron investigadas en Perú, tales como el tifus del ratón, descrito en pacientes de la provincia de Huari, Departamento de Ancash (21) y *R. felis* fue identificado en pulgas *Ctenocephalides canis* de animales domésticos y congéneres de casos sospechosos de tifus del ratón en domicilios de los Andes peruanos (22).

Rickettsiosis en Colombia

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 *R. rickettsii* y llamada desde entonces como “Fiebre de Tobia” (23). Tenemos noticias de que dos casos fatales de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas tuvieron lugar en Colombia en 2004. Una publicación sobre estos casos está siendo preparada.

CONCLUSIONES

En América del Sur casos de Rickettsiosis están ocurriendo tanto en áreas desarrolladas como el área de Campinas en São Paulo - Brasil, como en áreas pobres de algunas regiones de Brasil, Perú y otros países.

La transformación de la ecología y la baja condición socio-económica de la población han colaborado juntas para mantener y reintroducir la Rickettsiosis en muchas áreas de América del Sur.

A pesar de la baja magnitud y vulnerabilidad de estas enfermedades, la alta trascendencia de las mismas expresada por la ocurrencia de brotes y grupos familiares con alta proporción de casos fatales, pueden definir las como un problema de salud pública.

REFERENCES

1. Piza JT. Considerações epidemiológicas e clínicas sobre o tifo exantemático de São Paulo. In: Piza JT, Meyer JR, Gomes LS, eds. Typho exanthematico de São Paulo. São Paulo: Sociedade Impressora Paulista;1932. Pp.11-119.
2. Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. Am J Trop Med Hyg 1939; 19: 103-108.
3. Travassos J, Rodrigues PM, Carrijo LN. Tifo murino em São Paulo. Identificação de *Rickettsia mooseri* isolada de um caso humano. Mem Inst Butantã 1949; 21: 77-106.
4. Gonçalves AJR, Lopes PFA, Melo JCP et al. Rickettsioses: a propósito de quatro casos diagnosticados no Rio de Janeiro de febre maculosa brasileira. Folha Méd 1981; 82: 127-134.
5. Galvão MAM. Febre maculosa em Minas Gerais: um estudo sobre a distribuição da doença no Estado e seu comportamento em área foco peri-urbano. [tesis doctoral]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina – UFMG; 1996.
6. Galvão MAM, Dumler JS, Mafra CL et al. Fatal spotted fever rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. Emerg Infect Dis 2003; 9 (11): 1402-1405.

7. Melles HHB, Colombo S, Silva MV. [Spotted fever: isolation of Rickettsia from a skin biopsy sample]. Rev Inst Med Trop São Paulo 1992; 34: 37-41.
8. Lemos ERS, Melles HHB, Colombo S et al. Primary isolation of spotted fever group rickettsiae from *Amblyomma cooperi* collected from *Hydrochaeris hydrochaeris* in Brazil. Mem Inst Oswald Cruz 1996; 91: 273-275.
9. Sexton DJ, Muniz M, Corey GR et al. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil : description of a focus of infection in a new endemic region. Am J Trop Med Hyg 1993; 49: 222-226.
10. Raoult D, La Scola B, Anea M et al. A flea-associated rickettsia pathogenic for humans. Emerg Infect Dis 2001; 7: 73-81.
11. Oliveira RP, Galvão MAM, Mafra CL et al. *Rickettsia felis* in *Ctenocephalides spp.* fleas. Emerg Infect Dis 2002; 8: 317-319.
12. Calic SB, Galvão MAM, Bacellar F et al. Human ehrlichioses in Brazil: first suspect cases. Braz J Infect Dis 2004; 8 (3): 259-262.
13. Labruna MB, Whitworth T, Horta MC et al. Rickettsia species infecting *Amblyomma cooperi* ticks from an area in the state of São Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. J Clin Microbiol 2004; 42 (1): 90-98.
14. Labruna MB, McBride JW, Bouyer DH et al. Molecular evidence for a spotted fever group Rickettsia species in the tick *Amblyomma longirostre* in Brazil. J Med Entomol 2004; 41 (3): 533-537.
15. Conti-Diaz IA, Rubio I, Somma Moreira RE et al. [Lymphatic cutaneous rickettsiosis caused by *Rickettsia conori* in Uruguay]. Rev Inst Med Trop São Paulo 1990; 32: 313-318.
16. Venzal JM, Portillo A, Estrada-Pena A et al. *Rickettsia parkeri* in *Amblyomma triste* from Uruguay. Emerg Infect Dis 2004; 10 (8): 1493-1495.
17. Ripoll CM, Remondegui CE, Ordenez G et al. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 350-354.
18. Camacho J, Accinelli R, Rodriguez E. Typhus fever occurrences in two rural communities in Urcos, Cuzco. Diagnostico 1985; 15: 17-212.
19. Walter OH, Zavala-Velazquez JE, Ramirez G et al. Emerging infectious diseases in the Americas. In: Raoult D, Brouqui D, eds. Rickettsia diseases at the turn of the third millennium. Marseille: Elsevier; 1999. Pp. 274-277.
20. Olano JP, Ramírez-Prada G, Moscoso B et al. Epidemic typhus outbreaks in Cuzco, Peru. In: Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene 1998; 59: 282.
21. Pachas PE, Jaramillo K, Hoyos A et al. Brote de tifus murino en la provincia de Huari. En: VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales 1999; Lima, Perú.
22. Pachas PE, Moron C, Hoyos A. *Rickettsia felis* identified in *Ctenocephalides canis* fleas from Peruvian Andes. In: ASR Bartonella Joint Conference; 2001; Montana, USA.
23. Patiño Camargo L , Alfamador J, Paul HA. A spotted fever in Tobia, Colombia. Preliminary report. Am J Trop Med Hyg 1937; 17: 639-653.

SITUACIÓN ACTUAL Y TENDENCIAS DE LA RICKETTSIOSIS EN LAS AMÉRICAS

David H. Walker, M.D.

Departamento Médico de la Universidad de Texas en Galveston, Texas, EE.UU.

Centro de Biodefensa y Enfermedades Infecciosas Emergentes

Centro Colaborador para Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud

ANTECEDENTES

Se ha reportado la ocurrencia de ocho rickettsiosis y ehrlichiosis humanas en el hemisferio occidental (Tabla 1).

SITUACIÓN ACTUAL

La fiebre maculosa (RMSF – Rocky Mountain Spotted Fever) de las Montañas Rocosas ha sido diagnosticada en solo ocho países abarcando desde Canadá a la Argentina. Son reconocidos esporádicamente brotes con mortalidad extremadamente alta. Las tasas reales de distribución geográfica, incidencia y de fatalidad de casos no son conocidas debido a la falta de atención e indisponibilidad y aplicación infrecuente de métodos de diagnóstico efectivos. La RMSF tiene ondas periódicas de incidencia progresivamente aumentada que se extiende por décadas. Es probable que esté comenzando otro período de incidencia creciente. La base ecológica de la transmisión aumentada o disminuida de garrapatas es desconocida. A pesar de ser una infección relativamente rara, la RMSF posee una tasa de casos fatales de 23% entre personas saludables previamente no tratadas, entre las más altas de cualquier infección.

Recientemente el *Rickettsia parkeri* ha sido documentado como causador de una infección humana en los EE.UU. Las manifestaciones clínicas (escaras, fiebre, cefalea, mialgia/ artralgias y linfadenopatía) son muy parecidas a las de la fiebre de la picada de la garrapata africana y de la rickettsiosis del grupo de la fiebre maculosa (SFG - spotted fever group) de Uruguay. La *Rickettsia parkeri* y la *R. africae* están tan estrechamente relacionadas que pueden ser consideradas una especie única. Estas rickettsias han sido identificadas en las garrapatas *Amblyomma triste* y en la *A. cooperi* en Uruguay y en Brasil, respectivamente. La distribución completa de la *R. parkeri* en las Américas es desconocida.

Brotes de *R. prowazekii* transmitidos por piojos tienen lugar regularmente en el Perú andino e históricamente estuvieron presentes en México, América Central y en la América del Sur. Como la fiebre tifoidea resulta en infección asintomática por largo tiempo latente en los supervivientes, que pueden sufrir infección renovada incluso décadas después, epidemias pueden ser iniciadas en poblaciones en las cuales el tifus tuvo lugar en el pasado y en las cuales prevalecen los piojos del cuerpo humano. La distribución e incidencia geográfica de la infección por *R. prowazekii* latente en las Américas no son conocidas, pero probablemente reflejan cierta migración de personas infectadas latentemente. Un estudio reciente en México sugirió la presencia continuada de personas seropositivas en una población con una baja prevalencia, pero con presencia del *Pediculus humanus corporis*.

Infecciones por *Ehrlichia* sp. generadas por la garrapata fueron, hasta 1987, de la incumbencia única de la medicina veterinaria. Actualmente, tanto la *E. chaffeensis* como la *E. ewingii* son conocidas como causantes de infecciones humanas en los EE.UU. con casos serológicamente diagnosticados también en México y en el Brasil. Infección humana con *E. canis* ha sido documentada en Venezuela. Usualmente reconocidos debido a la presencia poco frecuente de micro colonias de bacterias en los monocitos de destino o neutrófilos, métodos contemporáneos de diagnóstico más sensibles son la detección por la reacción en cadena de la polimerasa de ADN ehrlichial y serología convaleciente. Leucopenia, trombocitopenia y transaminasas hepáticas de suero elevado son indicios útiles de diagnóstico. La infección por *Ehrlichia chaffeensis* (ehrlichiosis humana monocitotrópica) es una enfermedad multisistémica con peligro de muerte que se manifiesta como una afección tóxica de choque, síndrome de angustia respiratoria adulta o meningoencefalitis. En la mayoría de los casos de afección grave. La vigilancia prospectiva activa ha demostrado una incidencia mucho más alta (11 a 100 por 100,000 de población) que lo que ha sugerido la vigilancia pasiva de esta enfermedad difícil de diagnosticar.

CONCLUSIÓN

La epidemiología de las infecciones RMSF, *R. parkeri*, *R. felis*, *R. typhi*, y *R. akari* y del tifus transmitido por el piojo, son insuficientemente conocidos en las Américas. El impacto en la salud pública de estas infecciones no será apreciado hasta que no sean desarrollados métodos apropiados de diagnóstico y de vigilancia epidemiológica.

