

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



***Yersinia pestis* y la peste bubónica**

POR:

EDWAR URIEL GÓMEZ VELÁZQUEZ

MONOGRAFIA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN COAHUILA, MÉXICO

SEPTIEMBRE DE 2011

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



***Yersinia pestis* y la peste bubónica**

POR:

EDWAR URIEL GÓMEZ VELÁZQUEZ

MONOGRAFIA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN COAHUILA, MÉXICO

SEPTIEMBRE DE 2011

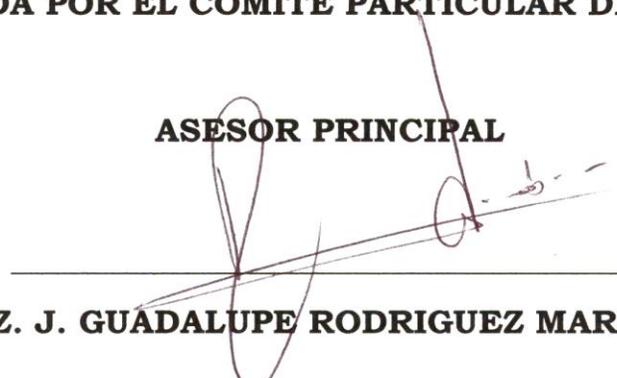
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

MONOGRAFIA

***Yersinia pestis* y la peste bubónica**

APROBADA POR EL COMITÉ PARTICULAR DE REVISIÓN

ASESOR PRINCIPAL



MVZ. J. GUADALUPE RODRIGUEZ MARTINEZ

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL



MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO



**Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



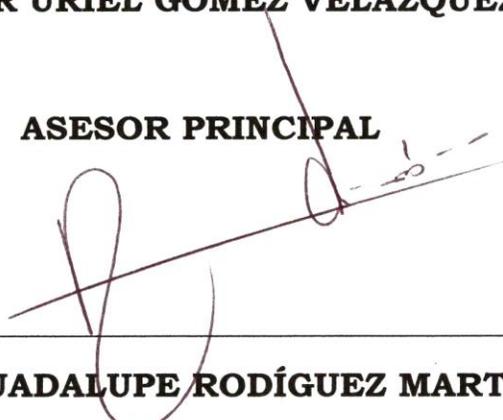
***Yersinia pestis* y la peste bubónica**

MONOGRAFIA

POR:

EDWAR URIEL GÓMEZ VELÁZQUEZ

ASESOR PRINCIPAL



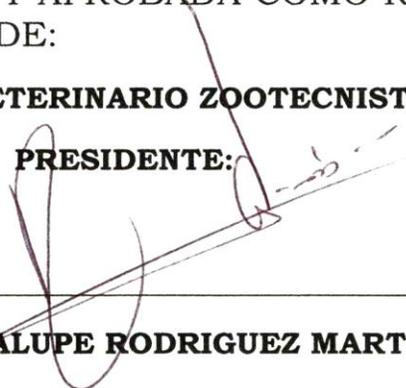
MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTINEZ

LA PLAGA

MONOGRAFIA ELABORADA BAJO LA SUPERVISIÓN DEL COMITÉ PARTICULAR DE ASESORIA Y APROBADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

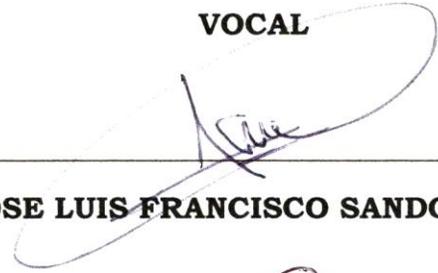
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESIDENTE:



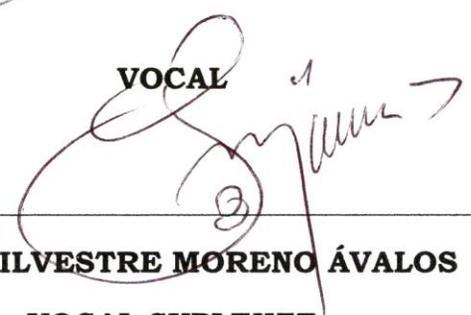
MVZ. J. GUADALUPE RODRIGUEZ MARTINEZ

VOCAL



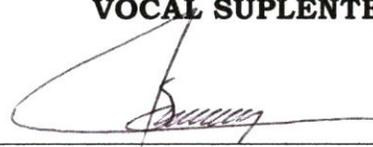
MC. JOSE LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

VOCAL



MVZ. SILVESTRE MORENO ÁVALOS

VOCAL SUPLENTE



MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a dios que en todo momento me ha acompañado y me ha llevado por caminos que hace que día a día adquiriera conocimientos que forjan mi futuro.

A mis padres: A las dos personas que me han brindado su apoyo incondicional en todo momento. Por qué ellos me educaron y me enseñaron el camino dl bien y el significado de los principios que rige una familia llena de amor y respeto.

A mi esposa: a esa maravillosa mujer que ha estado en todo momento difícil.

A mis amigos: a todas esas personas que en algún punto de mi vida han estado a mi lado, a todos los amigos que siempre han demostrado su apoyo y afecto.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor: al M.V.Z José Guadalupe Rodríguez Martínez, por todo el apoyo incondicional que me ha demostrado, y sobre todo porque aparte de ser un gran maestro, es un gran amigo. Gracias medico por todas sus enseñanzas y consejos.

INDICE

DEDICATORIAS	-i-
AGRADECIMIENTOS	-ii-
RESUMEN	-iii-
INDICE	-iv-
INDICE DE FIGURAS	-v-
I. INTRODUCCION	1
2.1.- Definición	2
2.2.- Clasificación	3
2.3.- Distribución	4
2.4.- Transmisión	5
2.5.- Patogenia	6
2.6.- Epidemiologia	11
2.7.- Formas de presentación	13
2.8.- Características de la pulga <i>Xenopsylla cheopis</i>	13
2.9.- La rata	14
2.9.1.- Clasificación y taxonomía	14
2.10.- Prevención y control	16
2.11.- Control roedores	17
2.12.- Control de pulgas	17
2.13.- Tratamiento	18
2.14.- Diagnostico	20
2.15.- Bibliografía	21

RESUMEN

La peste bubónica o peste negra provocada por *Yersinia pestis*, ha causado a través del tiempo una gran cantidad de muertes en distintas épocas; los roedores, la rata negra (*Rattus rattus*), es el transmisor de la pulga que por medio de sus picaduras infecta de la bacteria a los huéspedes susceptibles, tales como la propia rata negra, las ardillas y el hombre entre otros, actualmente esta infección ha tomado importancia debido a el uso de microorganismos como arma biológica, tales como la el virus de ebola, el virus del kendra, el sida y más recientemente la influenza humana, y por la gran facilidad de estos de poder ser modificados genéticamente y por tanto ser usados para causar enorme daño a las poblaciones humanas. La diversa forma de presentación de esta enfermedad es una de las causas por la que se debe posicionar como una enfermedad emergente y de observancia obligatoria, en el norte de México, especialmente en Coahuila, esta enfermedad se presenta de forma común y debido a la alta suceptibilidad a los antibióticos no ha causado los estragos que la historia refiere.

El control de roedores y por tanto de sus huéspedes como las pulgas es de suma importancia, así como el tratamiento oportuno y la vacunación en personas y lugares de alto riesgo.

