

TIFUS EXANTEMÁTICO EN LAS PROVINCIAS DE QUISPICANCHIS, PAUCARTAMBO Y ACOMAYO DEL DEPARTAMENTO DEL CUSCO, PERU*

Antonia Calvo Cajigas¹, Luzmila Chevarría Pacheco¹, Lourdes García Uscamayta², María Arizábal Pisco², María Quispe Monge³.

¹ Laboratorio de Referencia Regional Cusco, Perú.

² Red Quispicanchi – Acomayo, Cusco, Perú.

³ Microred Paucartambo, Cusco, Perú.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la infección por *Rickettsia* mediante la detección de anticuerpos o de ácido desoxiribonucleico (ADN) en pacientes notificados como casos probables de tifus exantemático de las provincias de Quispicanchis, Acomayo y Paucartambo, Cusco, Perú. **Materiales y métodos:** En este estudio descriptivo, realizado entre junio y diciembre de 2001, se detectó la infección por *Rickettsia* en muestras de sangre venosa de pacientes mayores de 5 años con diagnóstico probable de tifus, mediante la determinación de anticuerpos por el método de la inmunoperoxidasa y de ADN por la prueba de PCR tifus (pacientes con temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con un tiempo de enfermedad menor de 5 días). **Resultados:** En 23 (33,8%) pacientes de 68 casos probables notificados se demostró la presencia de anticuerpos anti *Rickettsia*: 13 (19,1%) con un título de 1/64 y 10 (14,7%) con un título de 1/128. Los pacientes mayores de 14 años presentaron mayor positividad a la prueba de inmunoperoxidasa que aquellos ≤ 14 años ($p = 0,008$, $\text{OR} = 7,24$). Ningún PCR realizado (26) resultó positivo. **Conclusiones:** Mediante la prueba de inmunoperoxidasa se logró demostrar la infección por *Rickettsia* en casos probables de tifus exantemático en las localidades estudiadas.

Palabras clave: Tifus epidémico transmitido por piojos; Técnicas para Inmuno enzimas/métodos; Perú (Fuente: BIREME).

ABSTRACT

Objectives: To determine the *Rickettsia* infection through the detection of antibodies or DNA in probable cases of exanthematic typhus in Quispicanchis, Acomayo and Paucartambo provinces, Cusco, Peru. **Materials and Methods:** In this descriptive study conducted between June and December 2001, *Rickettsia* infection in blood samples of patients older than 5 years with a probable diagnosis of exanthematic typhus was detected using antibody detection with the immunoperoxidase method and DNA detection by PCR test (patients with temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and being ill for less than 5 days). **Results:** In 23 (33.8%) patients out of 68 probable cases, the presence of anti-*Rickettsias* antibodies: 13 (19.1%) with a 1/64 titer and 10 (14.7%) with a 1/128 titer, was found. Patients older than 14 years showed more positive immunoperoxidase results compared to younger patients ($p=0.008$, $\text{OR}=7.24$). None of the 26 PCR performed was positive. **Conclusions:** The *Rickettsia* infection in probable cases of exanthematic typhus in the studied provinces was demonstrated using the immunoperoxidase technique.

Key words: Typhus, Epidemic Louse-Borne; Inmuno enzyme techniques/methods; Peru (Source: BIREME).

INTRODUCCIÓN

Tifus es el nombre comúnmente utilizado para un grupo de enfermedades ocasionadas por organismos intracelulares obligatorios que pertenecen a la familia Rickettsiaceae¹. El género *Rickettsia* está compuesto por dos grupos definidos antigénicamente: el grupo tifus (TG) y el grupo de las fiebres manchadas (SFG). El primero, incluye a *R. prowazekii*, causante del tifus epidémico, tifus recrudesciente y tifus transmitido por ardillas voladoras; y a *R. typhi*, causante del tifus murino o endémico.

El tifus epidémico o exantemático es una enfermedad históricamente asociada con la guerra, el hambre y la migración de masas de gente, y es transmitida por el piojo

Pediculus humanus. La forma recurrente de esta enfermedad es conocida como enfermedad de Brill-Zinsser. El tifus murino, por su parte, es transmitido por la pulga *Xenopsylla cheopis*, que pica al ser humano a partir de su convivencia con los roedores².

