

Babesiosis Humana

José Mauricio Hernández Sarmiento¹

Resumen

La babesiosis es una enfermedad zoonótica poco común, que en la mayoría de los casos es asintomática pero que en personas con alguna inmunodeficiencia puede llegar a ser fatal. La provocan diferentes tipos de babesia, las más frecuentes *B. microti* en Estados Unidos y *B. divergens* en Europa y es transmitida por la picadura de la garrapata de ciervo infectada, la *Ixodes scapularis*. El mayor número de casos de la enfermedad se presenta principalmente en verano y primavera, en zonas de la costa noreste de Estados Unidos, Massachussets, especialmente en Nantucket Island y en Long Island, Nueva York. También hay informes de casos observados en Wisconsin, California, Georgia, Missouri y algunos países europeos. La enfermedad puede causar fiebre, escalofrío, malestar general, fatiga, anemia hemolítica y puede durar desde días hasta meses. El diagnóstico se realiza por examen directo donde se observa al protozoo dentro de los glóbulos rojos. También hay pruebas de inmunofluorescencia y amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa PCR. El tratamiento que se ha venido utilizando es Quinina y Clindamicina, aunque tienen muchos efectos secundarios. Se han utilizado también otros medicamentos como azitromicina, tetraciclinas y atovaquona. La principal medida de prevención tiene que ver con el control del vector transmisor de la enfermedad.

Palabras clave: Babesia, babesiosis, *Babesia microti*, *Babesia divergens*, *Ixodes*

¹ Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas- Microbiología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: José Mauricio Hernández Sarmiento, Hernández J. Unidad de Micobacterias Corporación para Investigaciones Biológicas CIB. e-mail: lfils@gmx.net

Abstract:

Babesiosis is an uncommon zoonotic disease; while it is asymptomatic in most cases, in people with some degree of immuno-compromise it can become lethal. It is caused by different types of babesia, the most common being *B microti* in the United States and *B. divergens* in Europe; and it's transmitted through the bites of infected deer ticks, *Ixodes scapularis*. Most cases of the disease occur mainly during summer and spring in Massachusetts, northwestern coast of the United States; specially in Nantucket Island, Long Island and New York. There have also been reports of cases in Wisconsin, California, Georgia, Missouri and some European countries. The disease is capable of causing fever, chills, ill-being, fatigue and hemolytic anemia; lasting from a few days to even months straight. Diagnosis is performed by a direct test where the protozoarian can be seen inside patient's red blood cells. There are also immunofluorescence and Polymerase Chain Reaction (PCR) tests available. The treatment that's being used is Quinine and Clindamycin, despite them having many adverse reactions. Other drugs have also been used, such as azithromycin, tetracyclines and atovaquone. The main prevention measure deals with controlling the tick which transmits the disease.

Key Word: Babesia; Babesiosis; *Babesia microti*; *Ixodes*;

INTRODUCCIÓN

La babesiosis es una zoonosis causada por un parásito del género *Babesia*. Aunque son muchos los mamíferos que pueden ser infectados, ésta necesita indispensablemente de un huésped invertebrado y uno vertebrado para asegurar su cadena de transmisión. La mayoría de las babesias son transmitidas por garrapatas del género *Ixodes*. En los vertebrados el parásito vive dentro de los glóbulos rojos y la infección produce una respuesta inmunológica tanto humoral como celular ⁽¹⁾.

La mayoría de los estudios realizados para el entendimiento de la babesiosis ha sido

en animales. Los casos en humanos son más escasos y están distribuidos principalmente en Norteamérica donde predomina la *Babesia microti*⁽²⁾ y en Europa donde, aunque hay menos casos, estos suelen ser más fatales, ocasionados por la especie *B. divergens*⁽³⁾. La presentación de la enfermedad puede ser desde un cuadro asintomático que por lo general es autolimitado hasta una infección fulminante que puede ocasionar la muerte, principalmente en personas con alguna inmunodeficiencia ⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos de babesiosis reportados han sido en Estados Unidos y algunos en países europeos, incluyendo Francia, antigua Yugoslavia, el Reino Unido, y también en México y territorios de la antigua Unión Soviética. En algunos de los estados de Estados Unidos (EU) la enfermedad es endémica como en las islas de la costa de Massachussets (Nantucket, Martha's). Es posible que en otros sitios haya más casos de babesiosis que son autolimitados y no son reportados⁽⁵⁾.