Palabras clave: *Yersinia pestis*, peste bubónica, Arma biológica, *Rattus rattus*, bubón,

I.- INTRODUCCIÓN

A través de la historia pandemias y epidemias han surgido y amenazado a la humanidad **(Sebbane et al., 2005)**. Algunas de las más terribles han sido la lepra, que se presentó en el siglo XIII, la gripe española de 1918 y la peste negra en el siglo XIV, estas, produjeron grandes devastaciones además de temor, leyendas y consejas debido a supersticiones de origen mágico-religioso y xenofóbicas propiciadas por la ignorancia **(Lunld and Peruggia, 2009)**. Estas, dejaron zonas deshabitadas en países Europeos y Asiáticos durante la edad media, actualmente persisten ejemplos de varias pandemias en varios países **(Titball and Leary, 1998)**, como las enfermedades del Ebola, SIDA y Gripe Aviar, y el caso más reciente el de la Influenza humana **(Organization, 1993)**. En la era pre-cristiana, la presencia de la plaga fue atribuible al asentamiento en las escrituras bíblicas apocalípticas como una de las plagas que azotaría a la raza humana, por castigo divino **(Akiev, 1982)**. En tales casos, las muertes de peste por su importancia numérica e histórica permanece desconocidas **(Guiyoule et al., 1994)**. Por lo cual, la palabra latina *pestis* no tiene otro significado que calamidad y ruina. Aun hoy, se dice que una cosa mala, o que puede ocasionar daño grave es una peste o plaga **(Sánchez-David, 2008)**. En Noviembre de 2002, *Yersinia pestis* afectó a 2 personas de Nuevo México que visitaron New York, lo que hizo pensar que se trataba de un ataque biológico **(Organization W. H, 1993)**. Actualmente *Yersinia pestis* representa un enorme potencial de emergencia y diseminación continua en todas las partes del mundo poniendo a prueba las medidas de salud pública global **(Galimand et al., 2006)**.

II.- REVISIÓN DE LITERATURA

2.1.- DEFINICIÓN

La peste negra también conocida como peste bubónica, muerte negra o gran pestilencia es una enfermedad contagiosa y zoonótica (**Chain et al., 2006; Butler et al., 1982; Fields and C., 1999**), causada por la bacteria *Yersinia pestis* (**Cohn and L.T., 2009; Perry and D., 1997**), la cual causó devastaciones en poblaciones de Europa en los siglos XIV y XVI (**Chromy et al., 2005**), matando un tercio y medio de la población (**Keeling and Gilligan, 2000**). Principalmente afecta a roedores, y especies animales como gatos, conejos, camellos y humanos (**Galimand et al., 2006**). Existen tres subtipos o biotipos: Antigua, Medieval, y Oriental (**Deng et al., 2002**). Los humanos adquieren la peste por medio de pulgas de mamíferos enfermos (**Eisen et al., 2007**). Así por ejemplo, en los Estados Unidos, la mayoría de humanos presentan casos epizooticos de plaga que ocurren entre roedores salvajes (**Hinnebusch and G., 1993**). Cuando los humanos son afectados, es típica la presentación brusca de fiebre, escalofríos, cefalea y dolores generalizados, debilidad, náuseas y vómitos (**Organization W. H., 1993**), con un periodo de incubación de 2-6 días, pero puede reducirse a 24 horas (**Desachy, 2006**). A la plaga se le atribuyen las 3 pandemias más devastadoras de los tiempos. La primera en Egipto en los años 541 a 544 a.c, la segunda en Europa en 1346. La tercera en China en 1855 diseminada a todos los continentes habitados, finalmente matando 12 millones de personas en la India y China exclusivamente (**Inglesby et al., 2000**).

2.2.- CLASIFICACIÓN

Yersinia pestis agente etiológico de peste bubónica o peste negra (**Sebbane et al., 2005**). Pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* (**Brandler et al., 1998**), dentro de la cual se incluyen también los géneros *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Serratia* (**Forman et al., 2007**). Estos géneros se han clasificado según sus propiedades bioquímicas (baterías bioquímicas), estructura antigénica (serotipificación) e hibridación y secuenciación de su material genético (**Velan et al., 2006**), fue descrita por el bacteriólogo francés Alexandre Yersin en 1894, existen tres especies patógenas en humanos (*Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, y *Yersinia enterocolitica*). A pesar de la complejidad de la familia menos de 20 especies son responsables de más del 95% de las infecciones (**Serra et al., 2005**). Es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos con importancia clínica (**Sebbane et al., 2002**). La *Yersinia pestis* pertenece a las bacterias gram-negativas, de tinción bipolar, inmóviles, anaerobias facultativas, de forma cocobacilar no formadoras de esporas con un tamaño de 0.5 a 0.8 µm de diámetro y 1 a 3 µm de longitud, el organismo crece a temperaturas de 4 a □ 40°C, con una temperatura óptima de 28 a 30°C. *Y. pestis* y *Y. pseudotuberculosis* muestran un ADN similar mientras que *Y. enterocolitica* no muestra relación (**Perry and D., 1997; Keya, 2000**). Es sensible al calor y a la desecación, no persiste más de 2 o 3 horas en el medio exterior, en los cadáveres, pus o expectoraciones. Por el contrario, el bacilo sobrevive hasta 11 meses en el interior de los terrarios de roedores infectados, hasta 18 meses en las deyecciones de las pulgas, y hasta 11 días en los cadáveres de insectos hematófagos (**Desachy,**

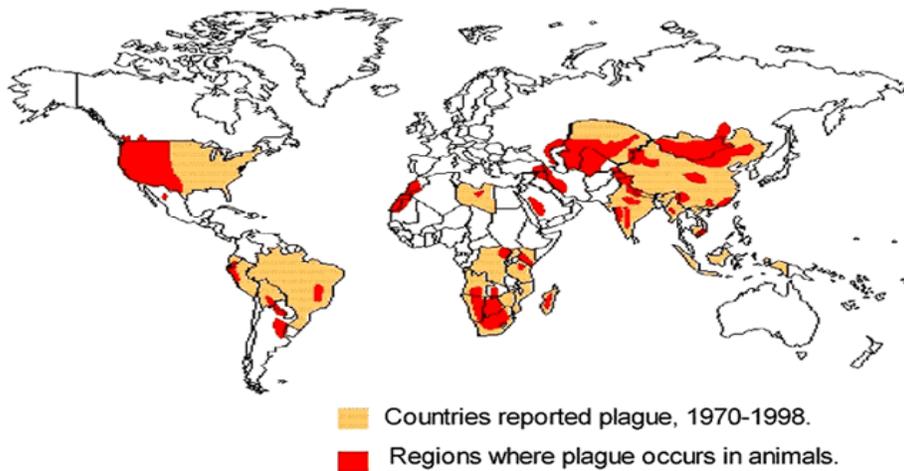
2006). Parece que algunas especies y cepas de *Yersinia* pueden reproducirse en medios acuáticos si contienen al menos cantidades mínimas de nitrógeno orgánico, incluso a temperaturas tan bajas como 4 °C (**González et al., 2005**).

2.3.- DISTRIBUCIÓN

Hoy día, los focos endémicos persisten en África, Asia, Norte América (Estados Unidos) (**Cowan et al., 2000**) y Sudamérica (Bolivia, Brasil y Perú) (**Guiyoule et al., 1994**). Hay inclusive focos permanentes en zonas montañosas y desérticas (por ejemplo en Brasil y USA) siempre que las poblaciones de roedores sean realmente altas (**Benenson, 1992; Sánchez-David, 2008**). La plaga tiene focos enzooticos en Estados Unidos, el más grande del mundo, empieza en el suroeste de Estados Unidos y la región costa pacifico, detectando animales plaga-infectados hacia el norte con Alberta y Columbia Británica Canadá, como al sur del Estado de Coahuila México, al Este con Dallas Texas. Múltiples focos estables ocurren en África, Asia, y Sudamérica pero no en el Oeste de Europa (**Perry and D., 1997**). La incidencia de peste humana va en aumento en E.U., el 90% de los casos de peste en el hombre se notificaron en California, Arizona, y Nuevo México. Desde 1949, este último notifica anualmente 50% de los casos de peste. De acuerdo con una encuesta, el 82% de la peste en el hombre se trasmitió por picaduras de pulga, 15% por contacto directo con animales silvestres infectados y 3% por contacto con gatos domésticos infectados. De 1977 a 1991 se confirmaron 16 casos de peste humana adquiridos por inhalación de gotitas infectadas de *Y. pestis* expulsadas de gatos con neumonía secundaria por peste. Alrededor de la mitad de los casos fue mortal y una cuarta parte ocurrió en veterinarios o sus técnicos. Los veterinarios y sus ayudantes tienen

el mayor peligro de exposición a esta enfermedad como resultado de sus ocupaciones **(Greene, 2000)**.

