

# 12

## Historia de la rickettsiosis en Colombia

Lady Mariuxi Ávila-Aguirre<sup>1</sup>, Heidy Carolina Martínez-Díaz<sup>2</sup>,  
Paola Betancourt-Ruiz<sup>3</sup> y Marilyn Hidalgo<sup>4</sup>

Grupo de Enfermedades Infecciosas, Pontificia Universidad  
Javeriana.

### Resumen

Las rickettsiosis son enfermedades de origen zoonótico causadas por bacterias del género *Rickettsia* y *Orientia* pertenecientes a la familia Rickettsiaceae. Las rickettsias son responsables de cuadros clínicos que cursan con signos y síntomas inespecíficos y su severidad varía de acuerdo a la especie involucrada, la característica principal es el inicio súbito de fiebre superior a 38°C acompañada de cefalea intensa, malestar general, postración, y en la mayoría de los casos exantema maculo-papular. Las rickettsiosis son transmitidas por artrópodos hematófagos como garrapatas, pulgas, piojos y ácaros relacionados con enfermedades como: Fiebre manchada de las montañas rocosas, tifus murino, tifus epidémico y viruela rickettsial respectivamente. En la actualidad se cuenta con métodos diagnósticos directos e indirectos útiles para la identificación del microorganismo, entre ellos, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) es considerada como la prueba de oro por su sensibilidad, especificidad y rapidez.

1. Licenciada en Laboratorio Clínico, Esp. Microbiología Médica.
2. Bacterióloga y Laboratorista Clínica.M.Sc Microbiología. PhD(c).
3. Microbióloga Industrial y Bacterióloga, estudiante de Maestría
4. Bacterióloga y Laboratorista Clínica., M.Sc, PhD

En Colombia el pionero del estudio de las enfermedades rickettsiales fue el Doctor Luis Patiño Camargo en 1937, al reportar el primer síndrome febril causado por *Rickettsia rickettsii* en el municipio de Tobia, Cundinamarca, llamado “fiebre de Tobia”.

Estas enfermedades han causado varios brotes letales en el noroeste y centro del país, y en la última década se han reportado varios estudios de alta prevalencia de rickettsiosis en diferentes zonas de Colombia.

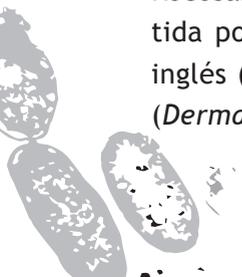
**Palabras clave:** rickettsiosis, zoonosis, Colombia, síndrome febril, artrópodos.

## Introducción

El género *Rickettsia* está constituido por diferentes especies de bacterias Gram negativas intracelulares obligadas, de morfología variada, bacilares o cocoidales, enmarcadas dentro de la familia Rickettsiaceae que además incluye el género *Orientia* (1). Miden aproximadamente 0.8 a 2.0 µm de largo y 0.3 a 0.5 µm de ancho, con pared celular constituida por peptidoglucano y lipopolisacáridos de acuerdo a la especie, y cuentan con capacidad de reproducción tanto en el núcleo como en el citoplasma de la célula infectada (2,3).

Las rickettsiosis son enfermedades de origen zoonótico causadas por bacterias de los géneros *Rickettsia* y *Orientia* (4). Las rickettsias son transmitidas por ectoparásitos como: garrapatas, pulgas, piojos y ácaros (5) e infectan principalmente células endoteliales afectando la permeabilidad de los capilares sanguíneos, ocasionando neumonitis intersticial, miopericarditis, lesiones vasculíticas cutáneas, meningitis linfocitaria y afección renal y hepática (1,4).

Anteriormente las especies del género *Rickettsia* se encontraban clasificadas en dos grupos, en primer lugar el Grupo de las Fiebres Manchadas (GFM) conformado por *R. conorii*: agente causal de la fiebre botonosa mediterránea; *R. rickettsii*: agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR); *R. felis*: agente causal de la Fiebre manchada transmitida por pulgas; *R. slovaca*: agente causal de TIBOLA por sus siglas en inglés (tick-borne lymphadenopathy) o DEBONEL por sus siglas en inglés (*Derma-centor*-borne necrosis erythema and lymphadenopathy) y *R. akari*:





agente causal de la viruela rickettsial. El segundo es el grupo del Tifo (GT) conformado por *R. prowazekii*: agente del tifus epidémico; *R. typhi*: agente del tifus endémico y *Orientia tsutsugamushi*: agente causal de la Fiebre Tsutsugamushi o fiebre de los matorrales (2). Actualmente la clasificación más utilizada divide las especies en cuatro grupos de acuerdo con sus características genómicas: GFM conformado por: *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. parkeri* y otras especies de *Rickettsia* transmitidas por garrapatas; GT conformado por *R. prowazekii* y *R. typhi* transmitidas por piojos y pulgas respectivamente; el grupo ancestral (GA) conformado por: *R. bellii* y *R. canadensis* caracterizadas por no ser patógenas para el humano y ser transmitidas por garrapatas y finalmente, el grupo transicional (GTR) conformado por *R. akari*, *R. australis* y *R. felis* (6,7). Estos patógenos son responsables de cuadros clínicos que varían en severidad dependiendo de la especie infectante, por lo general los signos y síntomas son fiebre de comienzo súbito con cefalea intensa, malestar general, postración, y en la mayoría de los casos un exantema característico que va desde un exantema maculo-papular o papulo-vesicular leve a cuadros petequiales intensos acompañados o no de una escara de inoculación (1,2).

Los estudios paraclínicos revelan trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis, aumento moderado en las transaminasas hepáticas y de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, entre otros, sin que exista ninguna determinación bioquímica o hematológica específica de rickettsiosis (5,6). El diagnóstico se realiza generalmente mediante la detección de anticuerpos IgM e IgG en muestras pareadas de suero en fase aguda y en fase convaleciente por inmunofluorescencia indirecta (IFI), siendo esta el estándar de oro por su sensibilidad, especificidad y rapidez. El cultivo de estas bacterias solo es posible en laboratorios especializados donde se realizan cultivos celulares, sin embargo, las técnicas moleculares como PCR y secuenciación son utilizadas como un instrumento valioso para la detección e identificación del agente etiológico de las rickettsiosis en distintos tipos de muestras (sangre, biopsias cutáneas, LCR, exudados, raspado de escaras, etc.) (2).

En Colombia el Doctor Luis Patiño Camargo fue pionero en el estudio de las Rickettsiosis aportando la descripción clínica y epidemiológica de la fiebre de Tobia en 1935 y el aislamiento de *R. rickettsii* como su agente etiológico (4).



Después de un silencio epidemiológico de 70 años, se retomó la búsqueda en la misma región y se evidenció la presencia de *R. rickettsii* en estudio *post mortem* de un paciente con síndrome febril agudo (8) y altas prevalencias de rickettsiosis, adicionalmente en la última década se suscitaron tres brotes en la región noroccidental de Antioquia y en un municipio limítrofe de Córdoba, en los municipios de Necoclí, Antioquia (9), Los Córdoba, Córdoba (10) y Turbo, Antioquia (11) identificándose *R. rickettsii* como el agente causal.