Entre los años 1968 y 1993 se confirmaron más de 450 casos de Babesia en EU, la mayoría de ellos por diagnóstico directo en muestras de sangre. No se conocen muchos estudios que hablen de la seroprevalencia de la enfermedad a nivel general. En el estado de Nueva York se evaluaron durante un año 671 personas que tenían alto riesgo de haber sido picadas por una pulga, encontrándose 1% de seroprevalencia para anticuerpos contra *B. microti*⁽⁶⁾.

También se han descrito casos de Babesia asociados a transfusión sanguínea. En zonas delimitadas como de alto riesgo para la enfermedad es necesario hacer tamizaje para detectar anticuerpos. Una encuesta realizada en 779 donantes en Cape Cod, Mass se encontró una seroprevalencia de 3,3%. Sin embargo, el riesgo de infectarse con una transfusión sanguínea es bajo. Recibir una unidad de glóbulos rojos empaquetados representa el riesgo más alto, el cual puede ser de 0,17%. También se han documentado algunos pocos casos de transmisión transplacentaria, pero faltan estudios para entender mejor este mecanismo de infección⁽⁷⁾.

La «tristeza bovina» es la presentación típica de la enfermedad en el ganado bovino, producida por los géneros *B. bovis* y *B. bigemina* (ver figura 1, glóbulos rojos de vaca infectados con *B. bigemina*), y transmitida por *Boophilus microplus*.

FISIOPATOLOGÍA

Más de 100 diferentes especies de *Babesia* pueden causar enfermedad en el humano. Las especies más frecuentes en humanos son: *Babesia microti*, *Babesia divergens* y *Babesia bovis* como se explicaba anteriormente. Sin embargo, estas mismas especies también pueden infectar animales como ciervos, ratas y ganado bovino. Recientemente se han aislado dos nuevas especies de *Babesia* en los EU, la denominada WA-1 y la MOI, que aunque son muy parecidas con la *B. microti*, difieren en sus características genéticas⁽⁸⁾.

El vector de la enfermedad es la pulga del género *Ixodes*, principalmente las especies *scapularis* y *ricinus*. Éstas ingieren la Babesia cuando se alimentan de la sangre del hospedero, van al intestino donde se produce la fertilización de los gametocitos y posteriormente migran por el tejido linfático a las glándulas salivares de la pulga, ya en forma de esporozoitos. La infección en el humano se produce cuando la larva, ninfa o adulto lo pica y le inyecta el parásito (esporozoito). Después de la infección el parásito invade las células rojas en su forma de trofozoito y empieza a desarrollar su ciclo asexual dentro del humano. De cada trofozoito de *Babesia* se forman 2 ó 4 merozoitos que posteriormente invaden nuevas células rojas y otros van a diferenciarse hacia gametocitos.⁽⁹⁾