World Distribution of Plague, 1998

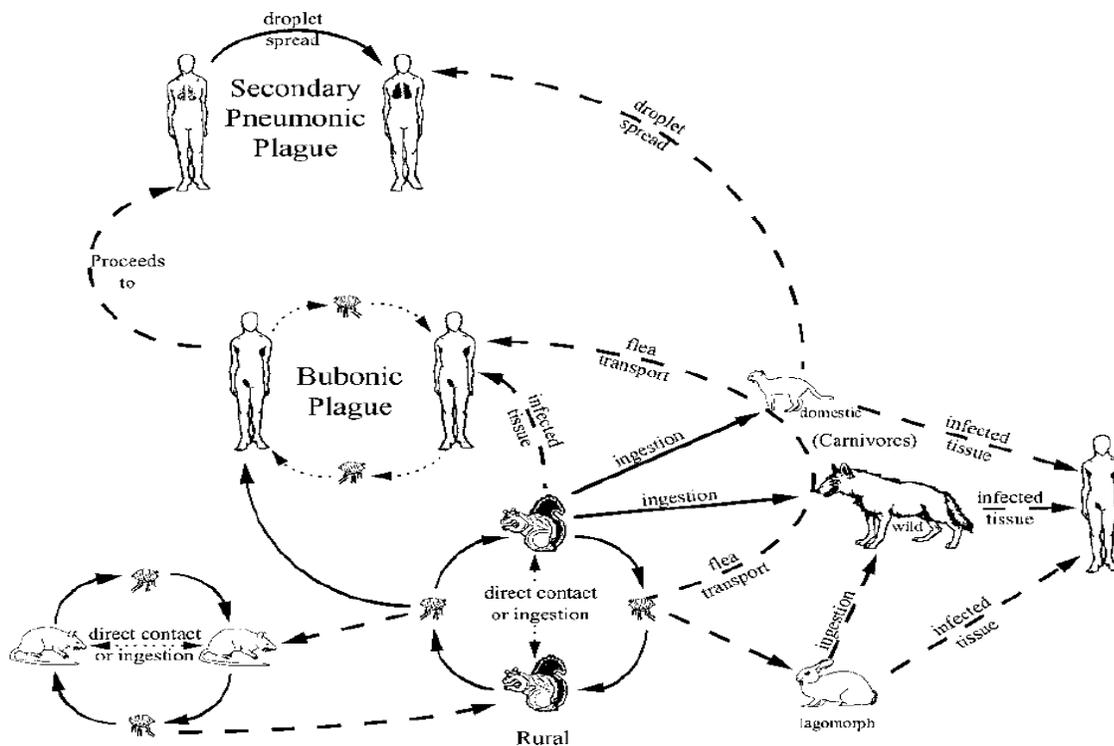


(tomado de Perry and Fetherston)

2.4.- TRASMISSION

La transmisión de la enfermedad consiste entre la complicidad de roedores infectados y asociación con pulgas **(Zhou et al., 2004)**, la infección puede ocurrir por contacto directo o ingestión, pero esta ruta no juega un papel en el mantenimiento de *Y. pestis* en animales reservorios **(Velan et al., 2006)**. La pulga adquiere la bacteria al alimentarse de sangre infectada **(Kausrud et al., 2007)**, el vehículo más importante para la propagación de la plaga es la rata negra o de campo (*Rattus rattus*), y sus pulgas de la especie (*Xenopsylla cheopis*) **(Watson et al., 2001)**, la pulga humana *Pulex irritans* también puede contagiar la plaga bubónica **(Galimand et al., 2006)**, existen especies de mamíferos que se infectan accidentalmente y sirven de reservorios de la bacteria, uno de ellos es el gato

domestico (**Eidson et al., 1988**), que finalmente infecta a humanos (**Yang et al., 2007**).



Rutas de trasmisión de la plaga las líneas negras muestran la trasmisión usual, y las líneas punteadas presentan las rutas teóricas, raras y/o polémicas (tomado de Perry and Fetherston, 1994)

2.5.- PATOGENIA

El insecto vector clásico para la *Y. pestis* es la pulga, por lo general *Xenopsylla cheopis*, crece en el tracto intestinal de esta y pierde su cápsula extracelular pudiendo ser fagocitada por los leucocitos polimorfonucleares (**Peters and AM., 1998**). La pulga se infecta con bacterias, como consecuencia de la alimentación de un roedor infectado con *Y. pestis*. Dentro de la pulga, los componentes sanguíneos se coagulan, provocando el bloqueo del intestino de la pulga evitando así la digestión. Una serie de proteínas parecen contribuir a la

supervivencia de *Y. Pestis*, (proteínas de membrana –HMS-). Esta capacidad a llevado a la especulación inicial de que las proteínas HMS podría formar parte de un sistema de adquisición de hierro. En la pulga, las proteínas HMS parecen alterar la hidrofobicidad de la célula bacteriana, promoviendo así la agregación y agrupamiento de las bacterias dentro de la sangre. La fosfolipasa D, de *Y. pestis* desempeña un papel clave en la promoción de la supervivencia de las bacterias en el intestino de la pulga, y una fosfolipasa D mutante de *Y. pestis* no pudo causar el bloqueo de las pulgas. El papel exacto de esta enzima no se conoce, pero puede tener un papel en la reestructuración de la pared celular bacteriana, protegiendo así a las bacterias del suero derivado de citotoxinas **(Titball et al., 2003; Perry and D., 1997)**. Las bacterias dentro de la pulga se incuban a temperaturas por debajo de 37 °C. La exposición a temperaturas de alrededor de 37 °C en los mamíferos da como resultado en una elevación de una serie de factores de virulencia. Se ha sugerido que después de la picadura de una pulga infectada con *Y. pestis*, hasta 24000 bacterias son regurgitadas por vía intradérmica en el nuevo hospedero e ingeridos por el sistema de defensa. Las bacterias que son ingeridas por los neutrófilos parecen ser fácilmente eliminados, pero aquellas ingeridas por macrófagos son capaces de sobrevivir y proliferar. Los factores determinantes que permiten la supervivencia y el crecimiento en los macrófagos no se conocen, sin embargo, la *Y. pestis* ha demostrado que poseen un sistema de 2 componentes reguladores del sistema, estrechamente relacionados con *Salmonella typhimurium*. La capacidad de *Y. pestis* para sobrevivir en los macrófagos es fundamental para la patogénesis temprana de la enfermedad, y las bacterias dentro de los macrófagos parecen ser secuestrados por los ganglios linfáticos locales. Dentro de estos ganglios, una

infiltración masiva de las células fagocíticas se produce, resultando en la formación de un bubón **(Titball et al., 2003; Perry and D., 1997)**.