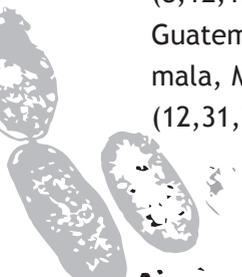
A lo largo este capítulo se presenta una revisión general de las rickettsiosis en Colombia basada en estudios de aporte científico y de seroprevalencia entre los años 2008 y 2017.

## Epidemiología

Las rickettsiosis constituyen un grupo de enfermedades zoonóticas de distribución geográfica mundial encontradas en Asia, África, Europa y América. En España y Portugal han sido reportadas más de 10 especies de *Rickettsia*: *R. conorii*, *R. helvetica*, *R. monacensis*, *R. felis*, *R. slovacica*, *R. raoultii*, *R. sibirica*, *R. aeschlimannii*, *R. typhi*, *R. prowazekii*, *R. rioja* y *R. massiliae*, de las cuales solamente *R. prowazekii*, *R. typhi*, *R. felis* y *R. massiliae* han sido documentadas en Latinoamérica (12).

Entre los años de 1984 al 2005 se identificaron a nivel mundial por lo menos 11 especies de *Rickettsia* como agentes emergentes de rickettsiosis transmitidas por garrapatas (13,14). En Estados Unidos (Carolina del norte, Oklahoma, Arkansas, Tennessee y Missouri) la FMMR representa más del 60% de los casos de las enfermedades transmitidas por garrapatas (15). En 1983 la FMMR produjo 224 muertes (16), y en los años 2012 y 2013 ocurrieron más de 250 casos y 19 muertes en el estado de Arizona (15).

En Latinoamérica 8 especies han sido asociadas a enfermedades humanas: *R. rickettsii* en México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Argentina (8,12,17-21); *R. prowazekii* en Argentina, Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador, Guatemala, México y Perú (12,22-27); *R. typhi* en Brasil, Colombia, Guatemala, México, Panamá y Puerto Rico (12,27-30); *R. felis* en México y Brasil (12,31,32); *R. parkeri* en Brasil, Uruguay y Argentina (12,33-35); *R. africae*





en las Antillas menores (12,36); *R. akari* en Costa Rica y México (12,23,37), y finalmente *R. massiliae* en Argentina (12,38).

En 1920 Brasil reportó la infección por *R. rickettsii* conocida como Fiebre Maculosa Brasileña (BSF: Brazilian Spotted Fever) transmitida por *Amblyomma cajennense* (14), siendo el primer país de Latinoamérica en dar cuenta de esta infección. Datos históricos revelan brotes de BSF en el estado de Minas Gerais en 1984, 1992, 1995 y 2000 (39); en el Estado de São Paulo entre los años 1988-1997 se confirmaron 25 casos en 6 municipios y 255 distribuidos en 54 municipalidades (19); en los años 1997 al 2009 se confirmaron 808 casos de BSF con una tasa de mortalidad entre 20% y 30% resaltando la tendencia de urbanización de la enfermedad (40).

En Uruguay también se reportaron varios casos de Fiebre Manchada transmitida por garrapatas en 1990, en Argentina se diagnosticaron infecciones por *Rickettsia* del GFM en 1999 (13), en Perú entre 1985-1999 se notificaron casos de infección por *Rickettsia* del GT en Ancash, Arequipa, Cuzco, Huanuco, Piura, Puno y en la sierra sur en Apurímac y Ayacucho (16), haciendo de éste el país que reporta más del 50% de los casos de tifo exantemático a nivel mundial (41).

En Colombia el Doctor Patiño describió clínica y epidemiológicamente el Tifus exantemático en Bogotá entre 1918 y 1922 (42), la fiebre de Tobia, y aisló *R. rickettsii* como su agente etiológico en 1941 (43). Después de un silencio epidemiológico aproximado de 70 años, se reanudó el interés por estas enfermedades con la descripción de múltiples brotes de alta letalidad por *R. rickettsii* durante el periodo 2003-2008 en el centro del país en el departamento de Cundinamarca(44) y el noroccidente colombiano en los departamentos de Córdoba y Antioquia (8-11,45). Hasta la fecha se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos tanto en el área de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas como las transmitidas por pulgas, se ha caracterizado molecularmente *R. belli* y la especie sugerida como *Candidatus R. colombianensi* en garrapatas del departamento de Córdoba (46,47), se ha producido el reconocimiento de las rickettsiosis como parte de la etiología del síndrome febril agudo inespecífico en el Urabá antioqueño y en el municipio de Villeta, Cundinamarca (8,48-51), y el reconocimiento del



norte del departamento de Caldas como zona endémica para las rickettsiosis transmitidas por pulgas (52-54).

Actualmente las enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas no son de notificación obligatoria ni cuentan con un protocolo de vigilancia epidemiológica a pesar de haber causado varios brotes letales en el noroeste y centro del país, con una tasa de letalidad entre 26% y 75% (55). Se han reportado brotes de rickettsiosis del GFM en varios municipios del país, el primero ocurrido en 2006 en un grupo de soldados y algunos civiles de Necoclí, Antioquia, donde 5 de 14 individuos que cumplieron con la definición de caso fallecieron (9). Aproximadamente un año después, en 2007, ocurrieron seis casos fatales en pacientes con síndromes febriles de etiología desconocida de una zona rural del municipio de Los Córdoba (10, 23). Finalmente, en 2008 en el municipio de Turbo, Antioquia, se diagnosticó un síndrome febril hemorrágico con desenlace fatal en cuatro de las 15 personas que cumplieron con la definición del caso (11); todos estos brotes ocurrieron en pueblos vecinos en el noroeste de la costa caribe colombiana y en todos se confirmó *R. rickettsii* como agente causal.

En el 2013 se confirmó rickettsiosis en el 2.7% de los casos de un grupo 220 de pacientes con síndrome febril no palúdico de tres municipios del Urabá Antioqueño (48). En el 2017 se reportó el caso de una menor de 8 años que presentó fiebre con tres días de evolución, exantema de tipo macular en pies y manos con extensión al tronco, hepatomegalia, dolor abdominal y sin respuesta positiva a antipiréticos. El diagnóstico para rickettsiosis fue confirmado por el aumento en el título de anticuerpos en fase convaleciente (56).

## Antecedentes históricos

### Tifus epidémico

Fue descrito por primera vez en el siglo XVI en el Mediterráneo y según varios historiadores el tifus se inició en Europa durante la primera centuria llegando a la Península Ibérica en 1400 y llegando a América con los conquistadores. En las batallas napoleónicas contra el imperio ruso produjo la muerte de





aproximadamente 100.000 personas (57) y causó de más de 30 millones de casos y 3 millones de muertes en la Primera Guerra Mundial (58). Durante la primera y segunda guerra mundial el tifus se difundió por Europa, el norte de África y las Islas del Pacífico ocasionando grandes pérdidas humanas (57). Con el descubrimiento de un nuevo reservorio de las rickettsias como las ardillas voladoras (*Glaucomys volans*) se planteó una nueva hipótesis, la cual menciona que el tifus epidémico fuera introducido en Europa durante los inicios de 1500 como una infección latente en un conquistador regresando del nuevo mundo, por lo que los historiadores mencionan que los nativos americanos podrían haberse infectado por contacto con ardillas voladoras, sin embargo, esta teoría no está explícitamente definida (16,57).