De la misma manera que las ehrlichiosis humanas no eran reconocidas en los EE.UU. hace dos décadas, su ocurrencia, etiología, agentes, incidencia, severidad clínica y distribución geográfica son actualmente desconocidos en la América Latina.

ACCIONES/ RECOMENDACIONES PROPUESTAS

1. Establecer métodos efectivos de diagnóstico y de vigilancia activa para las SFG y las rickettsias del grupo del tifus en todas las Américas.
2. Educar a los médicos en relación con manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico y tratamiento para las infecciones por *Rickettsia parkeri* y ehrlichiosis.
3. Identificar poblaciones en riesgo de epidemias recrudescentes debidas al tifus.
4. Establecer sistema de vigilancia en las poblaciones de riesgo con métodos apropiados de diagnóstico agudo.
5. Determinar los factores ecológicos responsables de las poblaciones aumentadas de garrapatas infectadas por *R. rickettsii* y aumentos y disminuciones periódicas de la RMSF.
6. Investigar, en las garrapatas *Amblyomma* sp. en todas las regiones geográficas, infecciones por *R. parkeri* y *Ehrlichia* para determinar la distribución del riesgo de infección.
7. Desarrollar y administrar una vacuna efectiva para personas no inmunes en poblaciones en riesgo de infección con tifus transmitido por piojos.

8. Desarrollar un método para eliminar el *R. prowazekii* en personas infectadas latentemente.
9. Los científicos de base deben desarrollar vacunas efectivas contra la rickettsiosis y la ehrlichiosis.
10. Los científicos en los campos de la rickettsiología, epidemiología, ciencias veterinarias y la acarología deben elucidar los puntos vulnerables en los ciclos de mantenimiento de la zoonosis de *R. rickettsii* y *E. chaffeensis* y desarrollar una intervención efectiva, ambientalmente aceptable, para disminuir las poblaciones de garrapatas infectadas.

Tabla 1
Rickettsiosis y ehrlichiosis humanas documentadas en el hemisferio occidental.

Agente	Enfermedad	Anfitrión Artrópodo	Distribución Geográfica Establecida	Anfitriones Vertebrados Importantes
<i>R. rickettsii</i>	Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas, Fiebre Maculosa Brasileña	Garrapatas: <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>D. andersoni</i> , <i>Amblyomma cajennense</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Haemaphysalis leporispalustris</i>	EE.UU., México, Canadá, Costa Rica, Panamá, Colombia, Argentina, Brasil	No se conoce
<i>R. akari</i>	Viruela Rickettsial	Ácaro: <i>Liponyssoides sanguineus</i>	EE.UU.	Ratones: <i>Mus musculus</i>
<i>R. felis</i>	Fiebre Maculosa transmitida por la Pulga	Pulgas: <i>Ctenocephalis felis</i>	EE.UU., México, Brasil, Perú	No se conoce
<i>R. parkeri</i>	Fiebre por la mordida de la garrapata africana	Garrapatas: <i>Amblyomma maculatum</i> , <i>A. americanum</i> , <i>A. triste</i> , <i>A. cooperi</i> , <i>A. variegatum</i>	EE.UU., Brasil	No se conoce
<i>R. prowazekii</i>	Tifus transmitido por el piojo	Piojos: <i>Pediculus humanus corporis</i> y <i>Neohaematopinus sciuropteri</i> , pulgas <i>Orchopeas howardii</i>	EE.UU., Perú	Humanos, ardillas voladoras <i>Glaucomys volans</i>
<i>R. typhi</i>	Tifus del ratón	<i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>Ct. felis</i> , y otras pulgas y piojos	EE.UU., probablemente muchos países en las Américas Central y del Sur y en el Caribe	<i>Rattus</i> sp. y <i>Didelphis</i> sp.
<i>E. chaffeensis</i>	Ehrlichiosis humana monocitotrópica	Garrapatas: <i>A. americanum</i> , <i>D. variabilis</i> , <i>Ixodes pacificus</i>	EE.UU.	Ciervo de cola blanca, cánidos
<i>E. ewingii</i>	Ehrlichiosis ewingii	<i>A. americanum</i>	EE.UU.	Ciervo de cola blanca, cánidos

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS EN HUMANOS
Ocurrencia, distribución e impacto en salud pública, con énfasis en el estado de São Paulo.

Dr. Luis Jacintho da Silva
SUCEN - Secretaria Estadual de la Salud
Coordenación de los Institutos de Pesquisa
São Paulo, SP, Brasil

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de que la garrapata puede transmitir enfermedades data ya del siglo XIX, sin embargo, la importancia atribuida a esas enfermedades y, por consiguiente, a las garrapatas, fue siempre muy limitada. No fue sino en las dos últimas décadas del siglo XX que la importancia de la garrapata como vector de enfermedades infecciosas pasó a ser vista con una óptica más realista. No sólo se evaluó mejor la distribución casi cosmopolita de esas enfermedades, también nuevas enfermedades transmitidas por garrapatas fueron descritas.

No se puede negar que la descripción de la enfermedad de Lyme, una borreliosis transmitida por garrapatas en el noroeste de los EE.UU., en la región denominada Nueva Inglaterra, tuvo una importancia fundamental en traer a la garrapata y las enfermedades por ella transmitidas para el centro de las atenciones de la salud pública y de la ciencia médica.

Hoy se reconoce una gama extensa de enfermedades, virales, bacterianas y parasitarias, transmitidas por garrapatas en las más diferentes regiones del mundo, ya sea en los países desarrollados, como en América del Norte y en Europa Occidental, o en países de desarrollo económico bastante atrasado, como en África Central. Ese reconocimiento de la importancia de esas enfermedades se refleja en el gran número de artículos recientes en la literatura de salud pública sobre la ocurrencia e impacto de esas enfermedades en diferentes partes del mundo¹.

En Brasil, la importancia de las enfermedades humanas transmitidas por garrapatas, e incluso la existencia de algunas de ellas, aún está por ser adecuadamente dimensionada.

LAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Las garrapatas constituyen hoy el segundo grupo, en importancia, de vectores de enfermedades infecciosas. Son más de 800 especies, encontradas prácticamente en todos los ecosistemas existentes. Las garrapatas son capaces de infestar una gran variedad de especies, con excepción de peces.

La importancia de las garrapatas como transmisores de enfermedad fue inicialmente reconocida en la veterinaria. En 1886, Theobald Smith describió la entonces denominada “*Texas Cattle Fever*”, hoy conocida como babesiosis. Algunos años después, en 1889 y 1890, el propio Smith y Frederick Kilborne, demostraron

la transmisión de la enfermedad por garrapatas. A inicios del siglo XX, los estudios de Ricketts en los EE.UU. demostraron la transmisión, por garrapatas, de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, una Rickettsiosis. Más tarde, la encefalitis transmitida por garrapatas, una infección por flavivirus, fue reconocida como un problema de salud pública de Europa Central a Siberia. En 1929, Piza y Gomes describen el tífus exantemático paulista, hoy conocido como fiebre maculosa brasileña, una Rickettsiosis.

Desde entonces, se demostró que son innumerables las enfermedades transmitidas por garrapatas. En los últimos años, el interés por la garrapata como transmisor de agentes infecciosos ha aumentado. Sin dudas, el surgimiento de la enfermedad de Lyme, una borreliosis, en los EE.UU., fue factor preponderante. La enfermedad de Lyme mostró que, incluso en una región altamente desarrollada como el nordeste de los EE.UU., enfermedades transmitidas por garrapata pueden representar un significativo problema de salud pública.

El número de agentes infecciosos recientemente descritos como transmitidos por garrapatas creció significativamente en los últimos años.

La casi totalidad de las infecciones por Rickettsias de interés en la medicina humana son transmitidas por garrapatas ixodídeas, con excepción de la fiebre recurrente endémica, o fiebre recurrente transmitida por garrapatas. Esa enfermedad, causada por la *Borrelia duttoni*, nunca fue descrita en Brasil, pero ya fue encontrada en prácticamente todo el mundo.

Las enfermedades transmitidas por garrapatas conocidas hoy forman un conjunto extenso. Al contrario del concepto más antiguo, esas enfermedades no son circunscritas a determinadas regiones, aunque sean característicamente focales, y han sido reconocidas en prácticamente cualquier lugar donde hayan sido investigadas.

Las enfermedades humanasⁱⁱⁱ transmitidas por garrapatas son causadas por:

Virus: encefalitis transmitida por garrapatas, fiebre hemorrágica del Congo-Crimea, fiebre hemorrágica de Omsk, fiebre transmitida por garrapatas del Colorado, encefalitis de Powassan, encefalitis Langat, encefalitis louping ill.

Bacterias: bacilos Gram-negativos - tularemia

Ehrlichias – ehrlichiosis monocítica y ehrlichiosis granulocítica

Rickettsias – fiebres maculosas

Borrelias – enfermedad de Lyme, fiebre recurrente transmitida por garrapatas

Protozoarios: babesiosis

Garrapatas como vectores y reservorios de enfermedades

Garrapatas son artrópodos arácnidos, ectoparásitos de vertebrados terrestres, incluso de anfibios. Existen cerca de 850 especies de garrapatas en todo el mundo. De éstas, cerca de 680 pertenecen a la familia Ixodidae y 170 a la familia Argasidae.ⁱⁱ

Las garrapatas son más que simples vectores de enfermedades. Actúan como reservorios, transmitiendo la infección a su progenie, por vía transovárica. Son los principales vectores de enfermedades animales y pierden sólo frente a los mosquitos como vectores de enfermedades humanas.

Las enfermedades transmitidas por garrapatas son generalmente focales, ya que su movilidad es restricta, salvo cuando son transportados por vertebrados rurales o silvestres, dado que la capacidad de adaptación de las garrapatas al medio urbano es limitada. Por otro lado, por la mayor resistencia al medio externo, gran longevidad y, por la capacidad de transmisión transovárica, el mantenimiento de la transmisión de la enfermedad se hace por períodos indefinidos, incluso porque el control de las poblaciones de garrapatas es extremadamente difícil.

Las enfermedades transmitidas por garrapatas no ocurren en brotes o epidemias de rápida progresión, ya que éstas son ectoparásitos eventuales de humanos y generalmente se alimentan de sangre sólo una vez en cada estadio.