Este plásmido codifica la dependencia de calcio para desarrollarse a 37°C **(Bottone, 1997)**. La peste bubónica la más común en los periodos inter-pandemicos se caracteriza por inflamación aguda y tumefacción de los ganglios periféricos (bubones) **(Huang et al., 2006)**, en los cuales puede iniciarse un proceso supurativo **(Youngren et al., 2000, Zhou et al., 2004)**, Durante el crecimiento en los macrófagos y el transporte a los ganglios linfáticos, otro sistema de regulación clave modula las propiedades de las bacterias. Dentro de la buba, y por un mecanismo desconocido, la bacteria parece escapar de los macrófagos infectados y adoptar un estilo de vida extracelular. Algunos de los factores determinantes de la virulencia responsable de este cambio de estilo de vida de temperatura-dependientes han sido identificados. Es un polipéptido destinada a formar una cápsula de superficie (antígeno F1) que se produce en grandes cantidades. Este polipéptido se exporta a la superficie de la célula donde parece auto-ensamblarse para formar estructuras como fibrilar. Por el contrario, aquellas *Y. pestis* que son incapaces de producir el antígeno F1-muestran una susceptibilidad mayor a la fagocitosis por macrófagos **(Titball et al., 2003; Perry and D., 1997)**.

Posiblemente, el mecanismo clave que permite que la virulencia de la bacteria para resistir a la fagocitosis ulterior es la del sistema de secreción tipo III. La secreción de tipo III sistema está regulado a 37 ° C, es decir, en el hospedador mamífero. Este sistema permite que las bacterias que están en contacto con las células huésped inyecten una serie de proteínas efectoras (o proteínas efectoras externas de *Yersinia*, o Yops) en la célula huésped a través del aparato de secreción

(Titball et al., 2003; Perry and D., 1997).

La infección comienza cuando la pulga proveniente de un roedor infectado pica y se alimenta de un humano regurgitando la bacteria al interior del organismo **(Akiev, 1982)** provocando un signo característico, el bubón, que es una tumefacción muy dolorosa debido a la masiva proliferación del bacilo en los ganglios linfáticos próximos a la picadura **(Sebbane et al., 2005)**, generalmente en axila y espacio inguinal, y casos patognomónicos de linfonodos peri-glandulares. A partir del ganglio se difunde por el organismo, invade el hígado, el bazo y provoca una septicemia mortal **(Lukaszewski et al., 2005)**, la sangre se vuelve negra, dejando manchas oscuras debajo de la piel **(Sánchez-David, 2008)**. Otra forma de peste es la pulmonar y es debida al mismo bacilo. En un estado avanzado de la enfermedad el bacilo se encuentra en los pulmones del afectado y este, cuando tose, emite aerosoles ricos en bacilos facilitando el contagio por inhalación **(Pujol et al., 2005)**. Es una transmisión interhumana que no necesita pulgas **(Liu et al., 2006)**. Pero alguno de los bacilos es fagocitado por macrófagos del tejido y estos no son capaces de eliminar a la bacteria, permitiendo además un ambiente seguro para que puedan recomponer su cápsula y otros antígenos virulentos (p.ej. antígenos V y W) **(Matson and L., 2001)**. Es entonces cuando matan al macrófago y pueden salir al medio extracelular donde ahora son inmunes a los leucocitos. Rápidamente se trasladan a los nódulos linfáticos donde se multiplican y estos adquieren la morfología de los bubones **(Parent et al., 2005)**. Después de unas cuantas horas pasan a la sangre y atacan al hígado, bazo y si la epidemia adquiere mayores dimensiones aparece la peste pulmonar que tiene un porcentaje de mortandad de casi el 100%. El periodo de incubación en la peste bubónica va de 2 a 6 días y en la pulmonar de 1 a 3.

Después de la septicemia pueden darse convulsiones y shock y por último la piel adquiere un tono negruzco por la gran cantidad de hemorragias lo cual hizo llamarla la muerte negra **(Saikh et al., 2004)**. *Yersinia pestis* presenta tropismo sobre el tejido linfático, esta bacteria proliferara rápidamente en el espacio extracelular, alojándose en el sistema inmune del hospedero y causando una intensiva linfadenitis de 2 a 6 días. Otra de las variantes, la plaga neumónica, es causada por la inhalación de la bacteria, esta menos usual y la mas peligrosa forma de la plaga por la dificultad del tratamiento, resultando en muerte. A pesar de que existen varios tratamientos disponibles, tales como vacunas y antibióticos, ellos no son muy efectivos, especialmente con plaga neumónica. Por lo que *Y. pestis* ha sido considerado como una herramienta potencial de bioterrorismo debido a su rápida replicación y la habilidad de esta para evadir al sistema inmune **(Organization W. H., 1993)**. El sistema inmune innato (inmunidad inespecifica) es capaz de discriminar entre lo propio y una gran variedad de patógenos por reconocer esto a través de un número limitado de receptores codificados de reconocimiento de patrones codificados (PRRS). Los diferentes PRRs reaccionan a patógenos específicos moleculares asociados, estos exhiben distintos patrones de expresión y activan directamente para inducir la expresión de una variedad de genes específicamente involucrados en la inmunidad adaptativa e innata. Los PRRs activan el complemento la inmunidad innata e inducen la producción de citoquinas tales como la interleucina-1 IL-1, IL-2, factor de necrosis tumoral que inducen la respuesta inflamatoria en respuesta a los patógenos, recluta a neutrófilos en el sitio de infección inflamación y activan los macrófagos y matan a los microbios. La picadura de una pulga de roedores infectados por *Y. pestis* puede invadir directamente al

hospedero a través de la piel y encuentro de los fagocitos como los leucocitos polimorfonucleares (PMN) (predominantemente neutrófilos) y macrófagos en el lugar de la invasión. La mayoría de ellos podrían ser asesinados por los neutrófilos. Sin embargo, *Y. Pestis*, al ser intracelular facultativo infecta preferentemente macrófagos, posiblemente a través de reconocimiento de la superficie de las moléculas de CCR5 específicos, y sobrevive en el interior de los macrófagos en la fase temprana de la infección. Después de la proliferación y la expresión de la virulencia de distintos determinantes en los macrófagos, *Y. pestis* puede ser liberado en el compartimiento extracelular y la propagación sistémica con la adquisición de la resistencia a la fagocitosis. Durante este proceso, la *Y. pestis* puede eludir la destrucción por los componentes del sistema inmune innato (**Li and Yang, 2008**).

2.6.- EPIDEMIOLOGIA

La invasión patógena de la bacteria supera los mecanismos de defensa de su huésped y prolifera a su gusto (**Cornelis, 1998**). La plaga es principalmente una enfermedad de roedores (**Waldron, 2001**), el humano no juega ningún papel en la supervivencia de *Y. pestis* (**Perry and D., 1997**). la infección en la pulga se restringe al tubo digestivo incluyendo glándulas salivales, órganos reproductores, el organismo no tiene transmisión transovarica pero se puede infectar artificialmente, por consiguiente el mantenimiento de la plaga en la naturaleza es completamente dependiente de la transmisión cíclica entre pulgas y mamíferos (**Parent et al., 2005**). La pulga (*Xenopsylla cheopis*) de la rata oriental, es el clásico vector de plaga, que puede ingerir de 0.03µl a 0.5µl de sangre (**Lukaszewski et al., 2005**). Una bacteremia de 10 UFC/ml asegurarían la ingestión de por lo menos 300 organismos

de *Y. pestis*. Los monocitos y macrófagos se interactúan recíprocamente inmediatamente tras la inyección del bacilo de la plaga por piquete de pulga, en la fase temprana la bacteria es fagocitada y puede crecer en los fago lisosomas de un monocito infectado, siguiendo un informe intracelular *Y. pestis* prolifera extracelularmente en tejidos linfáticos, la contribución de monocitos y monocitos derivados de células dendríticas para la progresión de la enfermedad es incierta **(Chromy et al., 2005)** las células dendríticas maduran en el interior de los monocitos infectados, expresando IFN-alfa, y estimulando la proliferación de células T y citotoxina específica para *Y. pestis* **(Saikh et al., 2004)**. Este tipo de infección normalmente lleva a la manifestación de plaga bubónica con tráfico de bacterias a los linfonodos locales y formando el característico “bubón” **(Lukaszewski et al., 2005)**. Las bacterias se siembran como consecuencia a lo largo de el cuerpo y coloniza los órganos mayores, incluso el hígado y el bazo, presentando fiebre alta y postración **(Serra et al., 2005)**. La enfermedad es importante por la exposición de gatos infectados de plaga por el riesgo de adquirir una infección potencialmente fatal en lugares de dueños de mascotas, médicos veterinarios, y personal de veterinarios **(Feodorova and L., 2002)**.