En el Perú, el tifus exantemático está confinado en algunos escenarios de la sierra sur, zonas altas de clima frío y pobreza crítica que garantizan la condición de endemecidad de la enfermedad, habiéndose encontrado focos tifógenos en Cusco, Arequipa, Apurímac, Ayacucho y Puno; constituyendo un problema de salud pública regional³⁻⁴.

El departamento del Cusco es una zona endémica clásica para el tifus exantemático, donde se ha reportado casos y muertes por esta enfermedad desde 1921, en la actualidad es el que aporta el mayor número de notificaciones. Estimaciones oficiales de la Dirección Regional de Salud (DISA) Cusco muestran que no menos del 70% de los casos están concentrados en dos provincias del sur de

Correspondencia: Antonia Calvo Cajigas. Laboratorio de Referencia Regional. Dirección Regional Cusco.
Dirección: Av. de la Cultura s/n Cusco, Perú.
Teléfono: 084-226261
Correo electrónico: antoniacalvo00@hotmail.com

* Este estudio contó con el apoyo técnico-financiero del Proyecto Vigía "Enfrentando las amenazas de las Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes". MINSA-USAID.

este departamento: Quispicanchis y Paucartambo. Estas áreas del Trapecio Andino son habitadas por comunidades campesinas, ubicadas a más de 2 400 msnm, que alberga 120 000 habitantes del estrato I de pobreza crítica.

En 1998 la DISA Cusco notificó 136 casos probables de tifus exantemático, de ellos se confirmaron por laboratorio 70 los cuales provenían principalmente de las provincias de Quispicanchis, Paucartambo y Calca. En 1999 se notificaron 547 casos probables, de los cuales 122 fueron confirmados. Estos brotes epidémicos se presentaron en las provincias del Cusco, Acomayo, Anta, Canas, Paucartambo, Quispicanchis, Calca, Canchis, Chumbivilcas y Paruro. En el año 2000 se notificaron 14 casos confirmados, de los cuales ocho provenían de la provincia de Quispicanchi, cuatro del Cusco, uno de Paruro y uno de Acomayo.

El presente trabajo tuvo por objetivo determinar la infección por rickettsias mediante la detección de anticuerpos circulantes anti *Rickettsia* por inmunoperoxidasa y la presencia del ácido desoribonucleico (ADN) de la *Rickettsia*, a través de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes notificados como casos probables de tifus exantemático de las provincias de Quispicanchis, Acomayo y Paucartambo. Este estudio se constituye en una evidencia de la realización de estas pruebas diagnósticas a nivel regional y contribuirá al fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica del tifus exantemático.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio observacional descriptivo fue realizado durante junio y diciembre de 2001. Fueron incluidos pacientes mayores de 5 años, con diagnóstico probable de tifus exantemático, realizado en los establecimientos de salud de las provincias de Quispicanchis, Acomayo y Paucartambo del departamento del Cusco, Perú. Se excluyeron a aquellos pacientes procedentes de otras provincias y aquellos que no aceptaron participar en el estudio.

El personal de cada establecimiento de salud aplicó la definición del caso probable de tifus de acuerdo con los procedimientos y definiciones del sistema de vigilancia epidemiológica². Los pacientes incluidos en el estudio fueron entrevistados, sus datos se registraron en una ficha clínico-epidemiológica del Ministerio de Salud para tifus exantemático, que incluye: datos generales, datos clínicos, antecedentes epidemiológicos, actividades de control realizadas y tipo de muestra biológica tomada para el diagnóstico de laboratorio⁴.

Previo consentimiento informado, se obtuvieron muestras de sangre venosa de estos pacientes en tubos al vacío sin anticoagulante. Cada muestra fue centrifugada a 3500 r.p.m. por 5 minutos, el suero fue separado y colocado en viales. Se tomó una muestra adicional de sangre venosa en tubos al vacío con anticoagulante (EDTA) para la prueba de la PCR, a aquellos pacientes con fiebre ($T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$) confirmada durante la atención, que se encontraban dentro de los 5 días del inicio de síntomas. Tanto los viales con suero como las muestras con anticoagulante fueron

transportadas al Laboratorio de Referencia Regional del Cusco.