Diferentemente de los vectores alados, como mosquitos y dípteros, las garrapatas se desplazan relativamente poco y la inmensa mayoría de las enfermedades transmitidas por garrapatas, no tienen transmisión inter-humana, no pudiendo prescindir de los reservorios para mantener los focos naturales en actividad. Eso resulta en que las enfermedades transmitidas por garrapatas, por regla general, no determinan epidemias ni incluso brotes de mayor intensidad, siendo su ocurrencia generalmente focal y esporádica.

Enfermedades humanas transmitidas por garrapatas en Brasil

En Brasil, aunque la importancia de la garrapata en medicina veterinaria ha recibido bastante atención, ya hace varias décadas, su papel en la salud pública humana no ha sido considerado. Hasta recientemente, la única enfermedad humana conocida transmitida por garrapata era la fiebre maculosa brasileña. Incluso así, estudios sobre la dinámica epidemiológica de la enfermedad son escasos. El ya clásico libro Geografía Médica de Brasil, editado por Lacaz, Baruzzi y Siqueira Jr., dedica solamente un único párrafo de cuatro líneas, de sus 568 páginas, a las garrapatas, no citando ninguna referencia.

Además de la fiebre maculosa brasileña, la descripción de enfermedades humanas transmitidas por garrapatas es esporádica y puntual. La babesiosis y la ehrlichiosis son inmensamente conocidas por los veterinarios, pero sobre casos humanos hay solo algunas descripciones, de modo que la distribución e incidencia de esas infecciones, así como de las borreliosis, es prácticamente desconocida en Brasil.

La enfermedad de Lyme, hoy la principal enfermedad transmitida por vector en los EE.UU., ya fue descrita en Brasil, sin embargo, su agente, la *Borrelia burgdorferi* nunca fue aislado, ya sea de casos humanos, o de garrapatas o mamíferos reservorios. Las evidencias disponibles sobre su existencia se limitan a datos clínicos, sorológicos y epidemiológicos. Es posible, y hasta probable, que la enfermedad de Lyme existente en Brasil, a ejemplo de la encontrada en Europa, sea causada por otras borrelias que no sean la *B.burgdorferi*, una vez que los títulos de anticuerpos detectados en los pacientes son bajos en contraste con los encontrados en los EE.UU.. Casos de borreliosis en São Paulo, sin embargo, vienen siendo detectados

con mayor frecuencia, indicando que la relativa rareza de esos casos se debe más a un sesgo de los sistemas de vigilancia, por desconocimiento de la enfermedad y por la dificultad de acceso a los recursos laboratoriales para su diagnóstico.

Las virosis transmitidas por garrapatas, causadoras de encefalitis, son relativamente comunes en extensas áreas del hemisferio norte, tanto en América, como en la Europa y Asia. En Brasil, ellas nunca fueron descritas.

LA FIEBRE MACULOSA BRASILEÑA

Como otras enfermedades transmitidas por garrapatas, la transmisión de la fiebre maculosa brasileña es focal. Descrita inicialmente en la década de 1920, en São Paulo, el primer foco reconocido fue en un área de expansión urbana, en lo que son hoy los barrios paulistanos de Sumaré y Perdices. Más tarde, focos en la periferia de la región metropolitana de la gran São Paulo fueron descritos, como los de Mogi das Cruzes y Santo Amaro, sin embargo, con la expansión urbana esos focos fueron desapareciendo, o por lo menos tornándose inactivos. El foco mejor conocido del Estado de São Paulo ocurrió en la región de Campinas (municipios de Campinas, Pedreira, Jaguariúna y Santo Antonio de Posse), en las cuencas de los ríos Atibaia y Jaguari. Hay evidencias de que ese foco estaría expandiéndose, con casos habiendo sido notificados en Piracicaba y Araras.

En los estados de Minas Gerais, Espírito Santo y Río de Janeiro hay otros focos descritos. La transmisión de la fiebre maculosa parece ser más intensa y extensa en Minas Gerais. Recientemente, casos de rickettsiosis, muy probablemente de fiebre maculosa brasileña, fueron notificados en Santa Catarina.

La extensión del foco paulista es conocida por la ocurrencia de casos clínicos, pero nunca fue debidamente delimitado, ni su real importancia en salud pública debidamente conocida. La ocurrencia de casos humanos parece ser mero accidente biológico, y la falta de su notificación no refleja la ausencia o una menor intensidad de circulación de la *R.rickettsi* en la naturaleza.

Se sabe poco acerca de los reservorios, de las especies de garrapatas transmisoras o de la real extensión del área de transmisión. El carpincho ha sido identificado como reservorio importante. El perro y el caballo también han sido identificados como reservorios o, por lo menos, como hospederos amplificadores. El *Amblyomma cajennense* es tenido como el principal vector de la fiebre maculosa brasileña, eso desde los primeros estudios, en la década de 1930. Los pocos estudios existentes sobre el predominio de la infección por la *R.rickettsi* en garrapatas en el Brasil sugieren que otras especies son vectores, pero el *A.cajennense* sería el más importante en la transmisión de la infección para humanos. Recientemente el *A.cooperi* fue identificado como vector en la región de Mogi das Cruzes (área este de la región metropolitana de la Gran São Paulo).

Las ehrlichiosis humanas

Aunque infecciones por bacterias del género *Ehrlichia* sp. sean conocidas desde hace mucho en medicina veterinaria, los primeros casos humanos solamente fueron reconocidos en 1987.

El género *Ehrlichia* sp. pertenece a la tribu Ehrlichiea, familia Rickettsiaceae, orden Rickettsiales. Son bacterias gram-negativas, pequeñas, esféricas (cocos), de vida intracelular obligatoria, transmitidas por garrapatas. Las ehrlichias invaden primordialmente leucocitos, tanto que las enfermedades humanas causadas por ehrlichias son divididas en dos grupos:

- ehrlichiosis granulocíticas
- ehrlichiosis monocíticas

El género *Ehrlichia* sp. incluye siete especies reconocidas: *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. equi*, *E. phagocytophila*, *E. risticii*, *E. ewingii*, y *E. sennetsu*, y por lo menos cuatro otras cuya denominación aún está pendiente.

En el interior de los leucocitos, las ehrlichias se multiplican, formando estructuras características, en aglomerados, denominadas mórulas, visibles al microscopio óptico.

La taxonomía de las ehrlichias ya fue asunto de gran controversia. Actualmente, se han utilizado métodos de biología molecular para clasificar el grupo. Ahora las ehrlichias son clasificadas en 3 “genogrupos”, que incluyen algunas bacterias anteriormente no pertenecientes al grupo.

La mayoría de las infecciones humanas descritas es de los EE.UU., posiblemente reflejando un menor umbral de percepción, incluso por ser enfermedad de notificación compulsoria en algunos estados norteamericanos. Pero casos humanos fueron descritos en Japón y en Europa.

El cuadro clínico de las ehrlichiosis humanas no es suficientemente característico para permitir solamente un diagnóstico clínico; al contrario, sus manifestaciones son fácilmente confundibles con otras enfermedades infecciosas, la fiebre maculosa entre ellas.

En Brasil, casos humanos de infección por ehrlichias aún no fueron descritos. Como el cuadro clínico no es característico, y la infección no es objeto de preocupación de los servicios oficiales de salud ni de la inmensa mayoría de los investigadores, es bien posible que esos casos estén pasando inadvertidos.

VIROSIS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Las virosis transmitidas por garrapatas presentan por lo menos tres tipos distintos de manifestaciones clínicas: las encefalitis, las fiebres hemorrágicas y las enfermedades dengue-símiles, conforme la figura 1.

Figura 1
Principales enfermedades virales transmitidas por garrapatas.

ENFERMEDAD	FAMILIA	GÉNERO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DISTRIBUCIÓN
Colorado tick-fever	Reoviridae	Coltivirus	Dengue-símile	Regiones montañosas del oeste de los EE.UU. y Canadá
Louping ill	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalitis	Islas Británicas
Encefalitis transmitidas por garrapatas	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalitis	Europa Central
Encefalitis rusa de la primavera-verano	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalitis	Este de Rusia
Enfermedad de la Floresta de Kyasanur	Flaviviridae	Flavivirus	Fiebre hemorrágica	India
Fiebre hemorrágica de Omsk	Flaviviridae	Flavivirus	Fiebre hemorrágica	Siberia
Powassan	Flaviviridae	Flavivirus	Encefalitis	Noroeste de los EE.UU. y Sudoeste de Canadá
Fiebre hemorrágica del Congo-Crimea	Bunyaviridae	Nairovirus	Fiebre hemorrágica	África, Medio Oriente, Balcanes, Cáucaso

En el primer grupo están las encefalitis transmitidas por garrapatas (conocidas en la literatura de lengua inglesa como TBE, tick-borne encephalitides), un conjunto de encefalitis encontradas en una extensa área que va de las islas británicas (encefalitis de louping ill), pasando por Europa continental (encefalitis transmitidas por garrapatas de Europa central), hasta el extremo este de Rusia (encefalitis rusa de primavera-verano). La gravedad de esas encefalitis parece aumentar en el sentido oeste-este.

La encefalitis de Powassan es una enfermedad poco frecuente, encontrada en el noroeste de los EE.UU. y áreas adyacentes de Canadá. Poco más de 20 casos ya fueron descritos. Aunque rara, esa encefalitis es particularmente grave.

Las fiebres hemorrágicas transmitidas por garrapatas tienen características clínicas semejantes a las fiebres hemorrágicas transmitidas por mosquitos o las adquiridas por contacto con roedores y sus excretas.

La encefalitis del Congo-Crimea fue inicialmente descrita en Crimea, pero posteriormente fue descrita en el Medio Oriente y en África Central y Austral. De mayor interés fue un reciente brote, ocupacional, registrado entre funcionarios de mataderos de avestruz, en África del Sur.

De mayor interés tal vez sea la *Colorado tick-fever* (fiebre por garrapatas del Colorado), descrita ya en 1850, en las áreas montañosas del oeste de los EE.UU. Solamente en la década de 1930 esa enfermedad fue separada de la fiebre maculosa de las montañas rocosas, otra enfermedad transmitida por garrapatas, de características clínicas y epidemiológicas muy semejantes. La historia de la fiebre por garrapatas del Colorado ilustra bien cómo es posible que una enfermedad viral, transmitida por garrapatas, pase inadvertida por largo tiempo.

Virus patogénicos transmitidos por garrapatas nunca fueron descritos en Brasil.