2.7.- FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA PLAGA

Existen tres formas de presentación natural de la plaga.

Plaga neumónica: Es el resultado de la infección por *Y. pestis* en los pulmones. La neumonía primaria por la plaga se da por la contaminación con aerosoles expelidos de un enfermo. La neumonía secundaria por la plaga se da por

una septicemia de un bubon no tratado y donde la bacteria es alojada en los pulmones.

La plaga bubonica: Es la mas comun forma de occurrencia natural, típicamente adquirida a través de una pulga infectada, la característica primaria es la presencia de nodulos afectados (llamados bubones).

La plaga septicémica: Resulta de la multiplicación de la bacteria a nivel sanguíneo y de la diseminación de la bacteria a través del cuerpo. Usualmente ocurre como resultado de una peste bubónica o plaga neumónica (**Organization W. H, 1993**).

2.8.-CARACTERISTICAS DE LA PULGA *Xenopsylla cheopis*

Las pulgas son especies del genero *Pulex*, *Ctenocephalides*, *Xenopsylla* la pulga de los roedores *Muridae* (**Quiroz, 2006**), *Xenopsylla cheopis* es el principal vector del agente causal de la Peste Bubónica (**Metcalf and Flint, 1965**). Las pulgas son ectoparásitos hematófagos de animales como gatos, perros, ratas y otras especies de sangre caliente. La hembra por su parte pone miles de huevos en el entorno, las larvas evolucionan tras una incubación de 2-12 días, pasan por un estadio de difícil destrucción, el capullo, están casi a salvo de todo, huevos, larvas y capullos evolucionan en el medio exterior la importancia de la lucha en el exterior parece evidente tras el estadio del ciclo, la pulga pasa la mayor parte de la jornada en la pared, en los revestimientos de madera, la ropa de cama se presenta en todos sus estadios de su evolución, adulta, huevo, larva, capullo, en el entorno o hábitat debe operar sobre todas las fases del ciclo, el uso de insecticidas, adulticidas, ovicidas, larvicidas está indicado para romper el ciclo del vector y poder llegar a un control, es

importante tratar al animal y el entorno, pues la pulga pasa más tiempo fuera del animal que en él (**Desachy, 2006**).

2.9.- LA RATA

2.9.1.- Clasificación y taxonomía

El género *Rattus* es uno de los más de 140 géneros de la familia *Muridae* (la mayor familia de mamíferos) dentro del orden de los roedores, el más numeroso de los mamíferos. Dado que hay más de 2.200 especies de roedores, las especies de este género representan el 2,54% del total de especies que conforman el orden *Rodentia*. Sin embargo, no todas las especies que comúnmente se llaman ratas pertenecen al género *Rattus* (**Bennett et al., 1996**). Es un múrido de cuerpo alargado, hocico puntiagudo y largas orejas que alcanzan el borde del ojo al estirarse hacia delante. Las hembras son ligeramente más pequeñas que los machos. Los adultos presentan una coloración dorsal muy oscura, con tonos que varían desde el gris oscuro, casi negro. Las hembras poseen cinco pares de mamas: dos pectorales y tres inguinales. Fórmula dentaria: 1.0.0.3/1.0.0.3. Número de cromosomas (2n) = 38 (tipo europeo) y 42 (tipo asiático) (**Zamora and Palomo, 1758**).

Los roedores (Rodentia) son un orden de mamíferos placentarios con aproximadamente 2.280 especies actuales; es el orden más numeroso de mamíferos, con un 42% de todas las especies vivientes. Pueden hallarse en gran número en todos los continentes salvo la Antártida, Los roedores son una categoría de mamíferos cuya característica principal es la dentición con un único par de incisivos que pueden ser anchos, curvados o semicirculares. al frente de cada mandíbula, categoría que congrega distintas especies: conejos, jerbos, hamsters, chinchillas,

cobayos, ardillas, etc, aunque se contabilizan unos 400 géneros y unas 2000 especies. Es un roedor de 20 a 40 cm de largo con cola incluida. Su peso es de 120 a 350 grs y su color es generalmente gris oscuro con el vientre más claro. Su pelaje es áspero y duro. La cabeza es alargada y con hocico en punta. Tiene orejas grandes, sobresalientes y casi sin pelo. Es de vida nocturna activa y aunque no posee buena vista sus otros sentidos le permiten advertir el peligro rápidamente. Es muy buena trepadora, corre y nada muy bien. Sus nidos están ubicados en lugares poco accesibles, los confecciona con restos de cualquier material, en general están dentro de las casas donde, construye un nido central con galerías de acceso de 5 a 6 cm de diámetro cuyas bocas disimula con restos de tierra y vegetales. Periodo de gestación es de 21 a 25 días y cada hembra puede parir de 5 a 19 crías por vez. En condiciones normales viven 1 año son omnívoras, aunque prefieren las semillas suculentas, vegetales y frutas secas. Diariamente ingieren entre 40 y 50 grs de alimento **(Seraylán and L., 1999)**.

En las poblaciones silvestres existe un ciclo reproductor estacional definido. Hay machos activos durante todo el año, aunque durante los meses invernales el porcentaje es mínimo. La duración del fotoperíodo determina el inicio de la actividad reproductora de las hembras, que comienza en febrero y finaliza en octubre. En las poblaciones del sur de la Península puede darse un leve reposo estival. La gestación dura 21 días, la lactancia un mes y habitualmente se suceden dos partos durante la temporada de cría. En ambientes urbanos y con alimento abundante *R. rattus* puede reproducirse de manera ininterrumpida y producir hasta cinco camadas al año. Las hembras alcanzan la madurez sexual entre las seis y siete semanas de vida y los machos algo más tarde, a partir de las siete u ocho semanas. El número de

embriones por camada oscila entre uno y doce, siendo siete el valor más frecuente. La reabsorción embrionaria llega a afectar al 6,2% de los embriones implantados **(Zamorano and Palomo 1975)**.

2.10.- PREVENCIÓN Y CONTROL

El objetivo de las medidas preventivas consiste en informar a las personas de las zonas donde hay peste zoonótica activa para que tomen precauciones contra las picaduras de pulgas y la manipulación de animales muertos mientras estén en zonas endémicas de peste. Hay que evitar el contacto directo con tejidos infecciosos y la exposición a pacientes con peste neumónica **(Organization W. H, 1993)**. Se han usado antibióticos y vacunas para prevenir las infecciones de *Y. pestis* combinados como una medida profiláctica **(Perry and D., 1997)**.

2.11.- CONTROL DE ROEDORES

Dado la complejidad de su ciclo de vida, incluso el número, variedad de animal, y hospedadores del vector involucrados, es improbable que la plaga alguna vez será completamente erradicada a pesar de los esfuerzos humanos **(Anisimov et al., 2004)**. El uso de rodenticidas en zonas endémicas para el control de la población de roedores es usado en países como Estados Unidos, también las medidas como el eliminar el hábitat para los roedores plaga-susceptibles. El establecimiento de una vigilancia activa a largo plazo de los focos zoonóticos y la respuesta rápida destinada a reducir la exposición durante los brotes epizooticos son medidas que han tenido éxito en la lucha contra la peste humana **(Titball and Leary, 1998; Greene, 2000)**.