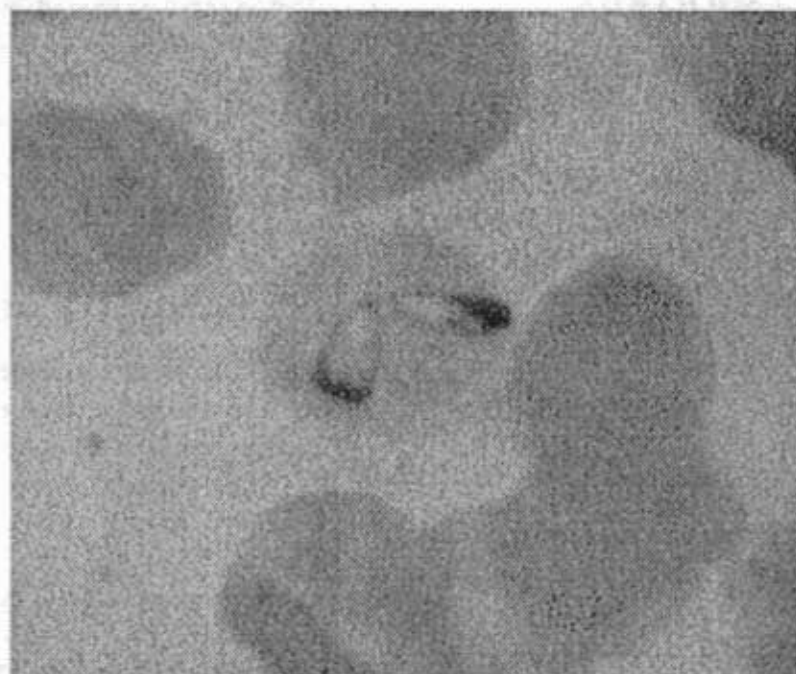


FIGURA 1. *Babesia bigemina*. Extendido de Sangre Bovina. Se observan dos parásitos dentro de un glóbulo rojo. Gráfico original de la Universidad de Oklahoma, Colegio de Medicina Veterinaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, los casos de babesiosis descritos en EU y en Europa difieren tanto en la presentación de la enfermedad como en el pronóstico y la letalidad. Los casos europeos se han presentado más en pacientes inmunocomprometidos con cuadros clínicos de enfermedad febril hemolítica y cuyo curso en la mayoría de las ocasiones ha sido fatal⁽¹⁰⁾. Los casos presentados en EU van desde un curso asintomático, hasta algunos pocos también con desenlace fatal. La presentación de la enfermedad en los EU tiene características

endémicas y puede afectar a personas de diferentes edades y condiciones⁽¹¹⁾.

El periodo de incubación de la enfermedad varía de 1 a 8 semanas. En la infección post transfusión el periodo de incubación puede ser el doble del tiempo⁽¹²⁾.

Los dos tipos de inmunidad, celular y humoral, están relacionados con la infección. Los casos más severos se relacionan con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, esplenectomizados, coinfectados con el VIH y pacientes de mayor edad^(13,14).

Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre alta, por lo general de 40°C, escalofrío, diaforesis, fatiga, anorexia y cefalea. Posteriormente puede aparecer anemia hemolítica y orina oscura. Los signos más frecuentes al examen físico son hepatoesplenomegalia, palidez, algunas veces ictericia y en casos graves signos de choque. También pueden presentarse signos neurológicos como cefalea intensa, fotofobia, alteraciones del sensorio y labilidad emocional. Esta sintomatología podría confundirse con malaria y otras enfermedades tropicales. ⁽¹⁵⁾

Síntomas graves como falla cardíaca, coagulación intravascular diseminada, falla respiratoria, falla renal e infarto del

miocardio, pueden presentarse también en casos complicados de babesiosis. Un estudio realizado en el estado de New York hizo seguimiento de 139 pacientes que requirieron hospitalización entre los años 1982 y 1993. Nueve fallecieron (6,5%), 35 necesitaron ser internados en la unidad de cuidados intensivos (25%) y cuatro de éstos permanecieron más de 14 días en la unidad. Los síntomas más frecuentes encontrados en este grupo de pacientes complicados fueron: fatiga, malestar general y fiebre en 91%; escalofrío en 77%; y diaforesis en 69%. En relación con los hallazgos de laboratorio se encontró aumento de la fosfatasa alcalina y leucopenia inespecífica ^(16, 17).