BABESIOSIS

Las babesias son protozoarios muy semejantes a los de la malaria, incluso por invadir hematíes.

Existen cerca de 100 especies conocidas, pero sólo tres fueron identificadas causando enfermedad humana. La babesiosis, sin embargo, es una enfermedad de interés veterinario bien conocida, particularmente del ganado bovino.

Descrita en 1891 por el parasitólogo húngaro, Babes, fue sólo en 1957 que el primer caso humano fue descrito.

Los casos humanos fueron descritos en los EE.UU. y en Europa. Las especies asociadas con infección humana fueron: *B.microti*, *B.gibsoni* y *B.divergens* (*B.bovis*).

El cuadro clínico es usualmente discreto, pero puede ser grave en pacientes esplenectomizados. La letalidad, de un modo general, es del 5%. La asociación de la infección por el HIV es factor agravante.

ENFERMEDAD DE LYME Y OTRAS BORRELIOSIS

Borrelias son espiroquetídeos, bacterias filamentosas y espiraladas, pertenecientes a la familia Treponemataceae. Los géneros *Treponema* sp., *Borrelia* sp., *Leptospira* sp. y *Spirillum* sp. incluyen especies patogénicas para humanos. Las borrelias son más alargadas y menos espiraladas que otros espiroquetídeos. De interés para el desarrollo de vacunas es el hecho de que los genes determinantes de su membrana externa están en plasmídeos.

Las enfermedades humanas causadas por borrelias son: la enfermedad de Lyme, la fiebre recurrente transmitida por piojos y la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, de las cuales la única de interés para Brasil es la enfermedad de Lyme.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme es causada por la *Borrelia burgdorferi* sensu lato. La *B.burgdorferi* fue aislada en 1981. Sensu lato significa que hay variaciones genéticas de la especie conforme la región considerada.

Por medio de métodos de biología molecular (hibridación de ADN), ocho genoespecies del género *Borrelia* sp. fueron identificadas, siendo que cuatro son agentes causales de la enfermedad de Lyme. La *B.burgdorferi* sensu strictu es predominante en América del Norte. En Europa, infecciones mixtas ya fueron descritas y hay coexistencia de la *B.burgdorferi* sensu strictu, *B.garinii*, y de la *B.afzelii* (7).

Cepas recientemente descritas, *B.valaisiana*, *B.lusitaniae*, y *B.japonica*, solamente fueron encontradas en Europa y en Japón. La *B.garinii* es reconocida como la ancestral de todo el grupo y muy probablemente es la responsable de la mayor incidencia de manifestaciones neurológicas en los casos adquiridos en Europa (7,15).

Una nueva especie, la *B.lonestari*, no cultivable hasta el momento, fue identificada en los EE.UU. y asociada con un síndrome semejante a la enfermedad de Lyme.

La enfermedad de Lyme propiamente dicha no fue encontrada en Brasil ni en el hemisferio sur, pero indiscutiblemente manifestaciones clínicas muy semejantes, causadas por otras borrelias, deben ser más comunes de lo que se ha identificado hasta el presente. Los casos descritos en Brasil como enfermedad de Lyme solamente tuvieron diagnóstico clínico y serológico, siendo considerados como Lyme-símiles. Sin embargo, la ocurrencia de infección por borrelias, ya sea en garrapatas o en mamíferos, debe ser frecuente, siendo sólo una cuestión de búsqueda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abel IS, Marzagão G, Yoshinari NH, Schumaker TTS. Borrelia-like spirochetes recovered from ticks and small mammals collected in the Atlantic forest reserve, Cotia County, State of São Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000; 95: 621-624.
2. Burgdorfer W, Brinton PL. Mechanisms of transovarial infection of spotted fever rickettsiae in ticks. Ann New York Acad Sci 1975; 266: 61-72.
3. Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil: a summary. Am J Trop Med Hyg 1939; 19: 103-108.
4. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. Clin Inf Dis 1999; 28: 882-890.
5. Evans DE, Martins JR, Guglielmo AA. A review of ticks (Acari, Ixodida) of Brazil, their hosts and geographic distribution– 1. The state of Rio Grande do Sul, Southern Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000; 95: 453-470.
6. Faul JL, Doyle RL, Kao PN, Ruoss SJ. Tick-borne pulmonary disease: update on diagnosis and management. Chest 1999; 116: 222-230.
7. Forattini OP. Entomogeografia médica do Brasil. In: Lacaz CS, Baruzzi RG, Siqueira Jr W, eds. Introdução à geografia médica do Brasil. São Paulo: Edgard Blücher/EDUSP; 1972. Pp. 191-212.
8. Goddard J. Viruses transmitted by ticks. Infect Med 1997; 14: 859-861.
9. Lima VLC, Figueiredo AC, Pignatti MG, Modolo M. Febre maculosa no Município de Pedreira, Estado de São Paulo, Brasil. Relação entre ocorrência de casos e parasitismo humano por ixodídeos. Rev Soc Bras Med Top 1995; 28: 135-137.
10. Mancini DAP. A ocorrência de rickettsioses do grupo *Rickettsia rickettsii*. Rev Saude Publica 1983; 17: 493-499.

11. Piza JT, Meyer JR, Gomes LS. Typho exanthematico de São Paulo. São Paulo: Sociedade Imprensa Paulista; 1932.
12. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1998; 31 (Sup II): 3-123.
13. Sexton DJ, Muniz M, Corey GR. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 222-226.
14. Telford III SR, Dawson JE, Halupka KC. Emergence of tick-borne diseases. *Sci Med* 1997; 4 (2): 24-33.
15. Thanassi WT, Schoen RT. The Lyme disease vaccine: conception, development, and implementation. *Ann Int Med* 2000; 132: 661-668.
16. Triba AC. Geografia médica das rickettsioses. In: Lacaz CS, Baruzzi RG, Siqueira Jr W, eds. *Introdução à geografia médica do Brasil*. São Paulo: Edgard Blücher/EDUSP; 1972.
17. Walker DH, Dumler JS. Emergence of the ehrlichiosis as a human health problems. *Emerg Inf Dis* 1996; 2: 18-29.
18. World Health Organization. Global surveillance of rickettsial diseases. *Bull World Health Organ* 1993; 7: 293-296.
19. Yoshinari NH, Barros PJ, Bonoldi VLN, Ishikawa M, Battesini DM, Pirana S et al. Perfil da borreliose de Lyme no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1997; 52: 111-117.

NOTAS

ⁱConsulta rápida al Medline:

- Barbour AG. Fall and rise of Lyme disease and other Ixodes tick-borne infections in North America and Europe. *Br Med Bull* 1998;54:647-58.
- Basta J, Janovska D, Daniel M. Contact with ticks and awareness of tick-borne diseases among the Czech population—a pilot study. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 288:553-7.
- Billings AN, Rawlings JA, Walker DH. Tick-borne diseases in Texas: a 10-year retrospective examination of cases. *Tex Med* 1998; 94:66-76.
- Byrd RP Jr, Vasquez J, Roy TM. Respiratory manifestations of tick-borne diseases in the Southeastern United States. *South Med J* 1997; 90:1-4.
- 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; 106:404-9.
- Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE, Strle F. Human ehrlichiosis in central Europe. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110:894-7.
- Moody EK, Barker RW, White JL, Crutcher JM. Ticks and tick-borne diseases in Oklahoma. *J Okla State Med Assoc* 1998; 91:438-45.
- Pakchung D. Tick-borne diseases in Australia. *Aust Fam Physician* 1997; 26:474.
- Playford G, Whitby M. Tick-borne diseases in Australia. *Aust Fam Physician* 1996; 25:1841-5.
- Reed KD, Mitchell PD, Belongia EA. Laboratory diagnosis of tick-borne diseases in Wisconsin. *Wis Med J* 1996; 95:557-63.
- Schuman SH, Caldwell ST. Lyme and other tick-borne diseases acquired in South Carolina in 1988: a survey of 1,331 physicians. *J S C Med Assoc* 1989;85:311-4.
- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis and emerging tick-borne diseases in Europe. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110:847-9.
- Taege AJ. Tick trouble: overview of tick-borne diseases. *Cleve Clin J Med* 2000; 67:241, 245-9.
- Tick-borne illness increasing in Oklahoma. *J Okla State Med Assoc* 1996;89:30.
- van Bronswijk JE. A bibliography on ticks and tick-borne diseases in the countries of the Benelux (1567-1978). *Tijdschr Diergeneeskd* 1980;105:220-33.
- Walker DH. Tick-transmitted infectious diseases in the United States. *Annu Rev Public Health* 1998;19:237-69.
- ii Las garrapatas están divididas en 2 grandes grupos argásidos e ixódidos. Estos últimos, de exoesqueleto rígido, se alimentan de sangre lentamente, al contrario de los argásidos. Las garrapatas presentan 4 etapas: larva, ninfa de 6 piernas, ninfa de 8 piernas y adulto. Parasitan un único hospedero en cada etapa.
- iii La inmensa mayoría, si no la totalidad, de estas enfermedades son zoonosis, o sea, enfermedades de animales que atacan los humanos apenas eventualmente.

INVESTIGACIÓN SOBRE LA RICKETTSIOSIS: DIAGNÓSTICO Y AVANCES

Dra Elba Regina Sampaio de Lemos MD, PhD
Laboratorio de Hantaviriosis y Rickettsiosis
Departamento de Virología
Instituto Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

El diagnóstico clínico de la rickettsiosis, principalmente la fiebre maculosa y la rickettsiosis del grupo del tifus y el tifus provocado por el *Rickettsia tsutsugamushi*, debe apoyarse en sospecha epidemiológica y manifestaciones clínicas sugestivas tales como fiebre alta, mialgia, artralgia, cefalea y salpullido típico. Como estas enfermedades pueden ser acompañadas de peligro de muerte, es importante que los médicos consideren la rickettsiosis en sus diagnósticos diferenciales de una enfermedad febril en todos los pacientes con una historia de contacto con animales y artrópodos y que la terapia empírica sea administrada temprano, para reducir la mortalidad.

Un diagnóstico cuidadoso y eficiente de la rickettsiosis es importante para la confirmación del caso, para diferenciar la rickettsiosis de otras enfermedades tales como el dengue, y la leptospirosis, y para la administración clínica de pacientes con enfermedad severa y atípica. El diagnóstico es también importante para el soporte de vigilancia y estudios de patogénesis.