En 1909 el doctor Charles Nicolle, director del instituto Pasteur en Túnez, fue el primero en demostrar que el tifus epidémico era transmitido por el piojo humano, hallazgo que le otorgaría el premio Nobel en 1928. Años más tarde Stanislaus Von Prowazek y H. Rocha-Lima descubren que el tifus es transmitido a través de las heces del piojo más que por su picadura. En 1910 de forma infortunada Ricketts y tres años más tarde el bacteriólogo Stanislaus Von Prowazek mueren a causa de tifus epidémico mientras intentaban aislar el agente etiológico durante sus investigaciones en México (16,59). En 1916 en honor a los dos investigadores (*Ricketts y Prowazek*) y a sus importantes estudios de estas enfermedades, el microbiólogo brasileño Henrique-Lima, después de aislar el microorganismo causante del tifus transmitido por piojos, le dio el nombre de *Rickettsia prowazekii* (59). Más tarde entre diciembre de 1995 y enero de 1996 se evidenciaron brotes en la cárcel de Ngozi en Burundi, África, confirmándose la presencia de anticuerpos contra *R. prowazekii* en nueve de ellos. Ese brote se destacó en África del este en campos de refugiados de Rwanda, Burundi y Zaire, también al final de la década se focalizó en lugares como Rusia en 1997 y Perú en 1998. Además de la presentación de casos esporádicos en el norte del África y Francia (16,57).

En Colombia, según los relatos históricos en el año de 1630 se presenció una devastadora epidemia llamada Peste de Santos Gil de tipo tifus también denominada tabardillo, sustituido en algunos departamentos por el Tifo negro, en Antioquia y Cauca se conoció como tabardillo dormido y tabardillo con desvarío. Esta epidemia causó una elevada mortalidad y se estima que



aproximadamente cuatro quintas partes de los indígenas de la Sabana de Bogotá y los altiplanos andinos fallecieron. Dicha epidemia duró de 1630 a 1633 y durante el periodo de las guerras civiles. Años más tarde se registran epidemias parciales entre 1860 y 1888 asociadas con la tifoidea según estudios de Boshell, Muñoz y Rodríguez de 1885 a 1889. Posteriormente se presentó la devastadora epidemia en la guerra de los mil días en 1899 que se recuerda con el nombre de tifo de la guerra (42,60).

Las enfermedades tifoideas (fiebre tifoidea y tifus epidémico) por su diagnóstico difícil han sido bastante argumentadas por los médicos colombianos desde 1630, por lo que se cree indispensable el perfeccionamiento de los métodos de investigación para resolver el problema (60). En el año de 1901 el profesor colombiano Dr. Lombana-Barreneche propuso que la fiebre tifoidea era la única en la ciudad (27) y el profesor Edmundo Rico en su lección inaugural de la cátedra de la Clínica Médica sostuvo la misma tesis del profesor Lombana. En 1902 se suprimió de las estadísticas oficiales quedando como único sostenedor de la existencia del tifus exantemático el profesor Carlos Esguerra, haciendo conocer el diagnóstico diferencial de las dos entidades Tifoidea y Tifus. Entre 1917 y 1922 el doctor Luis Benigno Patiño Camargo experimentalmente hizo evidencia de la presencia de tifus epidémico en Bogotá refutando la teoría del Dr. Lombana (60). En 1940 Patiño evidenció algunos casos de enfermedad y defunciones provocados por piojos del cuerpo y de la cabeza en pacientes que viven en condiciones precarias y algunos casos en funcionarios públicos procedentes de áreas rurales. Él aisló el “virus” del tifo con actividad en curies validando así los registros históricos (14,61). Los hallazgos de grado más relevantes del Dr. Patiño con respecto al tifus son:

- Descripción diagnóstica de 67 casos clínicos compatibles con la enfermedad tifoidea en Bogotá desde 1918 hasta 1922 (basado en hemocultivos negativos a *Salmonella typhi* y reacción febril típica en curies inoculados con sangre y/o *Pediculus vestimenta* de pacientes).
- Descripción clínica del tifus epidémico en Bogotá.
- La descripción histopatológica del hallazgo de un paciente que murió con un diagnóstico de tifus epidémico.

- Entre los años de 1940 y 1941 nuevamente se evidenciaron casos de tifus epidémico en Bogotá gracias al diagnóstico presuntivo de fiebre tifoidea y sarampión. En este periodo de tiempo se revelaron 20 casos positivos de tipo tifo epidémico, entre los que se presentaron 3 defunciones. Los casos fueron confirmados mediante aglutinaciones con cepas de bacilos *Proteus OX19* Weil-Félix títulos de 1:320 a 1:1024, por estudio de piojos e inoculaciones, inoculación de sangre del paciente a curies, inoculación intraperitoneal en curies del triturado de piojos humanos de la cabeza, del cuerpo y del cerebro del cadáver. Dichas pruebas se verificaron en la sección bacteriológica del Instituto Lleras, la dirección del Laboratorio Santiago Samper del Hospital San Juan de Dios y del Hospital de la Misericordia (60).

### *R. prowazekii*

Agente causal del tifus epidémico, entra en la microcirculación y las células endoteliales y una vez dentro de la célula *R. prowazekii* escapa del fagosoma y se multiplica en el citoplasma, rara vez ingresa al núcleo ya que carece de la movilidad dirigida basada en actina, puede multiplicarse dentro de la célula endotelial hasta que estalla liberando los contenidos en el espacio extracelular (62).

El piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*) es el vector principal de *R. prowazekii*. Este piojo suele abandonar al paciente con fiebre y buscar otro hospedero, lo que representa un factor importante en la transmisión del tifus y en la propagación de una epidemia en una población susceptible. Las rickettsias se multiplican dentro del epitelio intestinal y se liberan en gran número en las heces por lo que la infección es transmitida por contaminación en la zona de la picadura con las heces del piojo, siendo fatal también para el vector ya que muere dentro de las dos semanas de ingerir la sangre infectada (58,63).

## Rickettsiosis transmitidas por pulgas

Según los historiadores el tifus murino (también llamado tifus endémico) fue descrito por primera vez en la plaga de Atenas; luego durante la conquis-

ta de Granada en el siglo XIII (bajo el nombre tabardillo); posteriormente se diseminó de Chipre a la Nueva España provocando una elevada tasa de mortalidad en 1530; siglos después durante las Guerras Napoleónicas de 1812 un brote mató a 700.000 personas y se diseminó por Europa durante la primera Guerra Mundial y a Rusia durante la Revolución Bolchevique (64). Su descripción clínica fue realizada por Paullin en Atlanta en 1913, luego Neil estudió la enfermedad en cobayos los cuales desarrollaban manifestaciones clínicas de la enfermedad después de una inyección intraperitoneal de sangre de pacientes infectados con tifus (16). Más tarde en 1920 Mooser realizó estudios que llevaron a la diferenciación entre tifo endémico y epidémico, en esa misma década el epidemiólogo Maxcy sugirió que la transmisión de tifo endémico a los humanos se daba a través de la picadura de la pulga *Xenopsylla cheopis* (16,64), esto fue corroborado después por Mooser y colaboradores quienes demostraron que el vector de la enfermedad eran las pulgas y los reservorios los roedores sinantrópicos (65). Debido a la alta prevalencia de tifus murino en algunos lugares de Estados Unidos, para la segunda mitad del siglo XX se implementaron programas de control de roedores lo que disminuyó considerablemente la incidencia de esta enfermedad, promoviendo con esto el control de vectores y hospederos de este tipo de enfermedades. En 1932 se describió en Grecia y Palestina y entre 1933 y 1936 se identificó por la reacción de Weil Félix y cultivo animal en Túnez (16).