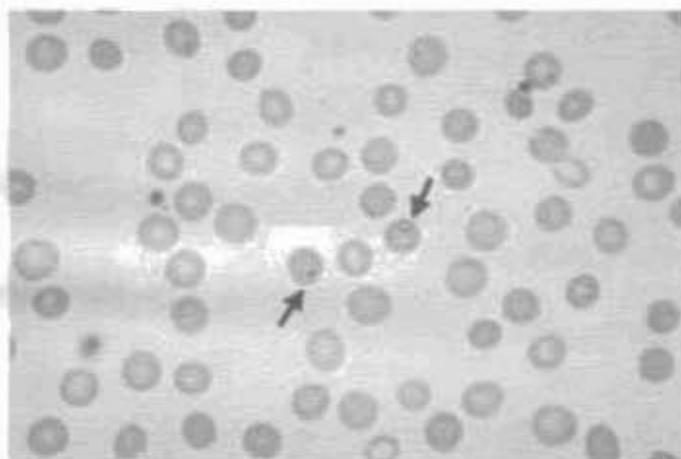


FIGURA 2. Eritrocitos humanos infectados con *Babesia microti*.

DIAGNÓSTICO

Para hacer el diagnóstico de babesiosis es muy importante tener en cuenta los aspectos epidemiológicos del paciente, como lugar de residencia, visitas a zonas endémicas y exposición al vector ⁽¹⁸⁾.

El diagnóstico más efectivo es la demostración del parásito en una muestra de gota gruesa o extendido de sangre periférica. Las coloraciones de Wright o Giemsa son las más utilizadas para el hallazgo de las formas intraeritrocíticas del parásito. (ver figura 2 donde se observan eritrocitos hu-

manos infectados con *B. microti*) Usualmente se observan trofozoitos intracelulares y en pocas ocasiones merozoitos ⁽¹⁹⁾.

Los parásitos intraeritrocíticos pueden ser confundidos con *Plasmodium*. Hay tres

características típicas para diferenciar la Babesia de la Malaria. Forman una tétrada conocida como Cruz de Malta (ver figura 3, formación de la Cruz de Malta), no se observa pigmento malárico y puede ser posible observar merozoitos extraeritrocíticos ^(20,21).

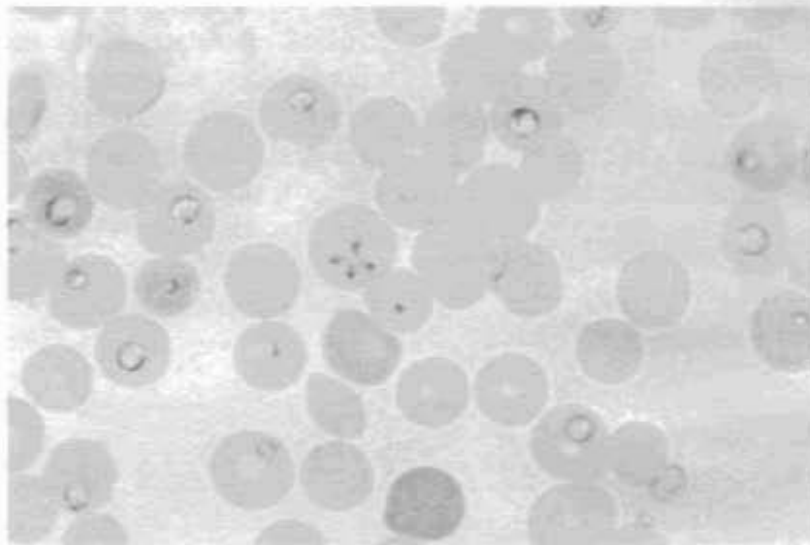


FIGURA 3. Se observa la presentación en tétrada denominada «Cruz de Malta», que aunque es infrecuente encontrarla es muy típica de babesiosis. La figura corresponde a un caso de *Babesia canis* en un perro, pero también puede ser encontrada en patología humana, principalmente en casos de *Babesia divergens*.