2.14.-CONTROL DE PULGAS

El ciclo natural de la peste puede describirse como animal-pulga-animal y la infección en seres humanos son más o menos accidentales. Así para que ocurran casos en humanos se necesita que coincida en cuanto a tiempo y espacio el huésped natural (pequeños mamíferos), el vector (las pulgas), el microorganismo (*Y. Pestis*) y el huésped anormal (el hombre). Las medidas de control están encaminadas a interrumpir esta cadena de transmisión. A corto plazo, el elemento que se puede atacar más fácilmente y económicamente es la pulga vectora. A largo plazo, se debe dirigir al control de roedores con rodenticidas (**Moreno et al., 2007**). Desde hace tiempo se sabe que el control de pulgas de roedores se basa en medidas de higiene y control o en la erradicación de sus huéspedes; es fundamental considerar su hábitat y alimentación. El control químico debe ser considerado como una medida de emergencia para control temporal o como una etapa preliminar en el control de roedores, aunque en algunos casos el tratamiento químico puede ser la única alternativa para controlar algunas pulgas parásitas de los animales domésticos y el hombre. Los insecticidas que se usan por ejemplo la piretrinas, son muy efectivas pero tienen poco efecto residual; otros insecticidas son más persistentes como DDT, hexacloruro de benceno, malation y diazinon. Se informa que se ha presentado resistencia al DDT en varias especies del género *Xenopsilla* en América del sur y en el sureste de Asia (**Quiroz, 2006**). Una gran cantidad de organismos se convierte en septicemia y muere, lo que obliga a las pulgas a buscar un hospedero susceptible. La coagulación realizada por los microorganismos obstruyen principalmente en el proventrículo al obstruir el tránsito digestivo superior y alimentación intestinal, lo que lleva a la regurgitación, el hambre y la alimentación de forma repetida. Algunas especies de pulgas (por ejemplo, las pulgas de ratas,

Xenopcheopsis Sylla) bloquean más fácilmente que otras. Aun así, el bloqueo parece requerir un número crítico de bacterias. En la peste selvática sitios habitados por los perros de la pradera, las pulgas dominante (especies de *Oropsylla*) se encuentran en los bloqueadores eficiente, y las concentraciones contenidas en sangre es de 10^{6-7} organismos de *Y. pestis* por mililitro (50-500 microorganismos en 50 microlitros) son necesarios para la progresión de bloqueo **(Wimsatt and Biggins, 2009)**.

2.12.-TRATAMIENTO

La plaga presenta elevada mortalidad sin tratamiento, por lo tanto, el tratamiento efectivo es crítico. Históricamente, los antibióticos más comúnmente usados incluyen a la estreptomina, gentamicina, tetraciclina y doxiciclina y cloranfenicol. Fluorquinolonas, tales como la ciprofloxacina, también son efectivas en estudios animales y en *in vitro*, y algunos expertos sugieren que el tratamiento con fluorquinolonas pueden jugar un rol importante en el tratamiento de la plaga. De estos antibióticos, el que más datos y disponibilidad y eficacia en el tratamiento de la plaga es la estreptomina. Desafortunadamente, hay agentes terapéuticos que no están disponibles en los Estados Unidos **(Hernández et al., 2003)**

La estreptomina es el antibiótico de elección al igual que el cloranfenicol, por un periodo de 10 días. El pronóstico depende esencialmente de la precocidad del tratamiento **(Desachy, 2006; Hurtle et al., 2003)**.

Table 1. Susceptibility testing of 94 isolates of *Y. pestis*

Antibiotic	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	Range (mg/L)	Breakpoints	S/IR ^a (%)
Amoxicillin	0.5	0.5	0.125–0.5	£8 >16	100/0
Co-amoxiclav	0.25/2	0.5/2	0.125/2–0.5/2	£4/2 >16/2	100/0
Piperacillin	0.25	0.25	0.125–0.5	£8 >64	100/0
Piperacillin/tazobactam	<0.125/4	<0.125/4	0.25/4	£8/4 >64/4	100/0
Cefalothin	2	2	0.125–4	£8 >32	100/0
Cefoxitin	2	4	0.125–4	£8 >32	100/0
Cefotaxime	<0.125	<0.125	<0.125–0.125	£4 >32	100/0
Ceftazidime	<0.125	<0.125	<0.125–0.125	£4 >32	100/0
Aztreonam	<0.125	<0.125	<0.125–0.125	£4 >32	100/0
Imipenem	0.25	0.5	0.125–0.5	£4 >8	100/0
Nalidixic acid	2	4	0.125–8	£8 >16	100/0
Ofloxacin	<0.125	<0.125	<0.125–0.125	£1 >4	100/0
Pefloxacin	<0.125	0.25	<0.125–0.25	£1 >4	100/0
Ciprofloxacin	<0.125	<0.125	<0.125–0.125	£1 >2	100/0
Norfloxacin	0.25	0.5	0.125–0.5	£1 >2	100/0
Gatifloxacin	<0.125	<0.125	<0.125–0.125	£1 >2	100/0
Trimethoprim/sulfamethoxazole	1/19	2/38	0.25/4.7–2/38	£2/38 >8/152	100/0
Streptomycin ^b	4	8	0.125–16	ND ^c	100/0
Gentamicin	0.5	2	0.125–4	£4 >8	100/0
Amikacin	2	4	0.125–8	£8 >16	100/0
Tobramycin	0.5	1	0.125–2	£4 >8	100/0
Doxycycline	0.5	1	0.125–2	£4 >8	100/0
Chloramphenicol	4	4	0.125–8	£8 >16	100/0
Colistin	>64	>64	0.25–>64	£2 >2	32/68

^aS, susceptible; IR, intermediate or resistant.

^bNot commercially available in France.

^cND, not determined.

Donde se observa la susceptibilidad de la mayoría de los antibióticos probados (excepto colistina). La *Y. pestis*, presenta elevada susceptibilidad antes las fluorquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación y los aminoglicosidos (**Hernández et al., 2003**).

2.13.-DIAGNOSTICO

El diagnóstico y la confirmación de la peste requieren pruebas de laboratorio. La confirmación óptima consiste en el aislamiento e identificación de *Y. pestis* mediante cultivo de muestras del paciente. Dependiendo de la forma de presentación de la enfermedad, las muestras más apropiadas para las pruebas rápidas y el cultivo son el aspirado de los bubones, la sangre o el esputo. La infección también se puede confirmar examinando muestras de suero obtenidas en las fases tempranas y tardías de la infección (seroconversión). Hay tiras reactivas cuya utilización sobre el terreno ha sido validada para detectar rápidamente la presencia de antígenos de *Y. pestis* en los pacientes. Ante la sospecha de peste se deben recoger muestras para enviar al laboratorio (**Organization, 1993**). La bacteria *Yersinia* puede exhibir

tinción bipolar con Giemsa, Wright, o Wayson (**Perry and D., 1997**). El organismo puede cultivarse en Agar sangre enriquecido pero crece con lentitud y se requieren 48 h de incubación para obtener colonias de 1 a 2 mm de tamaño a una temperatura optima de 28°C (**Greene, 2000**), se usa como una herramienta de diagnóstico la técnica de PCR que se hace con extractos de esputo pulmonar en el caso de peste pulmonar (**Loïez et al., 2003**), y se creó una reacción en cadena de polimerasa para identificar la presencia del microorganismo en tejidos, sangre y pulgas (**Hinne and TG., 1993**). En un futuro se piensa implementar otras técnicas de diagnóstico con el antígeno purificado para la detección de anticuerpos, como ELISA entre otras (**Seraylán and L., 1999**).