El diagnóstico de la rickettsia puede ser desarrollado a través de técnicas serológicas, aislamiento, genoma y detección de antígenos.

La serología es actualmente la más ampliamente aplicada en diagnóstico de rutina, a pesar de que los títulos de anticuerpos IgM e IgG solamente aparecen después de los 7-10 días de enfermedad. De acuerdo con algunos estudios, por los días 7-10 de enfermedad, el 50-60% de los casos tienen anticuerpos detectables, y por los días 10 al 15, el 75% de los casos tienen anticuerpos detectables que no persisten con títulos elevados por más de 3-4 meses.

A pesar de que varias pruebas, tales como la aglutinación de látex, inmuno-ensayo de enzimas (EIA), la prueba de Weil-Félix, la hema-aglutinación indirecta, la fijación de complemento, el ensayo indirecto de inmunoperoxidasa, el "line blot", y la inmunotransferencia Western pueden ser usados, el ensayo indirecto de inmunofluorescencia (IFA) se ha convertido en el más ampliamente utilizado. En las dos últimas décadas, costosos kits han sido comercializados para uso en el laboratorio clínico. Éstos incluyen el ELISA, en formato de varilla medidora (tira de celulosa químicamente impregnada para tornarla sensible a la proteína, glucosa u otras sustancias en la orina) y la aglutinación látex.

El aislamiento rickettsial es realizado en pocos laboratorios. Conejillos de Indias, ratas y campañoles, así como el saco vitelino de huevos de gallina con embriones fueron usados en el pasado. Hoy en día, el

aislamiento de la rickettsia a través de culturas celulares tales como las líneas de células Vero, usando la técnica de frascos de concha de centrifugación, representa una importante contribución al diagnóstico de la rickettsia.

La rickettsemia es breve y usualmente observada sólo en los primeros cinco-siete días de enfermedad. Por tanto, muestras como capa de cultivo de sangre heparinizada, sangre entera, capa triturada, plasma, y tejidos de necropsia o biopsia deben ser tomados en los primeros siete días de la enfermedad.

En años recientes, la PCR (reacción de cadena de polimerasa) ha permitido el diagnóstico de casos agudos de infecciones rickettsiales y la caracterización de nuevas especies de rickettsia en diferentes regiones del mundo. EL ADN de la *Rickettsia* sp. ha sido detectado por PCR en sangre, biopsia de piel, tejidos de necropsia y artrópodos, usando varios protocolos que varían en la localización genómica de los primers, y en su especificidad y sensibilidad.

Técnicas inmunohistoquímicas tales como inmunoperoxidasa y el teñido con fosfatasa alcalina han mostrado ser útiles para la detección de antígeno de rickettsia en muestras de tejidos embebidos en parafina, fijados en formalina, a pesar de que este método no es ampliamente usado para el diagnóstico de la rickettsiosis.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RICKETTSIOSIS EN LAS AMÉRICAS

Donald H. Bouyer, Ph. D.

Departamento Médico de la Universidad de Texas en Galveston, Texas, E.E.U.U.

Centro de Biodefensa y Enfermedades Infecciosas Emergentes

Centro Colaborador para Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud

RESUMEN

Las enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas, pulgas y piojos están alcanzando rápidamente el reconocimiento entre los médicos como un conjunto importante y frecuentemente indistinguible de problemas de diagnóstico y de gestión clínica tales como diagnóstico atrasado o falta de diagnóstico. El status actual para el diagnóstico de las enfermedades rickettsiales está basado en las cuatro “piedras angulares” de aislamiento, detección inmunológica, análisis genético y, el patrón de oro, serología. Existen esfuerzos en marcha para desarrollar ensayos sensibles y precisos para las enfermedades rickettsiales como prototipos, para lo cual se prevén como adecuadas las series de exámenes automatizados y clínicamente disponibles. Estos exámenes darán resultados oportunos y clínicamente útiles para el diagnóstico de enfermedades febriles en pacientes expuestos a garrapatas o pulgas de felinos.

ANTECEDENTES

La Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas aparece a lo largo de los Estados Unidos con 600 casos reportados anualmente, de los cuales 5% son fatales (1). Es probable que existan tres veces más casos, debido a que muchos casos no son reportados, incluyendo una tasa semejante de mortalidad oculta. El tifus murino (*R. typhi*), el tifus de la pulga de felinos (*R. felis*), la viruela rickettsial (*R. akari*), y el tifus asociado a la ardilla voladora (*R. prowazekii*) aparece en los EE.UU. con incidencia desconocida de casos diagnosticados y no diagnosticados, y aparece un número sorprendente de infecciones importadas con *R. conorii* y *R. africae*. El diagnóstico clínico es engañosamente difícil, con diagnóstico atrasado o erróneo, llevando a muertes evitables (2). Los únicos exámenes que son efectivos desde el punto de vista del diagnóstico durante la fase aguda de la dolencia, a saber, la inmunohistoquímica de biopsias de piel o la inmunocitoquímica de células endoteliales infectadas en circulación para la presencia de rickettsiae, generalmente no se encuentran disponibles (3). Los exámenes serológicos existentes están basados en la detección de reacciones con una mezcla cruda de antígenos bacterianos tales como las cepas OX-19 y OX-2 de *Proteus vulgaris* o *R. rickettsii* por aglutinación, inmunofluorescencia indirecta (IFA), o inmunoensayo enzimático. Algunos de los ensayos no son específicos: ninguno proporciona detección confiable, sensible y precisa de anticuerpos específicos en el momento en que las decisiones terapéuticas deberían ser tomadas.

Este es un reto específico para los ensayos con base serológica, en los cuales los anticuerpos anti-rickettsiales son usualmente detectados durante la convalecencia. Sin embargo, estos ensayos, que serán discutidos detalladamente más adelante, no han demostrado ser efectivos en el diagnóstico de la rickettsiosis y se continuará contando con ellos hasta que sean desarrollados ensayos más precisos y sensibles.

AISLAMIENTO

Posiblemente el diagnóstico definitivo de una enfermedad rickettsial es el aislamiento del organismo en una cultura. El aislamiento rickettsial es desarrollado en pocos laboratorios y puede ser usado para muestras clínicas tales como sangre y tejidos y, en muchos casos, artrópodos. Métodos históricos engorrosos como la inoculación de conejillos de India, ratones machos adultos, o el saco vitelino de huevos de gallina con embrión han sido sustituidos por métodos de cultura celular usando Vero, L-929, HEL, y células MRC5 en medio libre de antibióticos para aislar rickettsiae (4, 5, 6, 7). Para el aislamiento de rickettsiae de la sangre, la muestra debe ser obtenida en un frasco estéril con heparina antes de la administración de agentes antimicrobianos que sean activos contra rickettsiae (4, 5, 6). La sangre debe ser almacenada temporalmente a 4° C, pero debería ser procesada lo más rápido posible. Si la inoculación de cultivo celular o de animales debe ser atrasada por más de 24 horas, plasma, células de cultivo o sangre entera deben ser congelados rápidamente y almacenados a -70° C o en nitrógeno líquido.

Caso los materiales de partida sean artrópodos o tejidos, es esencial su manipulación estéril. Los artrópodos deben ser esterilizados en la superficie usando un procedimiento de tres pasos o usando una solución conteniendo lejía al 1%, seguido de lavado con alcohol al 70%, seguido por un enjuague pasante con agua salina estéril reducida con fosfato. Las muestras clínicas deben ser recolectadas de una manera aséptica. Las muestras conteniendo 0.5 ml. de material triturado mezclado con 0.5 ml. de medio de cultivo de tejidos son inoculadas tan pronto sea posible en frascos de paredes finas de 3.7 ml. con cubierta de vidrio redonda de 12 mm. teniendo una capa confluyente de células y centrifugadas a 700 x g por 1 hora a temperatura ambiente para intensificar la adhesión y entrada de rickettsiae dentro de las células huéspedes (5, 6, 8). Después de la retirada de lo inoculado, los frascos de paredes finas son lavados con PBS e incubados con medio esencial mínimo conteniendo suero fetal de becerro al 10% en una atmósfera conteniendo CO₂ al 5% CO₂ a 34° C. A las 48 y 72 horas, la cubierta de vidrio es examinada por la tinción de Giemsa o de Gimenez o por inmunofluorescencia con anticuerpos contra rickettsiae SFG y del grupo del tifus. La detección de 4 o más organismos es interpretada como un resultado positivo. En Francia, este método ha producido un diagnóstico en 59% de muestras de pacientes con fiebre botonosa que no han sido tratados ni han desarrollado anticuerpos para *R. conorii* antes de la recogida de la muestra (5). *Rickettsia* sp. fueron detectados a 48 horas de crecimiento en 82% de las muestras positivas.

Las tres desventajas principales de la detección rickettsial por aislamiento son: 1) no es la mejor opción para diagnóstico rápido; 2) rickettsiae no pueden ser aisladas a partir de muestras almacenadas

inadecuadamente; y 3) debido al riesgo potencial a la exposición al aerosol, el procedimiento de aislamiento debe ser realizado dentro de los límites de un laboratorio de biocontención (BSL-3) en una cabina de seguridad con flujo laminar con equipos de protección personal (guantes, traje y máscara) usados por el clínico o investigador. A pesar de que la cantidad de rickettsiae en la cultura celular es relativamente baja, se debe evitar la exposición por aerosol, interna o por contacto, ya que hay reportes que han indicado que menos de 10 organismos pueden causar la enfermedad por inhalación (9, 10).

DETECCIÓN INMUNOLÓGICA

El diagnóstico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre botonosa, el tifus murino, el tifus transmitido por el piojo, y la viruela rickettsial ha sido establecido por detección inmunohistoquímica de rickettsiae en biopsias cutáneas de lesiones por salpullido y escaras (4, 11, 12, 13, 14, 15, 16). La inmunofluorescencia directa que mancha con un antisuero policlonal conjugado de fluorescina que es reactivo con *R. rickettsii*, *R. conorii*, y *R. akari* ha sido aplicada exitosamente a secciones congeladas y a secciones fijadas con formalina, embebidas en parafina, de lesiones y escaras de salpullido máculo-papular. Biopsias de escaras son un espécimen sensible para el diagnóstico de rickettsioses SFG que manifiestan esta lesión y deben ser consideradas para evaluación de diagnóstico en pacientes sospechosos de tener viruela rickettsial, fiebre botonosa y fiebre de la picada de la garrapata africana. Las desventajas son que existe una falta de conjugado de anticuerpos en el mercado y que existe un pequeño número de laboratorios de referencia para asesoría genética (3).