En Colombia la primera observación sucedió en Bogotá en 1941 por el Dr. Luis Patiño Camargo en el Hospital San Juan de Dios en un paciente aserrador de una empresa maderera a quien, por sus características clínicas (signos, síntomas y algunos matices de erupción), el Dr. Patiño le confirmó la sospecha con resultados experimentales: inoculación a cobayos a partir de la sangre del paciente y de los cerebros emulsionados y triturados de especímenes de *Rattus rattus-alexandrinus* y de *Rattus norvegicus-decumanos* recolectados de la misma empresa, así como 61 pulgas (*Nosopsylla fasciatus* y *segnis*) extraídas de las ratas. Con ello, Patiño logró aislar lo que denominó virus orquíutico en el paciente, ratas y pulgas, afirmando la presencia de tifus murino orquíutico transmitido por pulgas. Más tarde en el año de 1942 se reveló el segundo caso de tifo endémico murino en un empleado de un depósito de café, cueros y maderas, los resultados experimentales de las pulgas ob-



tenidas de la cama del paciente dieron positivo para *Rickettsia*. La tercera observación se evidenció por el Dr. Patiño el 3 de abril de 1942 en un cuerpo colegiado del centro de la ciudad de Bogotá, confirmando la presencia de la enfermedad transmitida por pulgas en 7 pacientes (66).

A partir del año 2000 se desarrollaron diversos estudios que han permitido conocer la situación actual de estas enfermedades en el país. Entre mayo y octubre del 2005 en hospitales de 6 localidades al norte de Caldas (Aguadas, Aránzazu, Filadelfia, Neira, Pacora y Salamina) se confirmó el diagnóstico de tifus murino en 14 de 120 pacientes por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (seroconversión IgG- *R. typhi*) (54). En 2013 en el área urbana del municipio de Útica, Cundinamarca, una paciente de 16 años con síndrome febril agudo presentó una diferencia de cuatro o más títulos contra *R. felis* entre la muestra de fase aguda y la de convaleciente, lo que sugirió el diagnóstico de fiebre manchada transmitida por pulgas (67). Durante ese mismo año se publicó un estudio de seroprevalencia realizado entre 2010 y 2011 en el norte de la provincia de Caldas en 682 muestras de personas voluntarias, este arrojó una seroprevalencia de 17.8% contra *R. felis*, 25.2% contra *R. typhi* y un tercer subgrupo de 196 voluntarios (28.7%) quienes tenían anticuerpos IgG con reactividad cruzada contra *R. felis* y *R. typhi*. También se estudiaron sueros en fase aguda y de convalecencia de 26 pacientes con una enfermedad febril compatible con rickettsiosis, incluido el tifus murino, de los cuales 9 se confirmaron mediante seroconversión en muestras pareadas (53). En 2013 se realizó la detección molecular de *Rickettsia felis* en diferentes especies de pulgas del departamento de Caldas, en el que un total de 1341 pulgas recolectadas en siete localidades del departamento fueron caracterizadas morfológicamente como *C. felis* (76,7%), *C. canis* (19,5%), *Pulex irritans* (2,6%) y *Xenopsylla cheopis* (1,2%). De las muestras positivas por especie de pulga y huésped mediante la amplificación de genes rickettsiales, se mostró que *C. canis* recolectada de perros fue la especie con la mayor proporción de genes positivos para *Rickettsia gltA* (73%), *ompB* (70%) y *17kD* (65%) (52). El último reporte sobre rickettsiosis transmitida por pulgas en el país informó un caso probable de tifus murino con falla ventilatoria en una adolescente de 13 años de edad del área urbana de Cali quien presentó fiebre asociada a taquipnea y exantema maculopapular generalizado en tronco y extremida-



des. Frente a la sospecha de infección por *Rickettsia* se inició tratamiento con doxiciclina. Por medio de muestras pareadas tomadas al día siguiente del inicio del antibiótico y en fase convaleciente, evidenciaron títulos de 1:256 frente al GFM en ambas muestras y de 1:512 frente al GT también para ambas muestras, constatando el diagnóstico probable de tifus murino (68).

### *R. typhi*

Agente causal del Tifus murino, carece de la proteína de membrana externa (OmpA) que lo diferencia del grupo de las Fiebres manchadas, se multiplica en células endoteliales del intestino medio de las pulgas y en células endoteliales de los hospederos mamíferos; a pesar de ser capaz de polimerizar la actina, no lo hace en forma direccional por lo que permanece relativamente inmóvil dentro de las células y se multiplica hasta alisarlas para infectar células adyacentes (69).

El vector principal de *R. typhi* es la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis* que involucra mamíferos silvestres como *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus* por pasar la mayor parte de su vida adulta en ellas, se multiplica en las células epiteliales del intestino medio de la pulga y se elimina en las heces que se depositan mientras la pulga se alimenta. Los seres humanos y otros mamíferos adquieren la bacteria principalmente cuando las heces de las pulgas se inoculan en abrasiones de la piel. Las bacterias también infectan los órganos reproductivos de la pulga permitiendo la transmisión de la infección transováricamente (70); se ha sugerido también que la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) y las zarigüeyas podrían actuar como vectores (62,71).

## Fiebres Manchadas de las Montañas Rocosas (FMMR)

Esta enfermedad fue reconocida por Edward Maxey en 1899 en Norte América (15). Inicialmente llamada fiebre manchada de Idaho, posteriormente llamada fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) (72), los patólogos Louis Wilson y William Chowning en 1902 hicieron los primeros acercamientos a la etiología de las FMMR y concluyeron que la enfermedad no se transmitía





de persona a persona, por alimentos o por agua, sino que era transmitida por la garrapata del género *Dermacentor* (73). Cuatro años más tarde, en 1906, continuaron las investigaciones del patólogo Howard Taylor Ricketts quien identificó el agente etiológico de esta enfermedad, concluyendo que es de tipo infeccioso y así determinando el inicio del entendimiento de la patogénesis y progresión de la enfermedad. En 1919, Simeon Burt Wolbach identificó en las lesiones vasculares características la morfología de la bacteria intracelular originalmente denominada *Dermacentroxenus rickettsii*, término no aceptado universalmente por lo que más adelante fue unificado al género *Rickettsia* (en honor al doctor Howard Taylor Ricketts) (14,59). Desde aquella época hasta nuestros días se han descrito casos de FMMR transmitidas por garrapatas en varios países de Norte, Centro y Sur América (14,20,74-76).