Los sueros fueron evaluados mediante la técnica de la inmunoperoxidasa para la detección de anticuerpos totales contra el antígeno total del grupo tifus producido por el Instituto Nacional de Salud (INS) de Lima, Perú y el Laboratorio de rickettsias de la Universidad de Texas (Estados Unidos). Se tomó el mismo título positivo de infección por *Rickettsia* sp. que utiliza la prueba de inmuno-fluorescencia indirecta (aproximadamente 1/64), según lo recomendado por el INS⁴, al ser consideradas ambas pruebas como equivalentes. Dichas recomendaciones señalan además un título único aproximado 1/256 como confirmatorio de infección reciente⁵.

En el caso de las muestras con anticoagulante, se procedió a separar los glóbulos blancos (capa leucocitaria) de la sangre total de éstos, mediante procedimientos estandarizados, se extrajo el ADN necesario para la identificación de una proteína de 17 Kda mediante la técnica PCR. Dicha proteína es codificada por un gen presente en el género *Rickettsia*⁴. Los casos de PCR positivos fueron enviados al Laboratorio de Biología Molecular del INS para su confirmación y control de calidad respectivo.

La información fue ingresada a una base de datos previamente diseñada. Los resultados fueron expresados en frecuencias absolutas y relativas. Mediante análisis bivariado a través de pruebas no paramétricas (Chi-cuadrado y Kruskal - Wallis) se evaluó la asociación entre el resultado de la prueba de inmunoperoxidasa y las variables registradas en la ficha epidemiológica, considerándose un valor p menor de 0,05 como estadísticamente significativo. En el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 9,0 para Windows.

RESULTADOS

Entre los meses de junio y diciembre de 2001 un total 142 de pacientes mayores de 5 años fueron notificados como casos probables de tifus exantemático en los establecimientos de salud de siete localidades de las provincias de Quispicanchis, Acomayo y Paucartambo del departamento del Cusco. En 68 pacientes se lograron tomar muestras de sangre venosa para la detección de anticuerpos circulantes anti *Rickettsia* mediante la técnica de la inmunoperoxidasa. Se tomó una muestra de sangre venosa adicional en tubo al vacío con anticoagulante a 26 pacientes que cumplieron los requisitos para la realización de la prueba de PCR.

Los datos generales y epidemiológicos de los 68 pacientes a quienes se les realizaron la prueba de la inmunoperoxidasa se muestran en la tabla 1. La edad promedio de los pacientes fue $24,69 \pm 14,8$ años y 42 (61,8%) fueron varones. De ellos 29 (42,6%) residían en cinco localidades (Cattca, Ocongate, Quiquijana, Urcos y Yaucat) de la provincia de Quispicanchis, siete (10,3%) en la localidad de Huacapunco de la provincia de Paucartambo y 32 (47,1%) en la localidad de Pillpinto de la provincia de Acomayo.

Tabla 1. Datos generales y epidemiológicos de los pacientes incluidos en el estudio.

		n	(%)
Procedencia (Localidades)	Cattca	8	11,8
	Ocongate	5	7,4
	Quiquijana	6	8,8
	Urcos	8	11,8
	Yaucat	2	2,9
	Huacapunco	7	10,3
	Pillpinto	32	47,1
Edad (años)	5 – 14	21	36,2
	15 – 30	21	36,2
	Mayor de 30	16	27,6
Sexo	Femenino	42	61,8
	Masculino	26	38,2
Techo de la vivienda	Teja	42	73,7
	Paja	10	17,5
	Calamina	5	8,9
Hogar con hacinamiento		26	41,7
Fuente de agua	Intradomiciliaria	40	78,4
	Extradomiciliaria	11	21,6
Frecuencia de baño corporal	Una vez a la semana	40	75,5
	Una vez al mes	8	15,1
	Rara vez	5	9,4
Presencia de animales dentro de la vivienda	Perro	39	69,6
	Gato	25	44,6
	Cuy	46	82,1
	Aves de corral	7	12,5
Presencia de roedores en la vivienda		12	21,4
Infestación por ectoparásitos en la vivienda o en la persona	Piojo	18	31,6
	Liendre	21	36,8
	Pulga	31	54,4
	Garrapata	2	3,5
Antecedente personal de tifus		5	9,6
Antecedente familiar de tifus		7	13,2

El promedio de personas por vivienda fue $5,06 \pm 1,7$, el número de personas por cama fue $2,09 \pm 1,3$ y el número de personas por cuarto por vivienda fue $2,53 \pm 1,4$ (41,7% de viviendas con un valor de este indicador mayor de 3). Un total de 42 (73,7%) refirieron tener vivienda con techo de teja y 40 (78,4%) tener agua en el intradomicilio aunque en forma limitada. Los que refirieron bañarse al menos una vez a la semana fueron 40 (75,5%), 8 (15,1%) al menos una vez al mes, y 5 (9,4%) rara vez.