DETECCIÓN GENÉTICA

PCR ha sido aplicado a la amplificación del ADN de *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. japonica*, *R. typhi*, *R. prowazekii*, *R. africae*, *R. felis*, *R. helvetica*, *R. slovaca*, y *O. tsutsugamushi*, usualmente a partir de sangre periférica, cultivos celulares o plasma, pero ocasionalmente a partir de tejido fresco, congelado, o embebido en parafina, o vectores artrópodos de pacientes (1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Para todos los *Rickettsia* sp. patógenos, el gen de la lipoproteína 17 kDa es el blanco principal, empleando los *primers* CATTACTTGGTTCTCAATTCGGT y GTTTTATTAGTGGTTACGTAACC, que amplifican un fragmento de ADN par de base 231 (22). El citrato sintetasa, 16S rRNA, y los genes OmpA también han sido amplificados diagnósticamente con la *Rickettsia* sp. siendo identificado a través de análisis de poliformismo de longitud de fragmento de restricción (RFLP - restriction fragment length polymorphism) usando *Alu* I y *Xba* I o secuencia del producto PCR (22). A pesar de que PCR es una buena herramienta para diagnóstico, pueden surgir problemas con falsos positivos debidos a contaminación de ADN o PCR, rendimiento insuficiente de ADN para preparación de muestras, y la presencia de inhibidores de PCR tales como quitina o heme en el preparado de ADN.

DETECCIÓN SEROLÓGICA

El patrón de oro del diagnóstico rickettsial es el ensayo de inmunofluorescencia (IFA). El IFA contiene todos los antígenos proteicos térmicamente inestables y antígenos lipopolisacáridos compartidos en grupo y, por tanto, permite serología reactiva en grupo. Los reactivos IFA están disponibles comercialmente para SFG y rickettsiae del grupo del tifus por parte de Pan Bio, Inc., Baltimore, MD, Focus Technologies, Cypress, CA, y Bio-Mérieux, Francia. En casos de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, el IFA detecta anticuerpos a una titulación de diagnóstico ≥ 64 , usualmente en la segunda semana de dolencia. Un tratamiento efectivo antirickettsial de RMSF debe ser iniciado alrededor del día 5 de dolencia para evitar un potencial desenlace fatal. Otras rickettsiosis prevalentes en EE.UU. y Europa permiten más margen excepto en pacientes con factores de riesgo particulares para enfermedad severa. Para fiebre botonosa, una titulación de IFA de diagnóstico ≥ 40 tiene lugar en 46% entre los días 5 y 9 de dolencia, en 90% entre los días 20 y 29, y en 100% de ahí en lo adelante (28). En el tifus murino, tituladores de IFA de diagnóstico están presentes en 50% de los casos hacia el final de la primera semana de dolencia y en casi todos los casos alrededor del día 15 después del comienzo (29). En áreas endémicas para enfermedades rickettsiales particulares, es requerida una titulación de corte de diagnóstico más elevada. Por ejemplo, para el diagnóstico de IFA del tifus de los matorrales, en pacientes residentes en zonas endémicas, un titulador IFA para *O. tsutsugamushi* de ≥ 400 es 96% específico y 48% sensible con aumento de sensibilidad de 29% en la primera semana hasta 56% en la segunda semana (27). La reducción de la titulación de corte de diagnóstico hasta 100 solo aumenta la sensibilidad hasta 84% y reduce la especificidad a 78%. Estas consideraciones no son tan importantes al examinar pacientes que han visitado regiones endémicas durante sólo un corto período. El titulador de corte indicado puede servir como una guía, pero cada laboratorio que realice la prueba debe establecer sus propios tituladores de corte para la población paciente de la región y el microscopio y reactivos usados y el dictamen del laboratorista del mínimo señal positivo.

Ensayos indirectos de inmunoperoxidasa para tifus de los matorrales, tifus murino, fiebre botonosa y presumiblemente otras rickettsiosis arrojan resultados similares a IFA cuando el titulador de diagnóstico de IgG es ajustado a 128 y el de IgM a 32 (27). Las ventajas incluyen el uso de un microscopio ligero, generalmente más disponible que un microscopio ultravioleta, y la producción de un resultado de slide permanente.

Los ensayos que han sido más ampliamente usados para el diagnóstico de las enfermedades rickettsiales son la aglutinación de las cepas OX-19 y OX-2 de *Proteus vulgaris* para rickettsiosis y la cepa OX-K de *Proteus mirabilis* para infecciones con *O. tsutsugamushi*. Estos ensayos han sido ampliamente desacreditados debido a su pobre sensibilidad y especificidad (14, 30). Ellos deben ser sustituidos por métodos serológicos más exactos tales como IFA. Sin embargo, hay situaciones en países en desarrollo cuando la alternativa está entre usar las pruebas de aglutinación de *Proteus* y no usar absolutamente nada para la detección de importantes problemas de salud pública, tales como brotes de tifus transmitido por piojos. De hecho, la evidencia que lleva al reciente reconocimiento de algunas enfermedades infecciosas

emergentes, tales como la fiebre maculosa japonesa y la fiebre maculosa de las Islas Flinders, incluye anticuerpos aglutinantes de *Proteus*.

DESARROLLOS RECIENTES

La detección inmunoquímica de *R. conorii* en células endoteliales circulantes ha sido acompañada por la captura de células endoteliales de muestras de sangre usando cuentas magnéticas cubiertas con un anticuerpo monoclonal a un antígeno de superficie celular endotelial humano seguido por máculas inmunofluorescentes de las rickettsias intracelulares (5). En un período de seis años, este método alcanzó una sensibilidad de 50% y una especificidad de 94%. *Rickettsia* sp. fueron detectadas en 56% de pacientes no tratados y en 29% de pacientes que recibieron tratamiento anti-rickettsial.

Labruna y otros desarrollaron recientemente un ensayo PCR en tiempo real para la cuantificación de especies de *Rickettsia* sp. en garrapatas que puede detectar una copia de *R. rickettsii*. Este ensayo se mostró capaz de detectar las rickettsias tanto de la fiebre maculosa como del grupo del tifus (31). La comercialización potencial de esta tecnología permitirá beneficios para mejorar tratamientos de pacientes sospechosos en las etapas agudas.

NUEVOS HORIZONTES

Los avances recientes en el campo de la proteómica, análisis de microensayo, y la información ofrecida por la secuencia completa del genoma de varias especies de *Rickettsia* sp. han permitido que los científicos desarrollen ensayos que son más sensibles que los usados en la actualidad y pueden ser utilizados durante las etapas tempranas de infección. Uno de estos esfuerzos envuelve la creación de anticuerpos recombinantes contra especies de *Rickettsia* sp. que puedan ser usados para “capturar” cualesquiera organismos circulantes que puedan ser hallados en muestras de sangre o suero de un paciente. Este complejo puede, entonces, ser detectado usando un sistema de microensayo basado en proteína que, a su vez, podría amplificar la señal hasta un nivel medible. Otro ensayo en desarrollo basado en proteína es la identificación de la “biofirma” de infecciones rickettsiales. Esto está basado en la hipótesis de que agentes microbianos específicos producen patrones analíticos específicos e individuales de suero durante la infección. Un enfoque similar ha sido probado con pacientes de cáncer y se ha determinado que tiene cierto éxito en la identificación de tipos específicos de tumores.

El último enfoque es el uso del microensayo basado en los genomas completos de especies de *Rickettsia* recientemente secuenciadas para analizar patrones de expresión genética durante las varias etapas de infecciones. Esta metodología nos permitirá determinar cuáles proteínas son expresadas durante la fase temprana de la infección y desarrollar métodos para detectar estas proteínas.

CONCLUSIONES

Hasta que las más recientes tecnologías no estén totalmente desarrolladas y clínicamente evaluadas, el diagnóstico de enfermedades rickettsiales continuará siendo realizado usando IFA como el patrón de oro. Los tituladores uniformes estándar para situaciones clínicas deben ser 64 (IgG) y 32 (IgM), a menos que variaciones regionales sean determinadas por el laboratorio. Asimismo, cuando sea posible, debe ser recogido suero tanto agudo como convaleciente de pacientes para buscar un cambio en la titulación. Finalmente, deben ser hechos intentos para aislar el organismo rickettsial del paciente infectado o su vector artrópodo para ayudar en la identificación del agente.

REFERENCIAS

1. Roux V, Raoult D. Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases. *J Clin Microbiol* 1999; 37:596-599.
2. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a seasonal alert. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1111-1117.
3. Walker DH, Bouyer DH. Rickettsia. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. 8.^a ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003. Pp. 807-814.
4. Kaplowitz LG, Lange JV, Fischer JJ, Walker DH. Correlation of rickettsial titers, circulating endotoxin, and clinical features in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1983; 143:1149-1151.
5. La Scola B, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean spotted fever by cultivation of *Rickettsia conorii* from blood and skin samples using the centrifugation-shell vial technique and by detection of *R. conorii* in circulating endothelial cells: a 6-year follow-up. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2722-2727.
6. Marrero M, Raoult D. Centrifugation-shell vial technique for rapid detection of Mediterranean spotted fever rickettsia in blood culture. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40:197-199.
7. Williams WJ, Radulovic S, Dasch GA, Lindstrom J, Kelly DJ, Oster CN et al. Identification of *Rickettsia conorii* infection by polymerase chain reaction in a soldier returning from Somalia. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 93-99.
8. Birg ML, La Scola B, Roux V, Brouqui P, Raoult D. Isolation of *Rickettsia prowazekii* from blood by shell vial cell culture. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3722-3724.
9. Kenyon RH, Kishimoto RA, Hall WC. Exposure of guinea pigs to *Rickettsia rickettsii* by aerosol, nasal, conjunctival, gastric, and subcutaneous routes and protection afforded by an experimental vaccine. *Infect Immun* 1979; 25: 580-582.
10. Saslaw S, Carlisle HN. Aerosol infection of monkeys with *Rickettsia rickettsii*. *Bacteriol Rev* 1966; 30: 636-644.
11. Fenollar F, Raoult D. Diagnosis of rickettsial diseases using samples dried on blotting paper. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6:483-488.
12. Kass EM, Szaniawski WK, Levy H, Leach J, Srinivasan K, Rives C. Rickettsialpox in a New York City hospital, 1980 to 1989. *N Engl J Med* 1994; 331:1612-1617.
13. Montenegro MR, Mansueto S, Hegarty BC, Walker DH. The histology of "taches noires" of boutonneuse fever and demonstration of *Rickettsia conorii* in them by immunofluorescence. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983; 400:309-317.