En Colombia, las enfermedades causadas por rickettsias se hicieron evidentes cuando se presentó un brote epidémico de un síndrome febril grave en el municipio de Tobia, Cundinamarca, en 1935. Descritas por primera vez en 1937 por el doctor Luis Benigno Patiño Camargo, un estudioso de la medicina tropical, quien en 1941 aisló *R. rickettsii* como el agente etiológico causal del síndrome, llamando fiebre de Tobia (43). En aquel periodo de tiempo de 1934 y 1936 en el Valle de Tobia se documentaron 65 víctimas de la enfermedad, 62 casos fueron fatales (95% mortalidad); sobre el censo de 267 personas la morbilidad general habría sido de 19-75% y la mortalidad de 19-84% (43).

Después de 70 años de silencio de la enfermedad, el interés en esta resurgió con la aparición de casos fatales entre los años 2003 y 2004 en la región de Tobia, Cundinamarca, donde se logró confirmar *post mortem* la infección por *R. rickettsii* tanto por pruebas moleculares como histopatológicas de un paciente con síndrome febril agudo (8). Así mismo en esta área geográfica se realizaron estudios de seroprevalencia en humanos, caninos y equinos encontrando porcentajes importantes de anticuerpos contra rickettsias del GFM (44,49,50). Posteriormente, entre los años 2006 a 2008, se registraron casos nuevos en el noroccidente del país en Necoclí, Los Córdoba y Turbo con tasas de letalidad entre 26-54% (9,11,45). Diversos estudios serológicos realizados en Colombia y otros países como México, Canadá, Panamá, Costa Rica y Argentina indicaron que se trata de una enfermedad emergente y reemergente en diferentes partes de América (48).

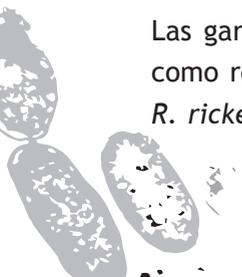


En Colombia se han realizado diferentes estudios de seroprevalencia tanto en animales como en humanos. En el año 2008 se reportó una seroprevalencia para *Rickettsia* sp. en trabajadores de áreas rurales del departamento de Sucre del 7,8%; en el 2009 del 18.2% en perros y 16.3% en caballos del municipio de Villeta, Cundinamarca (50); en 2011 del 22 % en capibaras de zona rural de Montería, Córdoba (77); en 2015 del 16.3% en población humana de zona rural del municipio de Tolviejo, Sucre (78), y en este mismo año, se reportó una seroprevalencia del 32% en indígenas Kankuamo del departamento del Cesar, 11% en indígenas Wayuü del departamento de la Guajira (79) y 5.2% para indígenas del municipio de Tuchín, Córdoba (80). También en el 2015 se reportaron anticuerpos contra *Rickettsia* del GFM en equinos de la Orinoquía Colombiana entre 1.9% y 9.1% (81). En el año 2017 se reportó un estudio sobre seroprevalencia para *Rickettsia* del GFM en humanos en zonas endémicas del noroeste del país encontrando un 40.8% en Alto de Mulatos, 36.5% en el pueblo de Las Changas, 33.3% en el pueblo de El Mellito y 31.8% en los distritos de Contrapunto y Corea del municipio de Los Córdoba (82).

## *Rickettsia rickettsii*

Agente causal de la fiebre de las Montañas Rocosas, posee varias características típicas que lo distinguen de otras especies: residen en vectores como garrapatas, se pueden observar en el núcleo y citoplasma de la célula hospedera a diferencia de las rickettsias del grupo del tifo que se encuentran en el citoplasma (69), se diseminan rápidamente de célula a célula por motilidad mediada por polimerización direccional de actina, presentan dos proteínas de superficie inmunodominantes de 190 kDa: proteína de membrana externa A (OmpA) presente sólo en *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchadas, y proteína de membrana externa B (OmpB) compartida con rickettsias del GT, que junto con los epítopes antigénicos de LPS son reconocidas por la respuesta humoral del huésped (6,83).

Las garrapatas de la familia Ixodidae son el vector de la FMMR y actúan como reservorios naturales de *R. rickettsii* (84). La vía de transmisión de *R. rickettsii* a hospederos vertebrados susceptibles es a través de la saliva





de garrapatas durante el proceso de alimentación (83). Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos obligados altamente especializados que se alimentan de mamíferos, aves, reptiles y algunos anfibios, son consideradas el segundo vector más importante después de los mosquitos en la transmisión de enfermedades infecciosas a humanos y se pueden encontrar en todas las regiones del planeta con una gran diversidad en regiones tropicales y subtropicales (7,85,86). Una vez la garrapata asciende al hospedero e inicia el proceso de alimentación requiere un periodo mínimo de 4 a 6 horas para que la transmisión de la bacteria sea efectiva, aunque para que sea realmente eficaz deberá prolongarse por 22 a 24 horas (19,65,87). Se ha descrito que la transmisión transovarial y transovárica es el mecanismo de mantenimiento natural de *Rickettsia* del GFM (88).

En Latinoamérica y el Caribe las especies de garrapatas implicadas como vectores de *Rickettsia* están incluidas dentro de los géneros *Amblyomma*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis* y *Dermacentor* (12,89). Los hospederos más frecuentes para el caso de *A. cajennense* son los caballos, los capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) y las zarigüeyas; de *Rhipicephalus sanguineus* son los perros igualmente parasitados por *A. cajennense* (84).