La mayoría (98,2%) de los pacientes criaban animales dentro de la vivienda: perro (69,6%), gato (44,6%), cuy (82,1%) y aves de corral (12,5%). Sólo 12 (21,2%) aceptaron haber visto la presencia de roedores (ratas o pericotes). De los entrevistados 43 (75,4%) refirieron infestación por ectoparásitos en la vivienda o persona: piojo del cuerpo o cabeza (31,6%), liendre (36,8%), pulga (54,4%) y garrapata (3,5%).

Sólo 2 (3,5%) pacientes presentaron tifus anteriormente y 7 (10,3%) tuvieron algún familiar con antecedente de tifus. Todos los pacientes presentaron un cuadro agudo de enfermedad con historia de alza térmica o fiebre confirmada ($T^{\circ} \geq 38^{\circ}C$) en el establecimiento. La tabla 2 muestra los síntomas y signos de los pacientes incluidos en el estudio. Además de fiebre, sólo 27 (39,7%) pacientes tuvieron cefalea, exantema en zonas no expuestas o dolor osteomuscular (artralgias o mialgias).

Tabla 2. Frecuencia de signos y síntomas asociados a fiebre en los pacientes incluidos en el estudio.

Signos y síntomas	n	(%)
Cefalea	45	66,2
Petequias o exantema	23	33,8
Escalofríos	17	25,0
Mialgias	16	23,5
Artralgias	13	19,1
Dolor abdominal	9	13,2
Anorexia	5	7,4
Postración	4	5,9
Ictericia	4	5,9
Náuseas	3	4,4
Vómitos	3	4,4
Convulsiones	3	4,4
Epistaxis	3	4,4
Otros síntomas: rinorrea, gingivorragia, desorientación, fotofobia, etc.	7	10,3

Se detectó presencia de anticuerpos anti *Rickettsia* mediante la prueba de inmunoperoxidasa en 23 (33,8%) pacientes: 13 (19,1%) con un título de 1/64 y 10 (14,7%) con un título de 1/128. Se encontró positividad a la prueba de inmunoperoxidasa en 12 (41,4%) pacientes de Quispicanchis, 2 (28,6%) pacientes de Paucartambo y 9 (28,1%) pacientes de Acomayo, no se encontró diferencia significativa entre las provincias (Tabla 3).

Tabla 3. Detección de anticuerpos anti *Rickettsia* mediante la prueba de inmunoperoxidasa.

Provincia	Localidad	Inmunoperoxidasa			Total positivos
		Negativo	Título 1/64	Título 1/128	
Quispicanchis	Cattca	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	5 (62,5%)
	Ocongate	4 (80,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)
	Quiquijana	3 (50,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (50,0%)
	Urcos	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	3 (37,5%)
	Yaucat	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Paucartambo	Huacapunco	5 (71,4%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)
Acomayo	Pillpinto	23 (71,9%)	7 (21,9%)	2 (6,3%)	9 (28,2%)
TOTAL		45 (66,2%)	13 (19,1%)	10 (14,7%)	23 (33,8%)

Los pacientes mayores de 14 años presentaron mayor positividad a la prueba de inmunoperoxidasa que aquellos \leq a 14 años ($p=0,008$, OR = 7,24) (Tabla 4). No se encontraron diferencias significativas en el resultado de la prueba de inmunoperoxidasa según sexo, características de la vivienda (tipo de techo, fuente de agua, presencia de hacinamiento, presencia de algún tipo de animal doméstico), antecedentes epidemiológicos (infestación por algún tipo de ectoparásito en la vivienda o persona, historia personal o familiar de tifus) y signos y síntomas asociados a fiebre (sea cefalea, petequias o exantema, escalofríos, mialgias, artralgias, dolor abdominal, anorexia, postración, ictericia, náuseas, vómitos, convulsiones o epistaxis).

Tabla 4. Detección de anticuerpos anti *Rickettsia* por la prueba de inmunoperoxidasa según edad.