La inmunofluorescencia indirecta se utiliza para confirmar el diagnóstico cuando el extendido sea negativo y haya una alta sospecha clínica. Títulos de 1:256 indican infección aguda, mientras que títulos menores de 1:64 indican infección crónica subclínica ⁽²²⁾.

La PCR es un test con una sensibilidad similar al extendido de sangre. Se utiliza desde 1992 y puede ser útil para monitorizar la progresión de la

enfermedad y detectar infección persistente en pacientes con sintomatología prolongada ⁽²³⁾.

Cuando el extendido y otros exámenes de laboratorio tienen resultados equívocos se utiliza la inoculación de hamster con sangre infectada del paciente y a continuación análisis de anticuerpos en la sangre del animal o la observación directa del parásito en el microscopio ⁽²⁴⁾.

TRATAMIENTO

La *Babesia* puede persistir en sangre hasta 2 meses después de recibir el tratamiento estándar para la infección. Sin embargo, en pacientes que tienen infección subclínica y no reciben tratamiento farmacológico, la persistencia del parásito en sangre puede durar entre 4 y 6 meses⁽²⁵⁾.

El tratamiento más comúnmente utilizado es la combinación de Quinina 650 mg vía oral tres veces al día y Clindamicina 600 mg oral tres veces al día, administrados durante un periodo de 7 a 10 días. Hay varios efectos colaterales que deben ser manejados de acuerdo con cada paciente. Las dosis pediátricas son de 20-40 mg /kg/día de Quinina y 25 mg/kg/día de Clindamicina. El descubrimiento de este tratamiento se realizó con un paciente a quien se le sospechaba Malaria quien recibió tratamiento con Cloroquina, y al no presentarse mejoría se cambió a Quinina-Clindamicina. Más adelante se supo que estaba infectado con *Babesia*^(26,27).

Se han utilizado también otros medicamentos como Primaquina, Azitromicina, Atovacuona, Tetraciclinas y Sulfadiazina⁽²⁸⁾. En un estudio no ciego, prospectivo y aleatorizado se comparó el actual tratamiento estándar con la combinación de Atovacuona y Azitromicina. Se incluyeron 59 pacientes con una enfermedad sin riesgo de muerte. Cuarenta y un (41) pacientes recibieron Azitromicina (500 mg al día 1 y después 250 mg al día hasta el séptimo día) más Atavacuona (750 mg/cada 12 horas); los 18 pacientes del grupo control recibieron dosis de 600 mg de Clindamicina/3 veces al día y 650 mg de Quinina cada 8 horas.

Ambos tratamientos se efectuaron durante siete días^(28,29).

Trece pacientes (72%) con el tratamiento de Clindamicina/Quinina desarrollaron reacciones de intolerancia, mientras que únicamente seis pacientes (15%) del grupo con la combinación de Azitromicina/Atovacuona desarrollaron reacciones de intolerancia. Un paciente del grupo con Azitromicina/Atovacuona y cuatro pacientes del grupo con el tratamiento estándar tuvieron que ser hospitalizados para intensificar el tratamiento. La remisión de los síntomas y la eliminación de la parasitemia por *B. microti* fue comparable en ambos grupos⁽²⁹⁾.

En algunos casos de pacientes en estado crítico puede ser necesario realizar exanguino-transfusión, principalmente aquellos que presentan parasitemia y hemólisis severa⁽¹⁸⁾.

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas para la *Babesia* tienen que ver con mantener un adecuado control de vectores y roedores principalmente durante los meses de mayo a septiembre.

El uso de repelentes y ropa adecuada ayuda a evitar el contacto con las garrapatas, lo cual es muy importante. Personas inmunocomprometidas y esplenectomizadas deben ser informadas oportunamente cuando se dirigen a una zona endémica para la enfermedad⁽³⁰⁾.