XII.- BIBLIOGRAFIA

- AKIEV, A. K. 1982. Epidemiology and incidence of plague in the world 1958-1979. *Bull World Health Organ*, 60, 165-169.
- ANISIMOV, ANDREY P., LINDLER LUTHER E. & B., P. G. 2004. Intraspecific Diversity of *Yersinia pestis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 17, 434-464.
- BENENSON, A. S. 1992. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. *Organización Panamericana de la Salud. Publicación científica Ed. 16*, 564.
- BENNETT, G. W., OWENS J.M. & R.M., C. 1996. Guia científica de Truman para operaciones de control de plagas. *Cuarta Ed. Universidad de Pardue EEUU.*, 510.
- BOTTONE, E. 1997. *Yersinia enterocolitica*: The charisma continues. *Clinical Microbiology Reviews*, 10, 257-276.

- BRANDLER, P., SAIKH KAMAL U., HEATH DAVID., FRIEDLANDER ARTHUR. & G., U. R. 1998. Weak Anamnestic Responses of Inbred Mice to Yersinia F1 Genetic Vaccine Are Overcome by Boosting with F1 Polypeptide While Outbred Mice Remain Nonresponsive. *The Journal of Immunology*, 161, 4195-4200.
- BUTLER, T., FU YAO-SHI, FURMAN LYDIA, ALMEIDA CELIO & ALZIRA, A. 1982. Experimental Yersinia pestis Infection in Rodents After Intra-gastric Inoculation and Ingestion of Bacteria. *Infection and immunity*, 36, 1160-1167.
- Center for Biosecurity. *Yersinia pestis* (Plague). October 8, 2007. http://www.upmc-biosecurity.org/website/focus/agents_diseases/fact_sheets/plague.html.
- COHN, S. K. J. & L.T., W. 2009. The Black Death and AIDS: CCR5-32 in genetics and history. *Q J Med*, 99, 497-503.
- CORNELIS, G. R. 1998. The Yersinia Deadly Kiss. *Journal of Bacteriology*, 180, 5495-5504.
- COWAN, C., JONES HEATHER A., KAYA YASEMIN H., PERRY ROBERT D. & C., S. S. 2000. Invasion of Epithelial Cells by Yersinia pestis: Evidence for a Y. pestis-Specific Invasin. *Infection and immunity*, 68, 4523-4530.
- CHAIN, P. S. G., HU PING., MALFATTI STEPHANIE A., RADNEDGE LYNDISAY., LARIMER FRANK., VERGEZ LISA M., WORSHAM PATRICIA., CHU MAY C. & L., A. G. 2006. Complete Genome Sequence of Yersinia pestis Strains Antiqua and Nepal516: Evidence of Gene Reduction in an Emerging Pathogen. *Journal of Bacteriology*, 188, 4453-4463.
- CHROMY, B. A., CHOI MEGAN W., MURPHY GLORIA A., GONZALES ARLENE D., CORZETT CHRIS H., CHANG BRIAN C., FITCH J. PATRICK & L., M.-M. S. 2005. Proteomic Characterization of Yersinia pestis Virulence. *Journal of Bacteriology*, 187, 8172-8180.
- DENG, W., BURLAND VALERIE., PLUNKETT GUY., BOUTIN ADAM., MAYHEW GEORGE F., LISS PAUL., PERNA NICOLE T., ROSE DEBRA J., MAU BOB., ZHOU SHIGUO., SCHWARTZ DAVID C., FETHERSTON JAQUELINE D., LINDLER LUTHER E., BRUBAKER ROBERT R., PLANO GREGORY V., STRALEY SUSAN C., MCDONOUGH KATHLEEN A., NILLES MATTHEW L., MATSON JYL S., BLATTNER FREDERICK R. & D., P. R. 2002. Genome Sequence of Yersinia pestis KIM. *Journal of Bacteriology*, 184, 4601-4611.
- DESACHY, F. 2006. Las zoonosis transmisión de las enfermedades de los animales al ser humano. *Editorial De Vecchi*, 69-71.
- EIDSON, M., TIERNEY LAUREN A., ROLLAG O. J., BECKER THOMAS, BROWN TED & F, H. H. 1988 Feline Plague in New Mexico: Risk Factors and Transmission to Humans. *Am J Public Health*, 78, 1333-1335.
- EISEN, R. J., GLASS GREGORY E., EISEN LARS., CHEEK JAMES., ENSCORE RUSSELL E., ETTESTAD PAUL. & L., G. K. 2007. A Spatial Model of Shared Risk for Plague and

Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Southwestern United States. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(6), 999-1004.

- FEODOROVA, V. A. & L., D. Z. 2002. The interaction of yersinia pestis with eritrocytes. *J. Med. Microbiol.*, 51, 150-158.
- FIELDS, K. A. & C., S. S. 1999. LcrV of Yersinia pestis Enters Infected Eukaryotic Cells by a Virulence Plasmid-Independent Mechanism. *Infection and immunity*, 67, 4801-4813.
- FORMAN, S., NAGIEC MICHAL J., ABNEY JENNIFER., P. R. D. & D., F. J. 2007. Analysis of the aerobactin and ferric hydroxamate uptake systems of Yersinia pestis. *Journal of Microbiology*, 153, 2332-2341.
- GALIMAND, M., CARNIEL ELISABETH. & PATRICE, C. 2006. Resistance of Yersinia pestis to Antimicrobial Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, 3233-3236.
- GONZÁLEZ, V. E., TERCERO ALBURO J. JULIO., QUIÑÓNEZ RAMÍREZ IRMA ELSA. & CARLOS, V. S. 2005. Falsa Apendicitis Yersinia Enterocolítica. *Revista Digital Universitaria UNAM*, 6.
- GREENE, C. E. 2000. Enfermedades infecciosas en perro y gatos. *McGraw-Hill Interamericana*, 2da. Ed., 326-331.
- GUIYOULE, A., GRIMONT FRANCINE., ITEMAN ISABELLE., G. P. A. D., LEFEVRE MARTINE. & ELISABETH, C. 1994. Plague Pandemics Investigated by Ribotyping of Yersinia pestis Strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 32, 634-641.
- Hernández, Eric; Girardet, Monique; Ramisse, Françoise; Vidal, Dominique; and Cavallo, Jean-Didier. 2003. Antibiotic susceptibilities of 94 isolates of Yersinia pestis to 24 antimicrobials agentes .*Journal of antimicrobial Chemoterapie*. Vol. 52; No. 6. Pág. 1029-1031
- HINNE, B. J. & TG., S. 1993. New method for plague surveillance using polymerase chain reaction to detect Yersinia pestis in fleas. *Journal of Clinical Microbiology*, 31, 1511-1514.
- HINNEBUSCH, J. & G., S. T. 1993. New Method for Plague Surveillance Using Polymerase Chain Reaction To Detect Yersinia pestis in Fleas. *Journal of Clinical Microbiology*, 31, 1511-1514.
- HUANG, X.-Z., NIKOLICH MIKELJON P. & E., L. L. 2006. Current Trends in Plague Research: From Genomics to Virulence. *Clinical Medicine & Research*, 4, 189-199.
- HURTLE, W., LINDLER LUTHER., FAN WEI., SHOEMAKER DAVID., HENCHAL ERIK & DAVID., N. 2003. Detection and Identification of Ciprofloxacin-Resistant Yersinia pestis by Denaturing High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of Clinical Microbiology*, 41, 3273-3283.

