

La Rickettsia en las Américas: Epidemiología de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas (FMMR)



Centers for Diseases Control & Prevention
Oficina Mexico
Dra. Margarita Elsa Villarino Valdivia

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas: la mas antigua y letal de todas las rickettsiosis transmitidas por garrapatas

- Ha sido reconocida por >100 años y es endémica en todo el continente americano
 - EEUU (1899)
 - Brasil (1931)
 - Colombia (1937)
 - México (1943)
 - Panamá (1950)
 - Costa Rica (1979)
 - Argentina (1994)



Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas: La Enfermedad

- La *R. rickettsii* puede infectar células endoteliales vasculares en todos los órganos del cuerpo (p.e., pulmón, corazón, riñón, tracto gastrointestinal, SNC, piel)
- Usualmente se presenta con fiebre alta, cefaleas, náuseas y vómitos
- El exantema macular comienza ~3 días, evoluciona hacia petequial ~6 días, afectando la palma de las manos y las plantas de los pies



La mayoría de las muertes ocurren dentro de los primeros 9 días de evolución y en pacientes pediátricos

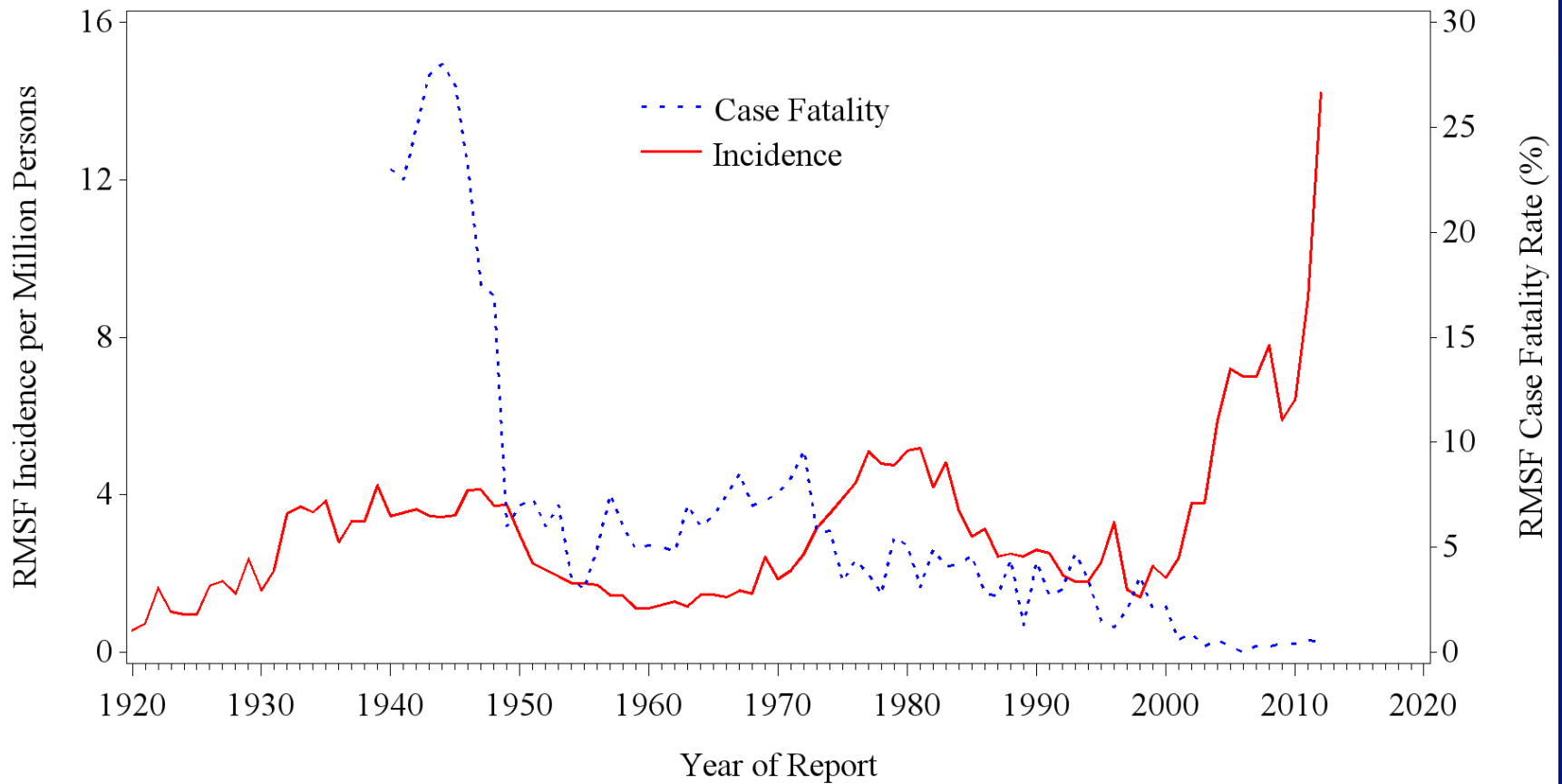
La tasa de letalidad de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas esta entre las más altas comparada a otras enfermedades infecciosas