Para personas que están expuestas al vector por razones laborales, es importante que hagan una revisión diaria para buscar

garrapatas adheridas a la piel. En caso de encontrar alguna, lo mejor es retirarla inmediatamente, tomándola por la parte anterior y halándola en un solo intento⁽³¹⁾.

Para los trabajadores de fincas ganaderas que permanentemente están expuestos a la *Babesia* bovina, (*B. bovis* y *B. bigemina*)⁽³²⁾ es importante tener en cuenta las siguientes condiciones que pueden favorecer la transmisión de la enfermedad entre el ganado vacuno y de éste al hombre.

- Movimientos de ganado entre una finca con baja prevalencia de infección a una de alta⁽³³⁾
- Introducción de ganado infectado con *Babesia* o garrapatas infectadas dentro de una zona libre de garrapatas⁽³⁴⁾
- Importación de ganado susceptible a una zona donde normalmente existe *Babesia* en una situación epizootiológica estable⁽³⁵⁾
- Introducción de ganado susceptible a garrapatas y *Babesia* dentro de una zona endémica de *Babesia*⁽³⁶⁾

Aunque los brotes de babesiosis en el ganado bovino dependen principalmente de la edad de los animales, factores como el manejo dado a estos⁽³⁷⁾, la alimentación⁽³⁸⁾ y las condiciones particulares del medio pueden favorecer la aparición de un brote^(39, 40).

En la actualidad existen algunas vacunas para la prevención de *Babesia* en ganado bovino, para las especies *B. divergens*, *bovis* y *bigemina*, pero no existe vacuna para los humanos⁽⁴¹⁾.

Las vacunas utilizadas en los animales van desde la transferencia de sangre de un bovino recuperado de la enfermedad a otros bovinos susceptibles⁽⁴²⁾, la utilización de vacunas con parásitos vivos^(43,44), vacunas con parásitos atenuados^(45,46), vacunas producidas a partir de parásitos muertos⁽⁴⁷⁾ y vacunas recombinantes.

Coinfección con otras enfermedades transmitidas por garrapatas

En algunas zonas endémicas de los EU se puede encontrar hasta 10% de pacientes con la coinfección de *Babesia* y alguna otra enfermedad transmitida por garrapatas como *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme). En estos casos los signos y síntomas de la enfermedad son más pronunciados y la evolución del paciente tórpida^(48, 49).

También se encuentran casos de coinfección con algunas especies de *Ehrlichia* que también infectan humanos. En estos casos en los que se sospecha coinfección es recomendable agregar al tratamiento de la babesiosis, Doxiciclina, 100 mg vía oral dos veces al día hasta aclarar el diagnóstico⁽⁵⁰⁾. ■