## Conclusiones

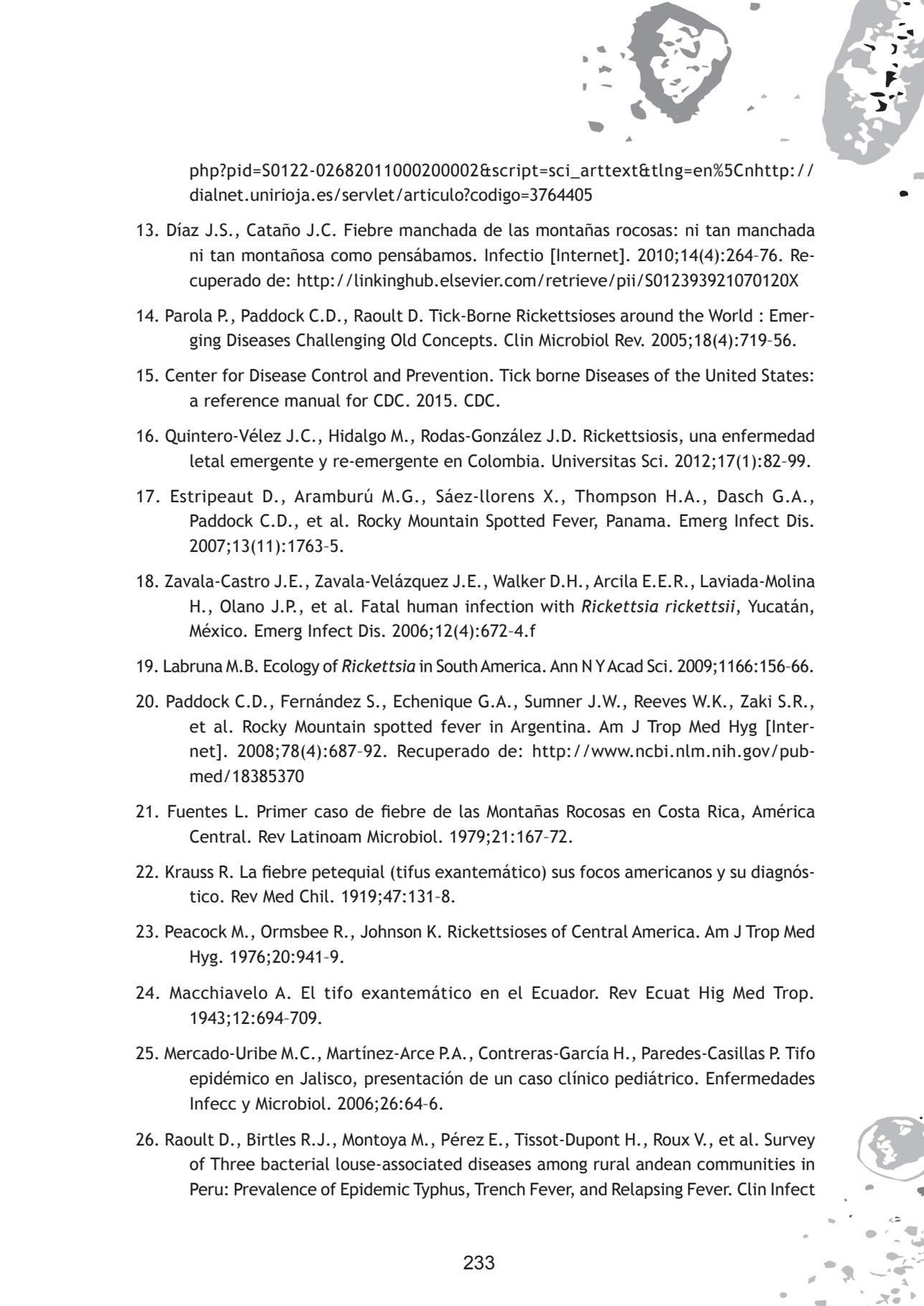
Las infecciones por *Rickettsia* constituyen una zoonosis de reconocimiento importante a nivel mundial, evidencia que se reconoce en los reportes publicados de esta enfermedad en diferentes partes del mundo. En Colombia el impacto no ha sido determinado, sin embargo, importantes reportes de seroprevalencia de *R. rickettsii* en las últimas décadas, especialmente en el municipio de Villeta, Cundinamarca, hacen pensar en la posibilidad de estar ante una enfermedad reemergente que representa un grave riesgo para la salud.

La similitud de los signos y síntomas que enmarca las infecciones por *Rickettsia* con otras de tipo viral, bacteriana y parasitaria como el dengue clásico, hemorrágico, leptospirosis y hepatitis entre otras, hace que se subestime el impacto de esta enfermedad en la población colombiana.



# Referencias

1. Tortora G.J., Funke B.R., Case L.C. Introducción a la microbiología. 9th ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana,; 2013. 116 p.
2. Bernabeu-Wittela M., Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(3):163-72.
3. Mollinedo-Patzi M.A., Sonco-Cortez H.P. Revista de Actualización Clínica. Volumen 44. 2014. Historia de la Microbiología. *Rev Actual Clin*. 2014;41:2304-8.
4. Hidalgo M., Faccini-Martínez Á.A., Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Bio-médica*. Artículo Orig Biomédica [Internet]. 2013;3333(11):161-78161. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1466>
5. Abarca K., Oteo J.A. Clinical approach and main tick-borne rickettsiosis present in Latin America. *Rev Chil infectologíaórgano Of la Soc Chil Infectología* [Internet]. 2014; 31(5):569-76. Recuperado de:[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000500009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000500009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
6. Mansueto P., Vitale G., Cascio A., Seidita A., Pepe I., Carroccio A., et al. New insight into immunity and immunopathology of *Rickettsial* diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
7. Fuxelius H.H., Darby A., Min C.K., Cho N.H., Andersson S.G.E. The genomic and metabolic diversity of *Rickettsia*. *Res Microbiol*. 2007;158(10):745-53.
8. Hidalgo M., Orejuela L., Fuya P., Carrillo P., Hernández J., Parra E., et al. Rocky Mountain Spotted Fever, Colombia. 2007;13(7):1058-60.
9. Acosta J., Urquijo L., Díaz A., Sepúlveda M., Mantilla G., Heredia D., et al. Brote de rickettsiosis en Necoclí, Antioquia, febrero-marzo de 2006. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2006;11(12):177-92.
10. Hidalgo M., Lizarazo D.S., Ovalle M.V., Castañeda E., Heredia D., Zambrano P., et al. Brote de rickettsiosis en Los Córdoba, departamento de Córdoba, febrero-marzo 2007. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2007;12(24):371-8.
11. Pacheco-García O.E. Giraldo M.R., Martínez-Duran M., Hidalgo M., Galeano A., Echevarría L., et al. Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos -Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. *Inf Quinc Epidemiol Nac* [Internet]. 2008;13(10):145-60. Recuperado de: <http://www.ins.gov.co/iqen/IQUEN/IQUEN vol 13 2008 num 10.pdf>
12. Labruna M.B., Mattar V.S., Nava S., Venzal J.M.J., Dolz G., Barca K., et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ ...* [Internet]. 2011;16(2):2435-57. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/scielo>

- 
- <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3764405>
13. Díaz J.S., Cataño J.C. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Infectio* [Internet]. 2010;14(4):264-76. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S012393921070120X>
  14. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. Tick-Borne Rickettsioses around the World : Emerging Diseases Challenging Old Concepts. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):719-56.
  15. Center for Disease Control and Prevention. Tick borne Diseases of the United States: a reference manual for CDC. 2015. CDC.
  16. Quintero-Vélez J.C., Hidalgo M., Rodas-González J.D. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Universitas Sci*. 2012;17(1):82-99.
  17. Estripeaut D., Aramburú M.G., Sáez-llorens X., Thompson H.A., Dasch G.A., Paddock C.D., et al. Rocky Mountain Spotted Fever, Panama. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1763-5.
  18. Zavala-Castro J.E., Zavala-Velázquez J.E., Walker D.H., Arcila E.E.R., Laviada-Molina H., Olano J.P., et al. Fatal human infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, México. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(4):672-4.f
  19. Labruna M.B. Ecology of *Rickettsia* in South America. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1166:156-66.
  20. Paddock C.D., Fernández S., Echenique G.A., Sumner J.W., Reeves W.K., Zaki S.R., et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2008;78(4):687-92. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385370>
  21. Fuentes L. Primer caso de fiebre de las Montañas Rocosas en Costa Rica, América Central. *Rev Latinoam Microbiol*. 1979;21:167-72.
  22. Krauss R. La fiebre petequial (tifus exantemático) sus focos americanos y su diagnóstico. *Rev Med Chil*. 1919;47:131-8.
  23. Peacock M., Ormsbee R., Johnson K. Rickettsioses of Central America. *Am J Trop Med Hyg*. 1976;20:941-9.
  24. Macchiavelo A. El tifo exantemático en el Ecuador. *Rev Ecuat Hig Med Trop*. 1943;12:694-709.
  25. Mercado-Uribe M.C., Martínez-Arce P.A., Contreras-García H., Paredes-Casillas P. Tifo epidémico en Jalisco, presentación de un caso clínico pediátrico. *Enfermedades Infecc y Microbiol*. 2006;26:64-6.
  26. Raoult D., Birtles R.J., Montoya M., Pérez E., Tissot-Dupont H., Roux V., et al. Survey of Three bacterial louse-associated diseases among rural andean communities in Peru: Prevalence of Epidemic Typhus, Trench Fever, and Relapsing Fever. *Clin Infect*