- INGLESBY, T. V., DENNIS DAVID T. & A., H. D. 2000. Plague as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *Journal American Medical Association*, 283, 2281-2290.
- KAUSRUD, K. L., VILJUGREIN HILDEGUNN., FRIGESSI ARNOLDO., BEGON MIKE., DAVIS STEPHEN., LEIRS HERWIG., DUBYANSKIY VLADIMIR. & CHR., S. N. 2007. Climatically driven synchrony of gerbil populations allows large-scale plague outbreaks. *The Royal Society*, 274, 1963-1969.
- KEELING, M. J. & GILLIGAN, C. A. 2000. Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *The Royal Society*, 267, 2219-2230.
- KEYA, S. 2000. Rapid Identification of *Yersinia enterocolitica* in Blood by the 59 Nuclease PCR Assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 38, 1953-1958.
- LI BEI AND YANG RUITA, 2008. INTERACTION BETWEEN *YERSINIA PESTIS* AND THE HOST IMMUNE SYSTEM; *INFECTION AND IMMUNITY*; VOL.76; No. 5
- LIU, F., CHEN HUIQING., GALVÁN ESTELA M., LASARO MELISSA A. & M., S. D. 2006. Effects of Psa and F1 on the Adhesive and Invasive Interactions of *Yersinia pestis* with Human Respiratory Tract Epithelial Cells. *Infection and immunity*, 47, 5636-5644.
- LOÏEZ, C., HERWEGH STEPHANIE., WALLET FREDERIC., ARMAND SYLVIE., GUINET FRANÇOISE. & J., C. R. 2003. Detection of *Yersinia pestis* in Sputum by Real-Time PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 41, 4873-4875.
- LUKASZEWSKI, R. A., KENNY DERMOT J., TAYLOR ROSA., REES D. G. CERYS., HARTLEY M. GILL. & F., O. P. C. 2005. Pathogenesis of *Yersinia pestis* Infection in BALB/c Mice: Effects on Host Macrophages and Neutrophils. *Infection and immunity*, 73, 7142-7150.
- LUND, R. T. & PERUGGIA, B. A. 2009. Pandemias amenazas a la salud mundial. *Medico Moderno*, 12, 3-6.
- MATSON, J. S. & L., N. M. 2001. LcrG-LcrV Interaction Is Required for Control of Yops Secretion in *Yersinia pestis*. *Journal of Bacteriology*, 183, 5082-5091.
- METCALF, G. W. & FLINT 1965. Insectos destructivos e insectos útiles, sus costumbres y su control. *Compañía Editorial Continental. México*, 1208.
- MORENO, M. J; OLTRA, M. M. T; FALCO, G. J. V and JIMENEZ, R. D. 2007. Control de Plagas en ambientes urbanos: Criterios Basicos para un buen uso Racional de Programas de control; *Rev. Esp. Salud Publica*, Vol 81. pp. 15-24.
- ORGANIZATION, W. H. 1993. Human plague in 2003. *Weekly Epidemiol*, 68, 21-23.
- PARENT, M. A., BERGGREN KIERA N., KUMMER LAWRENCE W., WILHELM LINDSEY B., SZABA FRANK M., MULLARKY ISIS K. & T., S. S. 2005 Cell-Mediated Protection against Pulmonary *Yersinia pestis* Infection. *Infection and immunity*, 73, 7304-7310.

- PERRY, R. D. & D., F. J. 1997. *Yersinia pestis*—Etiologic Agent of Plague. *Clinical Microbiology Reviews*, 10, 35-66.
- PETERS, W. & AM., G. 1998. *Colour Atlas of Tropical Medicine and Parasitology. 3ª Ed. Wolf Med Publ, Londres.*
- PUJOL, C. L., GRABENSTEIN, J. P., PERRY ROBERT D. & B., B. J. 2005. Replication of *Yersinia pestis* in interferon -activated macrophages requires ripA, a gene encoded in the pigmentation locus. *Microbiology*, 102, 12909–12914.
- QUIROZ, R. H. 2006. Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. *Ed. Limusa*, 742-750.
- SAIKH, K. U., KISSNER TERI L., SULTANA AFROZ, R. G. & G., U. R. 2004. Human Monocytes Infected with *Yersinia pestis* Express Cell Surface TLR9 and Differentiate into Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, 173, 7426-7434.
- SÁNCHEZ-DAVID, C. E. 2008. La Muerte Negra: " El avance de la Peste". *Revista Medica*, 16, 133-135.
- SEBBANE, F., GARDNER DONALD., LONG DANIEL., GOWEN BRIAN B. & JOSEPH, H. B. 2005. Kinetics of Disease Progression and Host Response in a Rat Model of Bubonic Plague. *American Journal of Pathology*, 166, 1427–1439.
- SEBBANE, F., MANDRAND-BERTHELOT., MARIE-ANDRÉE. & MICHEL, S. 2002. Genes Encoding Specific Nickel Transport Systems Flank the Chromosomal Urease Locus of Pathogenic *Yersiniae*. *Journal of Bacteriology*, 184, 5706–5713.
- SERAYLÁN, S. & L., V. 1999. PURIFICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LA FRACCIÓN ANTIGÉNICA F1 DE *Yersinia pestis*. *Revista Médica*, 15, 1-2.
- SERRA, T., GONZÁLEZ DE CÁRDENAS MARÍA., PLOVINS JUAN., BALLESTEROS ÁLVARO., VINDEL ANA. & ANTONIO, S.-N. J. 2005. Tres casos de infección gastrointestinal sin aparente relación epidemiológica producidos por la misma cepa de *Yersinia pseudotuberculosis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 23, 19-21.
- TITBALL, R. W. and LEARY, S. E. C. 1998. Plague. *British Medical Bulletin*, 54, 625-633.
- TITBALL, R. W.; HILL, L.; LAWTON, D. G. and BROWN, K.A.; 2003; YERSINIA PESTIS AND PLAGUE, BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSECTIONS; VOL. 31; CAP. 1.
- VELAN, B., BAR-HAIM EREZ., ZAUBERMAN AYELET., MAMROUD EMANUELLE., SHAFFERMAN AVIGDOR. & SARA, C. 2006. Discordance in the Effects of *Yersinia pestis* on the Dendritic Cell Functions Manifested by Induction of Maturation and Paralysis of Migration. *Infection and immunity*, 74, 6365–6376.
- WALDRON, H. 2001. Are plague pits of particular use to palaeoepidemiologist? *International Journal of Epidemiology*, 30, 104-108.
- WATSON, R. P., BLANCHARD T. W., MENSE M. G. & W., G. P. 2001. Histopathology of Experimental Plague in Cats. *Vet Pathol*, 38, 165-172.

- Wimsatt, Jeffrey and Biggins, Dean E. 2009; A review of plague persistence with special emphasis on fleas; Reviews Articles, J. Vector Borne Dis. Vol. 46, pp. 85-99.
- YANG, X., HINNEBUSCH B. JOSEPH., TRUNKLE THERESA., BOSIO CATHARINE M., SUO ZHIYONG., TIGHE MIKE., HARMSSEN ANN., BECKER TODD., CRIST KATHRYN., WALTERS NANCY., AVCI RECEP. & W., P. D. 2007. Oral Vaccination with Salmonella Simultaneously Expressing Yersinia pestis F1 and V Antigens Protects against Bubonic and Pneumonic Plague. *The Journal of Immunology*, 178, 1059-1067.
- YOUNGREN, B., RADNEDGE LYNDSEY., HU PING., GARCIA EMILIO. & STUART, A. 2000. A Plasmid Partition System of the P1-P7par Family from the pMT1 Virulence Plasmid of Yersinia pestis. *Journal of Bacteriology*, 182, 3924-3928.
- Zamorano E. and Palomo L.J. 1758; Rattus rattus; Atlas y Libro Rojo de los Mamiferos Terrestres de España. Pag. 455-457.
- ZHOU, D., HAN YANPING., SONG YAJUN., TONG ZONGZHONG., WANG JIN., GUO ZHAOBIAO., PEI DECUI., PANG XIN., ZHAI JUNHUI., LI MIN., CUI BAIZHONG., QI ZHIZHEN., JIN LIXIA., DAI RUIXIA., DU ZONGMIN., BAO JINGYUE., ZHANG XIUQING., YU JUN., WANG JIAN., HUANG PEITANG. & RUIFU., Y. 2004. DNA Microarray Analysis of Genome Dynamics in Yersinia pestis: Insights into Bacterial Genome Microevolution and Niche Adaptation. *Journal of Bacteriology*, 168, 5138-5146.