REFERENCIAS

1. Mary J. Homer, Irma Aguilar Delfin, Sam R. Telford, Meter j Kause, David Persing. Babesiosis. *Clin Microbiol Rev* 2.000; 13(3):451-469
2. Gray J, von Stedingk LV, Gurtelschmid M, Granstrom M. Transmission Studies of *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks and gerbils. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1259-1263
3. Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE, Taylor SM, Gray JS. *Babesia divergens*, a Bovine Blood Parasite of Veterinary and Zoonotic Importance. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(4):622-636
4. Aguilar-Delfin I, Homer MJ, Wettstein PJ, Persing DH. Innate Resistance to *Babesia* Infection Is Influenced by Genetic Background and Gender. *Infect Immun* 2001;69(12): 7955 - 7958
5. Hunfeld KP, Lambert A, Kampen H, Albert S, Epe C, Brade V, Tenter AM. Seroprevalence of *Babesia* Infections in Humans Exposed to Ticks in Medwestern Germany. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2431 - 2436.
6. Spach DH, Liles WC, Campbell GL, Quick RE, Anderson DE, Fritsche TR. Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:936-47.
7. Popovsky MA, Lindberg LE, Syrek AL, Page PL. Prevalence of *Babesia* antibody in a selected blood donor population. *Transfusion* 1988; 28:59-61.
8. Frederick L. Schuster. Cultivation of *Babesia* and *Babesia*-Like Blood Parasites: Agents of an Emerging Zoonotic Disease. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3): 365-373
9. Telford, S. R., Gorenflot, P. Brasseur, and A. Spielman. Babesial Infections in humans and wildlife. En: J P Kreier (ed). *Parasitic protozoa*. 2a ed. San Diego: Academic Press; 1993. p. 1 - 47.
10. Boustani MR, Gelfand JA. Babesiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22:611-5.
11. Pruthi RK, Marshall WF, Wiltsie JC, Persing DH. Human babesiosis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:853-62.
12. Spach DH, Liles WC, Campbell GL, Quick RE, Anderson DE, Fritsche TR. Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:936-47.
13. Benezra D, Brown AE, Polsky B, Gold JW, Armstrong D. Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus (HIV) [Letter]. *Ann Intern Med* 1987; 107:944.
14. Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habicht GS. Babesiosis in splenectomized adults. Review of 22 reported cases. *Am J Med* 1984; 76:696-701.
15. Benach, J. L., and G.S. Habicht. Clinical characteristics of human babesiosis. *J. Infect. Dis* 1.981; 144:481
16. White DJ, Talarico J, Chang HG, Birkhead GS, Heimberger T, Morse DL. Human babesiosis in New York State: Review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. *Arch Intern Med* 1998; 158:2149-54.
17. Pruthi, R.K., WEMarshall, J.C. Wiltsie, and D. H. Persing. Human Babesiosis. *Mayo Clin. Proc* 1995. 70:853-862
18. Bonoan JT, Johnson DH, Cunha BA. Life-threatening babesiosis in an asplenic patient treated with exchange transfusion, azithromycin, and atovaquone. *Heart Lung* 1998; 27:424-8.
19. Loutan L, Rossier J, Zufferey G, Cuenod D, Hatz C, Marti HP, Gern L. Imported babesiosis diagnosed as malaria [Letter]. *Lancet* 1993; 342:749.
20. Chisholm, E.S., T.K.Ruebush II, A.J. Sulzer, and G.R. Healy. *Babesia microti* infection in man: evaluation of an indirect immunofluorescent antibody test. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 1978; 27:14-19.
21. Kakoma I. and H. Mehlhorn. *Babesia* of domestic animals. En: J. P. Kreier (ed). *Parasitic Protozoa*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1993. p. 141-216.