Edad (años)	Negativo	Positivo (Título = 1/64)
5 - 14	19 (90,5%)	2 (9,5%)
14 - 30	11 (52,4%)	10 (47,6%)
Mayor de 30	10 (62,5%)	6 (37,5%)
TOTAL	40 (69,0%)	18 (31,0%)

Los pacientes mayores de 14 años tuvieron mayor positividad a la prueba de inmunoperoxidasa ($p = 0,008$, OR = 7,24, IC 95% 1,31-52,48).

A pesar de que de un total de 26, 7 pacientes resultaron positivos a la prueba de PCR, este resultado no fue confirmado al hacerse el control de calidad respectivo en el Instituto Nacional de Salud.

DISCUSIÓN

Entre junio y diciembre de 2001 fueron reportados por los establecimientos de salud 142 casos probables de tifus, lográndose demostrar infección por *Rickettsia* mediante la detección de anticuerpos por la prueba de inmunoperoxidasa en 23 (33,8%) de 68 de estos casos, la que pone de manifiesto la importancia de este agente patógeno en localidades marginales y pobres de las provincias Quispicanchis, Acomayo y Paucartambo en el

departamento del Cusco, Perú^{6,8}. Esta enfermedad ha sido considerada endémica en la mayoría de las provincias del Cusco, demostrándose en localidades cercanas de características similares a las de nuestro estudio (Calca) hasta 20% de prevalencia de anticuerpos anti *R. prowazeki* en población sana⁹.

Esta prueba no logró confirmar la infección reciente, dado que ninguno de los pacientes tuvo un título mayor o igual a 1/256 (en una sola muestra), ni se tomó una segunda muestra de sangre venosa en el período de convalecencia para demostrar la cuadruplicación del título⁵; sin embargo, un cuadro clínico definido como probable asociado a un título mayor o igual a 1/64 por la prueba de inmunoperoxidasa o inmunofluorescencia indirecta en un área endémica con reporte de casos anuales de tifus fue suficiente para catalogarlos como casos positivos e instalar medidas de control y prevención de los pacientes (tratamiento antibiótico y desinfección), sus contactos (vigilancia por dos semanas) y del medio ambiente (control vectorial)².

Las características generales y epidemiológicas muestran que la mayoría de pacientes poseen viviendas precarias, con presencia de animales y contactos frecuentes con ectoparásitos; estas características son similares a las de la población general, reflejando el bajo nivel socioeconómico y las condiciones sanitarias deficientes de las localidades del estudio.

Los signos y síntomas asociados a fiebre o historia de alza térmica más frecuentemente reportados fueron cefalea (66,2%), petequias o exantema (33,8%), escalofríos (25,0%), mialgias (23,5%) y artralgias (19,1%). Cuadros clínicos que agrupan estos síntomas y signos, la mayoría generales e inespecíficos, han sido descritos en casos confirmados de tifus como refiere Olano y colaboradores¹⁰.

La definición establecida para la vigilancia epidemiológica del tifus exantemático identifica al caso probable como aquel paciente con cuadro febril de inicio agudo con cefalea o dolores osteomusculares generalizados y erupción macular violácea, predominantemente en zonas no expuestas (tronco) del cuerpo². Sin embargo, nos llamó la atención que del total de pacientes notificados como probables y cuyas

muestras fueron enviadas para confirmación, sólo 27 (39,7%) cumplían la definición de caso probable. Esto podría explicarse por un registro incompleto en las fichas clínico-epidemiológicas del cuadro clínico de los pacientes notificados o por un uso inadecuado de los criterios establecidos por la vigilancia epidemiológica para caso probable en los establecimientos de salud de las provincias incluidas en el estudio. En tal sentido, es fundamental la capacitación de los profesionales de salud en relación con los procedimientos para la vigilancia epidemiológica, incluyendo cinco aspectos principales: la identificación de los casos probables, la notificación inmediata de los casos, la búsqueda activa de los casos, el censo y seguimiento de los contactos, y las medidas de control del paciente, de los contactos, y del medio ambiente².

El tener mayor de 14 años de edad estuvo asociada con una mayor detección de anticuerpos totales anti *Rickettsia* en los pacientes notificados como casos probables, hallazgo que podría atribuirse a un mayor período de exposición al agente infeccioso a mayor edad. No se encontraron diferencias significativas en el resultado de la prueba de inmunoperoxidasa según provincia, sexo, características de la vivienda y antecedentes epidemiológicos (infestación por algún tipo de ectoparásito en la vivienda o persona, historia personal o familiar de tifus); lo cual podría ser debido a la relativa frecuencia de características similares en los pobladores de las localidades estudiadas. Es decir, en estas localidades, la mayoría tendrían viviendas de condición precaria y habrían tenido contacto con ectoparásitos en ellas.