14. Walker DH, Burday MS, Folds JD. Laboratory diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *South Med J* 1980; 73:1443-1447.
15. Walker DH, Hudnall SD, Szaniawski WK, Feng HM. Monoclonal antibody-based immunohistochemical diagnosis of rickettsialpox: the macrophage is the principal target. *Mol Pathol* 1999; 12:529-533.
16. Walker DH, Parks FM, Betz TG, Taylor JP, Muehlberger JW. Histopathology and immunohistologic demonstration of the distribution of *Rickettsia typhi* in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:720-724
17. Furuya Y, Katayama T, Yoshida Y, Kaiho I. Specific amplification of *Rickettsia japonica* DNA from clinical specimens by PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33:487-489.
18. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999; 354:1169-1173.
19. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, Jensenius M, Prieo T, De Pina JJ et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001; 344:1501-1510.
20. Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet* 1997; 350:112-113.
21. Schriefer ME, Sacci Jr JB, Dumler JS, Bullen MG, Azad AF. Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. *J Clin Microbiol* 1994; 32:949-954.
22. Sexton DJ, Kanj SS, Wilson K, Corey GR, Hegarty BC, Levy MG et al. The use of a polymerase chain reaction as a diagnostic test for Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 59-63.
23. Sugita Y, Yamakawa Y, Takahashi K, Nagatani T, Okuda K, Nakajima H. A polymerase chain reaction system for rapid diagnosis of scrub typhus within six hours. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 636-640.
24. Tzianabos T, Anderson BE, McDade JE. Detection of *Rickettsia rickettsii* DNA in clinical specimens by using polymerase chain reaction technology. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2866-2868.
25. Williams WJ, Radulovic S, Dasch GA, Lindstrom J, Kelly DJ, Oster CN et al. Identification of *Rickettsia conorii* infection by polymerase chain reaction in a soldier returning from Somalia. *Clin Infect Dis* 1994; 19:93-99.
26. Raoult D, Rousseau S, Toga B, Tamalet C, Gallais H, De Micco P et al. Diagnostic sérologique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Pathol Biol* 1984; 32:791-794.
27. Dumler J, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991; 266:1365-1370.
28. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsiosis: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2715-2727.
29. La Scola B, Rydkina L, Ndiokubwayo JB, Vene S, Raoult D. Serological differentiation of murine typhus and epidemic typhus using cross-adsorption and Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7:612-616.
30. Kaplan JE, Schonberger LB. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:840-844.
31. Labruna MB, Whitworth T, Horta MC, Bouyer DH, McBride JW, Pinter A et al. *Rickettsia* species infecting *Amblyomma cooperi* ticks from an area in the state of Sao Paulo, Brazil, where Brazilian spotted fever is endemic. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 90-98.

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS RICKETTSIOSIS EN PERU

Elizabeth Irene Anaya Ramirez

Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas

Centro Nacional de Salud Pública

Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú

INTRODUCCIÓN

El tifus epidémico fue responsable por millones de muertes en el mundo en la era pre-antibiótica. A nivel mundial la enfermedad sigue afectando miles de personas. Basado en estadísticas proporcionadas por la OMS, la gran mayoría de casos ocurre en países africanos como Etiopía, Burundi, Zimbawe, Zambia, Rwanda y Nigeria. Otros países que reportan casos de tifus epidémico incluyen Perú, Bolivia, y países en América Central. En el Perú, se reporta más del 50% de los casos notificados de tifus exantemático a nivel mundial, procedentes de zonas endémicas en la sierra sur y central, y en los departamentos de Cuzco, Apurímac, Ayacucho, Puno y Arequipa, confirmados por exámenes de laboratorio.

Tifus es el nombre más común empleado en Perú para denominar las enfermedades producidas por rickettsias. De 1918 a 1934 la profilaxis para Tifus Exantemático consistía en aislar al enfermo y eliminar a los piojos. El esquema de tratamiento empleado era el suero anti-exantemático de Nicolle o el Neo salvarsan, que era un tratamiento químico arsenical. Posteriormente fueron usados colorantes como mercurocromo y rivanol.

En la actualidad (1998-2004) el tifus exantemático está concentrado en Calca-Cuzco (20%). A fin de conseguir una adecuada prevención y control del tifus exantemático es necesario estudiar la enfermedad, los factores de riesgo asociados y establecer un sistema de vigilancia activa.

ANTECEDENTES

Diferentes zonas de Cuzco, Arequipa y Puno son endémicas para Tifus Exantemático constituyendo un problema importante de salud pública regional ligada a episodios de guerra, hacinamiento y falta de higiene, como por ejemplo en la Campaña de La Breña con Andrés Avelino Cáceres (Canta-1881).

Asimismo, la formación de Brigadas Sanitarias con participación comunitaria denominadas "rijchary" (Puno-1930) constituyeron en su momento un ejemplo de prevención de la enfermedad empleando como estrategia las ferias y mercados dominicales para promover la higiene y brindar atención básica en salud. El Dr. Manuel Núñez Butrón realizó similar labor con brigadas indígenas.

En Cuzco alrededor del 70% de los casos se concentran en dos provincias, Quispicanchis y Paucartambo, que tienen una población total de 120.000 habitantes. En un estudio colaborativo financiado por el Fogarty

International Center, que involucró al Instituto Nacional de Salud, Dirección Regional de Salud de Cuzco, Oficina General de Epidemiología, y el Departamento Médico de la Universidad de Texas, se investigaron tres brotes de tifus ocurridos entre mayo 1997 y abril 1998 en la provincia de Quispicanchis, correspondiendo el mayor número de casos al distrito de Ccatcca, seguido de Calca y Chilihuaní. Diecisiete Departamentos de la costa, sierra y selva de Perú presentan casos confirmados de rickettsiosis captados por sistemas de vigilancia activa o pasiva; sin embargo la vigilancia es considerada incompleta debido a que la población mayormente afectada pertenece a comunidades andinas muy pobres y alejadas, sin acceso muchas veces a los servicios de salud. A esto se suma la escasez de laboratorios con experiencia en el diagnóstico de las rickettsias.

SITUACIÓN ACTUAL

En Perú, donde el tifus es una enfermedad endémica, existen brotes localizados en la población joven. La clásica historia de un brote de tifus en zona endémica comienza cuando llega a la autoridad de salud la noticia de un brote con algunas muertes, que semeja tifus, y el Sector Salud envía un equipo para investigar y controlar el brote. Al momento que el equipo llega al sitio del brote, generalmente retardado por problemas de viaje, lejanía, etc., nuevos casos han ocurrido. Los pacientes ya han sido tratados y las viviendas son rociadas con insecticidas una o más veces en un período corto, sin conocerse la sensibilidad de los piojos al insecticida. El brote cesa por las medidas de control o simplemente por el patrón estacional; pero deben existir más casos que los reportados. Esta práctica de limitar el control de tifus a los brotes esporádicos de la enfermedad según vayan ocurriendo, tiene varias desventajas:

- (a) no reconoce a todas las infecciones por tifus que están ocurriendo,
- (b) solo reconoce el tifus cuando la gente ha enfermado seriamente,
- (c) el vector no es erradicado y la resistencia al insecticida puede incrementarse, y
- (d) no se ha hecho ningún cambio permanente o significativo en el ámbito epidemiológico y lineamientos para el control básico o potencial de tifus.

Algunos de los factores principales que contribuyen a la endemidad e interfieren con la aplicación óptima de medidas de control incluyen:

- Pobreza, ignorancia, desaseo, vivienda insalubre como condiciones de vida que llevan a una infestación por piojos crónica y endémica.
- Dificultad en las comunicaciones, tanto en la notificación a las autoridades de salud sobre la ocurrencia de la enfermedad, así como la accesibilidad de la población a la rápida y repetida aplicación de las medidas de control.
- Recursos limitados: económicos, personal capacitado, transporte, etc.

- Sistemas poco desarrollados de reporte de casos e inadecuadas condiciones en la región para diagnóstico de laboratorio.
- Aplicación de medidas de control basados en experiencias de los países desarrollados que se quieren aplicar directa e inapropiadamente a ciertas condiciones crónicas y endémicas en países en desarrollo.
- Todas las enfermedades transmitidas por rickettsias no están incluidas en el sistema de vigilancia y notificación inmediata.

Acciones de prevención de humanos en Perú

- Profilaxis individual: baños frecuentes y lavado de ropa.
- Mejoramiento de las condiciones de higiene de la vivienda.
- Evitar hacinamiento y promiscuidad.
- Análisis de la realidad social y diseño de programas educativos. Conformación de comités multisectoriales de lucha contra tifus exantemático. Vigilancia entomológica para tifus exantemático: captura, identificación taxonómica del piojo corporal humano y detección por pruebas moleculares.
- Notificación inmediata con ficha, casos probables de acuerdo a la definición del caso de tifus exantemático.
- Toma de muestra del caso probable.
- Tratamiento (no esperar resultado de laboratorio) con doxiciclina o cloranfenicol.
- Aplicar insecticida a ropa de vestir y de cama del enfermo y de sus contactos, mejorar los hábitos de higiene.
- Investigación de contactos. Organizar equipos multidisciplinarios del nivel central, regional y local para acción inmediata en caso de brote de tifus exantemático e integrados por: médico, profesional de laboratorio, personal técnico para manejo de insecticidas.
- El equipo debe determinar: Área afectada y población expuesta al riesgo - Factores de riesgo implicados
- Levantamiento de información geográfica de la zona.

CONCLUSIONES

El Programa de Metaxénicas (MINSA-Perú) incluye varias enfermedades transmitidas por vectores excepto la Rickettsiosis.

El Documento Técnico Oficial emitido por MINSA e INS-Perú en 2001 es solo para TIFUS EXANTEMATICO (enfermedad de notificación inmediata).

La circulación de *R.typhi* (Grupo de los Tifus) y *R.felis* (Grupo de las Fiebres Manchadas) en Perú es evidente por lo cual se requiere actualizar el Documento Técnico publicado en 2001.