22. Pruthi, R.K., WF Marshall, J. C. Wiltsie, and D. H. Persing. Human babesiosis. *Mayo Clin. Proc* 1995; 70:853-862
23. Persing D. H., D. Mathiesen, W. E Marshall, S.R. Telford III, A. Spielman, J.W. Thomford, and P.A. Conrad. Detection of *Babesia microti* by polymerase chain reaction. *J. Clin Microbiol* 1992; 30:2097-2103
24. Eskow ES, Krause PJ, Spielman A, Freeman K, Aslanzadeh J. Southern extension of the range of human babesiosis in the eastern United States. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2051-2.
25. Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd, Sikand VK, McKay K, Christianson D, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* 1998; 339:160-5.
26. Rowin KS, Tanowitz HB, Wittner M. Therapy of experimental babesiosis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 556-8.
27. Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB, Hobbs JE, Saltzman S, Wenz B, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. *Ann Intern Med* 1982;96:601-4.
28. Weiss LM, Wittner M, Wasserman S, Oz HS, Retsema J, Tanowitz HB. Efficacy of azithromycin for treating *Babesia microti* infection in the hamster model. *J Infect Dis* 1993; 168:1289-92.
29. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, Gadbar JJ, Burke G, Telford SR, et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1454-8.
30. Plesman, J., T.C. Hicks, R.J. Sinsky, and G. Obiri. Simultaneous transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* by individual nymphal *Ixodes dammini* ticks. *J Clin Microbiol* 1987; 25:2012-2013
31. Eleftherios Mylonakis. When to suspect and how to monitor babesiosis. *Am Fam Physician*. 2001;63(10):1969-1964
32. McCosker PJ. Control of piroplasmosis and anaplasmosis in cattle. A practical manual. Handbook. UNDP Project. FAO Rome (Italy) Apr. 1975
33. Corrier DE. Epidemiology of bovine anaplasmosis and babesiosis in the lowland tropics of Colombia. En: Wells, A.E., ed. Workshop on haemoparasites. Cali (Col): CIAT; 1975. p. 17-48
34. Jongejan E, Perry BD, Moorhouse PDS, Musisi FL, Pegram RG, Snacken M. 1988. Epidemiology of bovine anaplasmosis and babesiosis in Zambia. *Trop Anim Health Prod* 1988; 20:234-242.
35. Sukanto PI, Payne RC, Partoutomo P. Bovine babesiosis in Indonesia. *Prev Vet Med* 1993; 16:151-156
36. Rogers RJ. An evaluation of tick fever outbreaks in northern Queensland in recent years. *Aus Vet J* 1971; 47:415-417
37. Jorgensten WK, Weilgama DJ, Navaratne N, Dalglish RJ. Prevalence of *Babesia bovis* and *Anaplasma marginale* at selected localities in Sri Lanka. *Trop Anim Health Prod* 1992; 24: 9-14
38. Payne RC, Scott JM. Anaplasmosis and babesiosis in El Salvador. *Trop Anim Health Prod* 1992; 14:75-80
39. Mohamed AA, Yagoub AI. Outbreaks of babesiosis in domestic livestock in the eastern region of the Sudan. *Trop Anim Hlth Prod* 1990; 22:123-125
40. Mahoney DE, Ross DR. Epizootiological factors in the control of bovine babesiosis. *Aust Vet J* 1972;48:292-298
41. Callow, L.L., R.J. Dalglish and A.J. de vos. 1997. Development of effective living vaccines against bovine babesiosis-the longest field trial. *Int. J. Parasitol* 27:747-767
42. Callow LL, Tammaemagi L. Vaccination against bovine babesiosis: infectivity and virulence of blood from animals either recovered from or reacting to *Babesia argentina*. *Aust Vet J* 1967; 43:249-256.
43. Guglielmone A. La inmunización contra anaplasmosis y babesiosis. Experiencias en Argentina. Memorias: Seminario Internacional sobre diagnóstico, epidemiología y control de enfermedades hemoparasitarias. Bogotá, D.E. Colombia; 1989.121-126.

44. Callow LL, Mellors LT. A new vaccine for *Babesia argentina* infection prepatent in splenectomised calves. *Aust Vet J* 1966;42: 464-465
45. M. Toro Benítez, S. Montenegro-James, E. Leon Arenas, A.T. Guillen, R. Urbina, L. Llovera, M. Silva. Uso de una vacuna polivalente inactivada en la inmunización de bovinos contra la anaplasmosis y babesiosis. *Veterinaria tropical*. 1993; (18):23
46. Bishop JP, Adams LJ. *Babesia bigemina*: Immune response of cattle inoculated with irradiated parasite. *Exp Parasitol* 1974; 35: 35-43
47. Mahoney DF. Bovine babesiosis: The immunization of cattle with killed *Babesia argentina*. *Exp Parasitol* 1967; 20:125-129.
48. Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, et al. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996; 275:1657-60.
49. Krause, P.J., S. Telford III, R.J. Pollack, R. Ryan, P. Brassard, L. Zemel and A. Spielman. Babesiosis: an underdiagnosed disease of children. *Pediatrics* 1992 89:1045-1048
50. Mitchell PD, Reed KD, Hofkes JM. Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J Clin Microbiol*. 1996;34(3)724-7