Cada uno de los signos y síntomas asociados a fiebre en los notificados como casos probables (cefalea, petequias o exantema, escalofríos, mialgias, artralgias, dolor abdominal, anorexia, postración, ictericia, náuseas, vómitos, convulsiones o epistaxis) estuvieron presentes en forma individual, tanto en los pacientes notificados inmunoperoxidasa positivos y en aquellos con inmunoperoxidasa negativas. Dichos hallazgos no llaman la atención, al considerar que en la mayoría de los casos de tifus confirmados, tanto la sintomatología como la signología de esta enfermedad resulta muy inespecífica y general, y muchas veces el cuadro puede ser confundido con otras enfermedades como influenza, dengue, fiebre tifoidea, malaria, leptospirosis, arbovirus, enterovirus, adenovirus, entre otros. Respecto a esto se ha señalado que inclusive en áreas donde el tifus es bien conocido por la comunidad médica, el diagnóstico clínico se hace sólo entre el 5% y 10% de los casos¹¹.

Sólo 26 pacientes febriles ($T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$, medida en el establecimiento) con un tiempo de enfermedad menor o igual a 5 días fueron candidatos para analizado mediante PCR para la identificación de *Rickettsia* en el Laboratorio de Referencia Regional del Cusco. Siete pacientes resultaron positivos; sin embargo, el control de calidad realizado en el Instituto Nacional de Salud no logró confirmar estos resultados. Esto indicaría la necesidad de una evaluación del trabajo realizado en el Laboratorio Referencial por parte del INS, específicamente para la prueba de PCR, con la finalidad de lograr un diagnóstico válido.

El sistema de vigilancia del tifus en nuestro país es incompleto, debido a que la mayoría de la población afectada pertenece a comunidades andinas muy pobres y alejadas, sin acceso a los servicios de salud y menos aún a pruebas de laboratorio que guíen el diagnóstico. Un diagnóstico de laboratorio adecuado, a nivel regional, permitirá la detección precoz de los casos iniciales, lo cual será fundamental para el control efectivo de la enfermedad.

En tal sentido, consideramos importante dar a conocer los primeros resultados de la detección de infección por *Rickettsia* por inmunoperoxidasa, la cual ha sido implementada desde hace poco en el Laboratorio de Referencia Regional del Cusco.

REFERENCIAS

1. Weiss E, Moulder JW. Rickettsias and clamidias. En: Krieg NR, Holt JG, editors. *Bergey's manual of systematic bacteriology* Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.p. 687-704.
2. Ministerio de Salud. Tifus exantemático. Lima: Ministerio de Salud; 2001. Módulo Técnico 14.
3. Ministerio de Salud. Vigilancia epidemiológica. Semana Epidemiológica 51. Lima: Oficina General de Epidemiología/MINSA; 1996.
4. Ministerio de Salud. Análisis de la situación de salud del Perú - 2001. 1a. ed. Lima: MINSA; 2002.
5. Morón C. Tifus exantemático. Enfermedad reemergente en el Perú. *Rev med exp* 1999, 15 (1-2): 51-4.
6. Ministerio de Salud. Reporte epidemiológico semanal del año 1998. Semana Epidemiológica 40. Lima: Oficina General de Epidemiología/MINSA; 1998.
7. Ministerio de Salud. Reporte epidemiológico semanal del año 2000. Semana Epidemiológica 04. Lima: Oficina General de Epidemiología/MINSA; 2000.
8. Ministerio de Salud. Reporte epidemiológico Semanal del año 2000. Semana Epidemiológica 52. Lima: Oficina General de Epidemiología/MINSA; 2000.
9. Raoult D, Birtles R, 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* 1999; 29(2):434-6.
10. Olano JP, Ramírez-Prada G, Moscoso B, Watts D, Walker DH. Epidemic typhus outbreaks in Cuzco, Perú. Program and abstracts of the 47th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene 1998; 59: 282.
11. Walker DH. Typhus group rickettsioses. In: *Tropical infectious diseases*. Vol I. London: Churchill Livingstone Publishers; 1990.