RECOMENDACIONES

Se sugiere:

- considerar a todas las enfermedades transmitidas por rickettsias detectadas en Perú dentro del programa de notificación inmediata.
- que las enfermedades rickettsiales reportadas en Perú sean incluidas dentro del programa de metaxénicas del Ministerio de Salud.

REFERENCIAS

1. Walker DH, Dumler JS. Rickettsial infections. In: Connor DH, Chandler FW, eds. Pathology of infectious diseases. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange; 1997. V. 1. Pp. 789-799.
2. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsiosis: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. J Clin Microbiol 1997; 35 (11): 2715-2727.
3. Walker DH. Typhus group rickettsiosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical infectious diseases, principles, pathogens and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. V.1. Pp. 585-591.
4. World Health Organization. Louse-borne typhus. 1981-1982. Wkly Epidemiol Rec 1984; 59: 29-30.
5. World Health Organization. Louse-borne typhus. 1983-1984. Wkly Epidemiol Rec 1986; 61: 49-50.
6. Perú. Ministerio de Salud. Vigilancia epidemiológica. Guía para el nivel local. Lima: Oficina General de Epidemiología; 1997.
7. Olano JP, Ramirez-Prada G, Moscoso B, Watts D, Walter DH. Epidemia typhus outbreaks in Cuzco, Perú. In: Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 1998; 59: 282.
8. Perú. Ministerio de Salud. Tifus exantemático. Lima: Ministerio de Salud; 2001. Pp.31-32 (Módulos Técnicos. Serie de Documentos Monográficos 14).

ANEXO 2
PARTICIPANTES

LISTA DE PARTICIPANTES

NOMBRE COMPLETO	ENTIDAD	DEPARTAMENTO	DIRECCIÓN	TELÉFONO	E-MAIL
BRASIL					
Celso Eduardo de Souza	SUCEN	Laboratório de Garrapatos	Rua São Francisco, 630 – Santo Antonio CEP 13871-118, São João Boa Vista - São Paulo	(19) 3622.3104	labcarrapatos@sucen.sp.gov.br
Cláudio Lisias Mafra de Siqueira	Universidade Federal de Viçosa	Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular	P. H. Rolfs – Campus Universidade Federal de Viçosa, CEP 36570-000, Viçosa – M.G.	(31) 3899.2374 (31) 9965.1590	mafra@ufv.br
Darci Moraes Barros Battesti	Instituto Butantan	Laboratório de Parasitologia	Av. Vital Brasil, 1.500 – Butanã, CEP 05503-900, São Paulo	(11) 3726.7222 ramal 2128	dbttesti@butantan.gov.br
Darlen Cristhiê Pena	Universidade Federal de Ouro Preto	Departamento de Biologia Molecular	Rua Othon Guimaraes, 29 – Barra, CEP 35400-000, Ouro Preto - Minas Gerais	(31) 3552.3505 (31) 9963.0620	darlencristhie@yahoo.com.br
Denise M. Mancini	Ministério da Saúde	Coordenadora Geral de Laboratórios – CGLAB	SAS, Quadra 04, Bloco N, Ed. FUNASA, sala 1009, 70070-040, Brasília - Distrito Federal	(61) 314.6351 (61) 9975.1998	denise.mancini@funasa.gov.br
Elba Regina Sampaio de Lemos	Instituto Oswaldo Cruz FIOCRUZ	Departamento de Virologia	Pavilhão Rocha Luna, Av. Brasil, 4.365 – 5º andar – Manguinhos, Rio de Janeiro	(21) 2598.4281	elemos@ioc.fiocruz.br
Elvira M. Mendes do Nascimento	Instituto Adolfo Lutz	Departamento de Virologia	Av. Dr. Arnaldo, 355 – Cerqueira César, São Paulo	(11) 30682906	elviramn@usp.br enascimento@ial.sp.gov.br
Emanuel Carvalho Martins	Ministério da Saúde	Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS	SHIS – QI 27, Conj. 3 – casa 10 – Lago Sul, CEP 71675-030, Brasília - Distrito Federal	(61) 314.6332 (61) 314.6334	emanuel.Martins@funasa.gov.br
José Geraldo Ribeiro	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais	Departamento de Vigilância Epidemiológica Belo Horizonte - Minas Gerais	Av. Assis Chateaubriand, 233/104 – Bairro Floresta, CEP 30150-100,	(31) 8855.5005	zeglr@ig.com.br
Luis Jacinto da Silva	Secretaria Estadual de Saúde	UNICAMP	Rua Nanuque, 432 – apto 164 – Vila Leopoldina, CEP 05302-030, São Paulo		ljacintho@saude.sp.gov.br
Marcelo Bahia Labruna	Universidade de São Paulo USP	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Medicina Veterinária e Saúde Animal	Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 – Cidade Universitária, CEP 05508-000, São Paulo	(11) 3091.1394	labruna@usp.br
Marcelo Yoshito Wada	Ministério da Saúde	COVEN/CGDT/DEVEP/SUS/MS	SAS, Quadra 04, Bloco N, Ed. FUNASA, sala 709, CEP 70070-040, Brasília – D.F.	(61) 225.4472	marcelo.wada@funasa.gov.br

NOMBRE COMPLETO	ENTIDAD	DEPARTAMENTO	DIRECCIÓN	TELÉFONO	E-MAIL
Márcio Antonio Moreira Galvão	Universidade Federal de Ouro Preto	Nutrição Clínica e Social	Escola de Nutrição – Campus Universitário Morro do Cruzeiro – s/nº., CEP 35400-000, Ouro Preto - Minas Gerais	(31) 3559.1838	magalvao@barroco.com.br
Márcio Arzua	Prefeitura Municipal de Curitiba Museu de História Natural	Departamento de Zoológico/SMMA	Rua Professor Benedito Conceição, 407 – Capão da Imbuia, CEP 82810-080, Capão da Imbuia, Curitiba – Paraná	(41) 366.3133	marzua@terra.com.br
Rodrigo Nogueira Angerami	Universidade Estadual de Campinas	Disciplina de Moléstias Infecciosas	Av. Washington Luis, 2.700 – 51B – Parque Prado, CEP 13043-000, Campinas - São Paulo	(19) 3871.2872 (19) 3788.7451	rodrigoang@uol.com.br
Romário Cerqueira Leite	Universidade Federal de Minas Gerais	Escola de Veterinária – Departamento de Medicina Veterinária Preventiva	Rua Cordilheiras, 86 – Bairro Serrano, CEP 30882-040, Belo Horizonte - Minas Gerais	(31) 3477.6097 (R) (31) 3499.2098 (T)	roleite@vet.ufmg.br
Rosely Cerqueira de Oliveira	Ministério da Saúde	Secretaria de Vigilância em Saúde	SQN, 105 – Bloco D – apto 502 – Asa Norte, CEP 70000-000, Brasília - Distrito Federal	(61) 226.9075	rosely.oliveira@funasa.gov.br
Simone Berger Calic	Secretaria de Estado da Saúde	Departamento de Vigilância Epidemiológica	Rua Rio Grande do Norte, 613 – 3º andar Funcionários, cep 31130-130 Belo Horizonte - Minas Gerais	(31) 3214.1346 (31) 3213.4898	zoonoses@saude.mg.gov.br
Teresinha Tizu Sato Schumaker	Universidade de São Paulo USP	Departamento de Parasitologia – Instituto de Ciências Biomédicas	Av. Professou Lineu Prestes, 1.374 Cidade Universitária, nº 2, cep 05508-900, São Paulo – SP	(11) 30917273	ttsschum@icb.usp.br

COLOMBIA

Gustavo Valbuena	Universidade de Los Andes	Departamento de Medicina	Cra1, nº 18 A-70 – Edificio Q – Q806, Bogotá	1.3394.4949 ext 3784	guvalbue@uniandes.edu.co
------------------	---------------------------	--------------------------	--	-------------------------	--------------------------

MÉXICO

Virgínia E. Alcantara	Secretaria de Salud	Departamento de Vectores	Marcos Carrillo, 48 – Col Vista Alegre, 06860, Ciudad de Mexico - Distrito Federal	5740.2519	vealcant@yahoo.com
-----------------------	---------------------	--------------------------	--	-----------	--------------------

PERÚ

Elizabeth Irene Anaya Ramírez	Instituto Nacional de Salud		Capac Yupanqui, nº 1.400 – Jesus Maria, Lima	1.471.9920 – anexo 121	eanaya@ins.gob.pe elizanaya@yahoo.es
-------------------------------	-----------------------------	--	--	------------------------	---

PORTUGAL

Rita Marques de Sousa	Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge	Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas	Av. da Liberdade, nº 5, CEP 2900, Águas de Moura – Portugal	(12) 65912222	rita.sousa@insa.min-saude.pt ritadesousa@yahoo.com
-----------------------	--	---	---	---------------	---

NOMBRE COMPLETO	ENTIDAD	DEPARTAMENTO	DIRECCIÓN	TELÉFONO	E-MAIL
URUGUAY					
Ismael A. Conti Díaz	Facultad de Medicina de Montevideo (retirado)	Departamento de Parasitología	Ayacucho, 3.314 – Parque Bateb, Montevideo	481.2151	ismaelconti@mesmail.com
ESTADOS UNIDOS					
David H. Walker	University of Texas Medical Branch at Galveston	Department of Pathology	301, University Blvd, 77555-0609, Galveston – Texas	(409) 772.3989	dwalker@utmb.edu
Donald H. Bouyer	University of Texas Medical Branch at Galveston	Department of Pathology	301, University Blvd, 77555-0609, Galveston – Texas	(409) 7472035	dobouyer@utmb.edu
OPS/OMS					
Albino J. Belotto	OPS/OMS	Unidade de Saúde Pública Veterinária	525, 23rd Street, 20037-2895, Washington – DC, EUA	(202) 974.3191	belottoa@paho
Narey Placido Cotrina	OPS/OMS - PANAFOTSA	Servicios y Programas	Av. Presidente Kennedy, 7.775 Duque de Caxias, RJ, Brasil	(21) 3661.9012	yeranc@hotmail.com
Sergio Garay Roman	OPS/OMS	Saúde Pública Veterinaria	SEN, Lote 19, CEP 70800-400, Brasília, DF, Brasil	(61) 426.9534	garayser@bra.ops-oms.org



Editado en diciembre de 2004

Depto. de Comunicación Social



AREA DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
Unidad de Salud Pública Veterinaria – OPS/OMS
Centro Panamericano de Fiebre Aftosa