- Dis [Internet]. 1999;29(2):434-6. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/520229>
27. Faccini-Martínez Á.A., Botero-García C.A., Hidalgo M. Contributions to rickettsioses research in Colombia (1917-1943), Luis B. Patiño Camargo. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58(2):1-8.
  28. Silva L.J., Papaioordanou P.M.O. Murine (endemic) typhus in Brazil: Case report and review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004;46(5):283-5.
  29. Calero C. Outbreak of Typhus of Murine Type. *Am J Trop Med Hyg*. 1947;28:313-21.
  30. Acuna-Soto R., Calderón-Romero L., Romero-López D., Bravo-Lindoro A. Murine typhus in Mexico City. *Trans. Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:45.
  31. Zavala-Velázquez J., Ruiz-Sosa J., Sánchez-Elias R., Becerra-Carmona G., Walker D.H. *Rickettsia felis* rickettsiosis in Yucatán. *Lancet*. 2000;356:1079-80.
  32. Raoult D., La Scola B., Enea M., Fournier P., Roux V., Fenollar F., et al. A Flea Associated *Rickettsia* Pathogenic for Humans. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:73-81.
  33. Villalba-Apestegui P., Nava S., Brignone J., Sen C., Esposto A., Angeletti V. Caso autóctono de fiebre manchada por *Rickettsia parkeri* en Ensenada, Buenos Aires. *Med (Buenos Aires)*. 2018;78:203-6.
  34. Pacheco R., Venzal J., Richtzenhain L., Labruna M.B. *Rickettsia parkeri* in Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1804-5.
  35. Silveira I., Pacheco R., Szabó M., Ramos H., Labruna M.B. *Rickettsia parkeri* in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1111-3.
  36. Kelly P.J. *Rickettsia africae* in the West Indies. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):224-6.
  37. Zavala-Castro J.E., Zavala-Velázquez J.E., Peniche-Lara G.F., Sulú-Uicab J.E. Human *rickettsial* pox, southeastern Mexico. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1665-7.
  38. Cicuttin G., De Salvo M., La Rosa I., Dohmen F. Isolation of *Rickettsia massiliae* from *Rhipicephalus sanguineus* ticks, Buenos Aires (Argentina). *J Parasitol*. 2015;101:711-2.
  39. Preto O., Gerais-Brasil M. Rickettsiosis en las Américas Informe Final. Consult Ops/Oms Expert sobre Rickettsiosis en las Américas. 2004;1-55.
  40. Araújo R.P., Navarro M.B.M., Cardoso T.A. de O. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2016;24(3):339-46. Recuperado de: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-462X2016000300339&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2016000300339&lng=pt&tlng=pt)
  41. Grupo Enfermedades Transmisibles EFZI. Protocolo de vigilancia de tifus [Internet]. 2011. Recuperado de: <http://www.centromedicolasamaritana.com/wp-content/uploads/2014/08/TIFUS.pdf>

42. Patiño C.L. Tifo Negro o exantemático en Bogotá. 1922;11-4.
43. Patiño C.L., Anzola H., Gnecco-Mozo F. Nuevas observaciones sobre un tercer foco de fiebre petequial en el Hemisferio Americano. Rev la Fac Med [Internet]. 1941;10(5):359-76. Recuperado de: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-00112006000100005](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-00112006000100005)
44. Faccini-Martínez Á.A., Ramírez-Hernández A., Barreto C., Forero-Becerra E., Millán D., Valbuena E., et al. Epidemiology of spotted fever group rickettsioses and acute undifferentiated Febrile Illness in Villeta, Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2017;97(3):782-8.
45. Hidalgo M., Miranda J., Heredia D., Zambrano P., Vesga J.F., Lizarazo D., et al. Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011;106(1):117-8.
46. Miranda J., Mattar S.. Molecular detection of *Rickettsia bellii* and *Rickettsia* sp. strain *colombianensi* in ticks from Córdoba, Colombia. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2014;5(2):208-12. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.10.008>
47. Miranda J., Portillo A., Oteo J., Mattar S. *Rickettsia* sp. strain *colombianensi* (*Rickettsiales*: Rickettsiaceae): a new proposed *Rickettsia* detected in *Amblyomma dissimile* (Acari: Ixodidae) from iguanas and free-living larvae ticks from vegetation. J Med Entomol. 2012;49(4):960-5.
48. Arroyave E., Londoño A.F., Quintero-Vélez J.C., Agudelo-Florez P., Arboleda M., Díaz F.J., et al. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no malarico en tres municipios del Urabá antioqueño, Colombia. Biomédica [Internet]. 2012;33(0):99-107. Recuperado de: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/734>
49. Hidalgo M., Sánchez R., Orejuela L., Hernández J., Walker D.H., Valbuena G. Prevalence of Antibodies Against Spotted Fever Group Rickettsiae in a Rural Area of Colombia. 2007;77(2):378-80.
50. Hidalgo M., Vesga J., Lizarazo D., Valbuena G. A survey of antibodies against *Rickettsia rickettsii* and *Ehrlichia chaffeensis* in domestic animals from a rural area of Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2009;80(6):1029-30.
51. Faccini-Martínez Á.A., Costa F.B., Hayama-Ueno T.E., Ramírez-Hernández A., Cortés-Vecino J.A., Labruna M.B., et al. *Rickettsia rickettsii* in *Amblyomma patinoi* ticks, Colombia. 2015;21(3):2010-2.
52. Ramírez-Hernández A., Montoya V., Martínez A., Pérez J.E., Mercado M., De La Ossa A., et al. Molecular detection of *Rickettsia felis* in different flea species from Caldas, Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2013;89(3):453-9.
53. Hidalgo M., Montoya V., Martínez A., Mercado M., De la Ossa A., Vélez C., et al. Flea-borne Rickettsioses in the North of Caldas Province, Colombia. Vector-Borne

- Zoonotic Dis [Internet]. 2013;13(5):289-94. Recuperado de: <http://online.liebert-pub.com/doi/abs/10.1089/vbz.2012.1173>
54. Hidalgo M., Salguero E., De La Ossa A., Sánchez R., Vesga J.F., Orejuela L., et al. Short report: Murine typhus in Caldas, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):321-2.
  55. Quintero-Vélez J.C., Osorio L., Uribe A., Muskus C., Rojas C. Eco-epidemiological analysis of *Rickettsia* infection in rural areas from Colombia: A multilevel approach. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016;53:62-3. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216313765>
  56. Sánchez L., Mattar S., Contreras V. Primer caso del síndrome hemofagocítico asociado con posible infección con *Rickettsia* sp. del grupo de las fiebres manchadas. 2017;21(3):192-4.
  57. Morón C., Ochoa M.L.V. Tifus exantemático, Lima: Ministerio de Salud, OGE, INS,. 2001.
  58. Azad A.F., Radulovic S. *Pathogenic rickettsiae as bioterrorism agents.* *Ann N Y Acad Sci.* 2003;990(July):734-8.
  59. Groß D., Schäfer G. 100th Anniversary of the death of Ricketts: Howard Taylor Ricketts (1871-1910). *The namesake of the Rickettsiaceae family.* *Microbes Infect.* 2011;13(1):10-3.
  60. Patiño C.L., Anzola H., Gnecco-Mozo F. Brote epidemiológico de Tifo negro o exantemático en Bogotá. *Rev la Fac Med* [Internet]. 1941;X(6):426-41. Recuperado de: [http://ccuc.cbuc.cat/record=b4902407-523\\*cat](http://ccuc.cbuc.cat/record=b4902407-523*cat)
  61. Troyo A., Moreira-Soto R.D., Calderon-Arguedas Ó., Mata-Somarribas C., Ortiz-Tello J., Barbieri A.R.M., et al. *Detection of rickettsiae in fleas and ticks from areas of Costa Rica with history of spotted fever group rickettsioses.* *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;7(6):1128-34.
  62. Pratt H.D., Wiseman J.S. Fleas of public health importance and their control. Training Guide C-Insect Control Series. Department of Health, Education, and Welfare P health service, editor. Atlanta, Georgia; 1962. 40 p.
  63. Akram S.P.V. *Rickettsia prowazekii* (Epidemic Typhus). In: StatPearls Publishing LLC. 2017. p. 1-8.
  64. García-Acosta J., Aguilar-García C.R. Tifus murino o endémico. *Med Interna Mex.* 2015;31(4):485-90.
  65. Mooser H., Castaneda M.R., Zinsser H. Mexican typhus from rat to rat by *Polyplax spinulosus*. *J Exp Med.* 1931;54:567-575.
  66. Patiño C.L., Bejarano J., Triana S. Tifo murino en Bogotá. *Rev la Fac Med* [Internet]. 1943;11(9):503-14. Recuperado de: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/22051>

67. Faccini-Martínez Á.A., Forero-Becerra E.G., Cortés-Vecino J.A., Polo-Teran L.J., Jacome J.H., Vargas J.J., et al. Caso probable de fiebre manchada (*Rickettsia felis*) transmitida por pulgas. Biomédica [Internet]. 2012;33(0):9-13. Recuperado de: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/723>
68. Patiño-Niño J.A., Pérez-Camacho P.M., Aguirre-Recalde J.A., Faccini-Martínez Á.A., Montenegro-Herrera C.A., Hidalgo M. Caso probable de tifus murino con falla ventilatoria en una adolescente del área urbana de Cali, Colombia. Infectio. 2016;20(2):97-100.
69. Raoult D., Parola P. *Rickettsial* diseases. New York, London; 2008. 37-38,51,97-98 p.
70. Azad A.F. Epidemiology of Murine Typhus. Annu Rev Entomol. 1990;35:553-69.
71. Civen R., Ngo V. Murine Typhus: An unrecognized suburban vector borne disease. Clin Infect Dis [Internet]. 2008;46(6):913-8. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/527443>
72. Rucker W.C. Rocky Mountain Spotted Fever. 1911;29(6):1465-82.
73. Quintal D. Historical aspects of the rickettsioses. Clin Dermatol. 1996;14(3):237-42.
74. Patiño-Camargo L. A spotted fever in Tobia, Colombia. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1937;17(5):639-53. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v26n2/v26n2a02.pdf>
75. Rodaniche E.C., Rodaniche A. Spotted Fever in Panama; Isolation of the etiologic agent from a fatal case. Am J Trop Med Hyg. 1950;30(4):511-7.
76. McFee R.B. Tick borne illness - Rocky mountain spotted fever. Disease-a-Month [Internet]. 2018;64(5):185-94. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.01.006>
77. Miranda J., Contreras V., Negrete Y., Labruna M.B., Máttar S. Vigilancia de la infección por *Rickettsia* sp. en capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) un modelo potencial de alerta epidemiológica en zonas endémicas. Biomédica [Internet]. 2011;31(2):216-21. Recuperado de: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159538%5Cnhttp://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572011000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159538%5Cnhttp://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572011000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
78. Arrieta-Hernández N., Salgado-Mercado A., Paternina L.E., Martínez L., Vertel-Morinson M., Paternina-Gómez M., et al. Seroprevalencia a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas, en población humana de zona rural del municipio de Tolúviejo, Colombia. Rev Investig en Med Trop. 2015;1:8-13.
79. Ortiz J, Miranda J, Ortiz L, Navarro Y, Mattar S. Seroprevalencia de *Rickettsia* sp. en indígenas Wayuü de la Guajira y Kankuamos del Cesar, Colombia. Infectio [Internet]. 2015;19(1):18-23. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.11.003>

80. Barrera S., Martínez S., Tique-Salleg V., Miranda J., Guzmán C., Mattar S. Seroprevalencia de Hantavirus, *Rickettsia* y Chikungunya en población indígena del municipio de Tuchín, Córdoba. Infectio [Internet]. 2015;19(2):75-82. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.02.001>
81. Riveros-Pinilla D.A., Londoño A.F., et al. Antibodies against spotted fever group *Rickettsia* sp., in horses of the colombian Orinoquia Anticuerpos contra *Rickettsia* sp., del grupo de las fiebres. Rev MVZ Córdoba. 2015;20(0):5004-13.
82. Londoño A.F., Acevedo-Gutiérrez L.Y., Marín D., Contreras V., Díaz F.J., Valbuena G., et al. Human prevalence of the spotted fever group (SFG) rickettsiae in endemic zones of Northwestern Colombia. Ticks Tick Borne Dis. 2017;8(4):477-82.
83. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis. 2007;7(11):724-32.
84. Álvarez-Hernández G., Candia-Plata M. del C., Bolado-Martínez E., Delgado-de la Mora J., Soto-Guzmán A., López-Soto L.F. Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública TT- *Rickettsia rickettsii* spotted fever in the Americas: a growing public health problem. Rev la Univ Ind Santander Salud [Internet]. 2015;47(3):243-59. Recuperado de: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-08072015000300002&lang=es%0A](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072015000300002&lang=es%0A) <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v47n3/v47n3a02.pdf>
85. Parola P., Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis [Internet]. 2001;32(6):897-928. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/319347>
86. Pfäffle M., Littwin N., Muders S.V., Petney T.N. The ecology of tick-borne diseases. Int J Parasitol [Internet]. 2013;43(12-13):1059-77. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.06.009>
87. Moore J.J. Time relationships of the wood-tick in the transmission of rocky mountain spotted fever. J Infect Dis. 1911;8(3):339-347.
88. Horta M.C., Pinter A., Schumaker T.T.S., Labruna M.B. Natural infection, transovarial transmission, and transstadial survival of *Rickettsia bellii* in the tick *Ixodes loricatus* (Acari: Ixodidae) from Brazil. Ann N Y Acad Sci. 2006;1078:285-90.
89. Oteo J.A., Nava S., de Sousa R., Mattar S., Venzal J.M., Abarca K., et al. Latinamerican guidelines of RIICER for diagnosis of tick-borne rickettsioses. Rev Chil infectologíaórgano Of la Soc Chil Infectología [Internet]. 2014;31(1):54-65. Recuperado de: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)