Lugar	Período	Letalidad
Bitterroot Valley, MT	1904-1923	63% (238)
Long Island, NY	1926-1934	30% (10)
Tobia, Colombia	1934-1936	97% (65)
Sinaloa, México	1940-1942	78% (130)
La Laguna, México	1951-1952	27% (45)
Cape Cod, MA	1955-1968	15% (13)
Mississippi	1969-1972	18% (49)
North Carolina	1970-1979	7.6% (131)
Comarca Lagunera, México	1975-2007	55% (115)
São Paulo, Brazil	1985-1995	47% (17)
Jujuy, Argentina	1995-2003	60% (10)

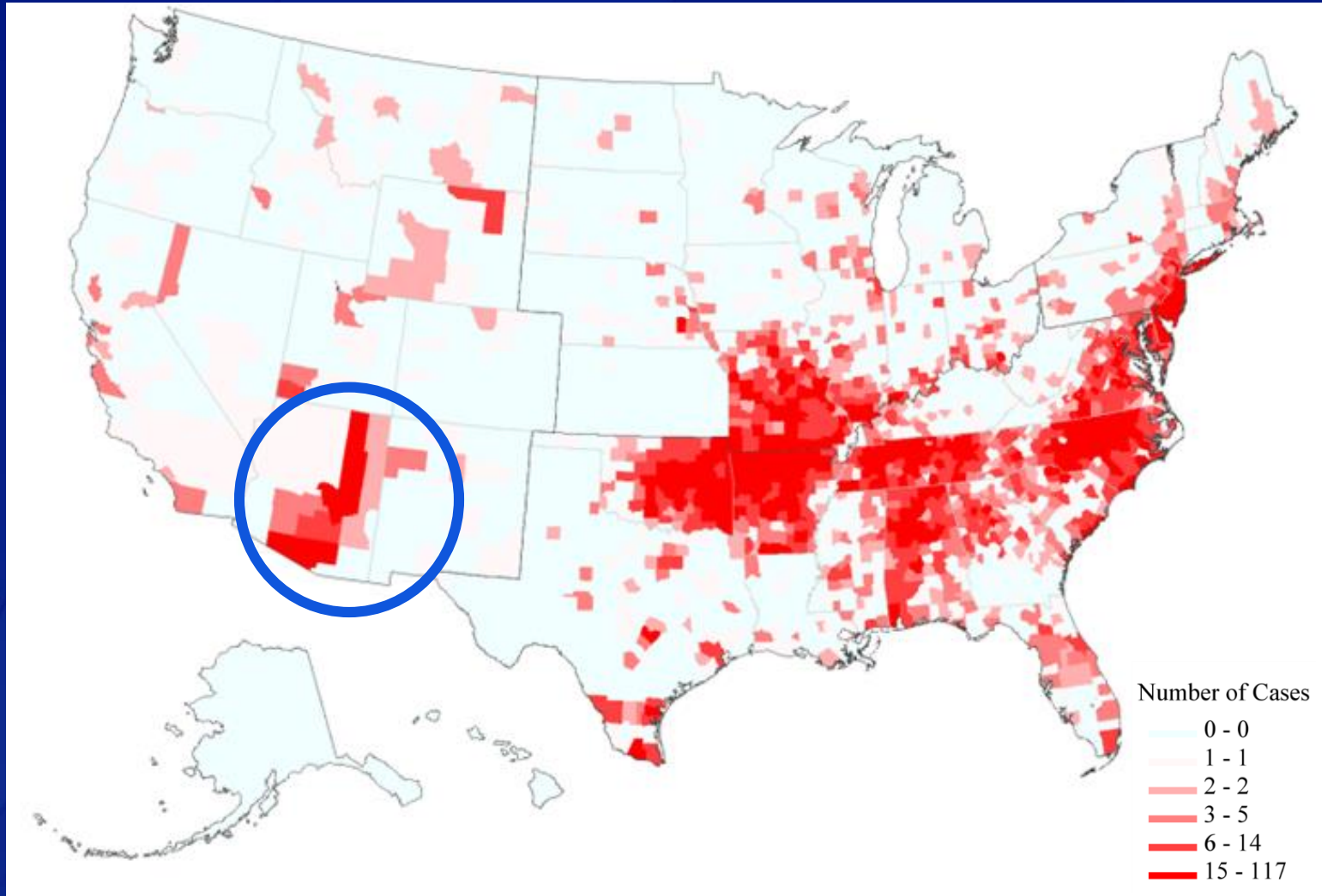
Casos de FMMR en Estados Unidos: 1920-2012

Incidencia y tasa de letalidad (~0.5%)

RMSF Incidence and Case Fatality, 1920-2012



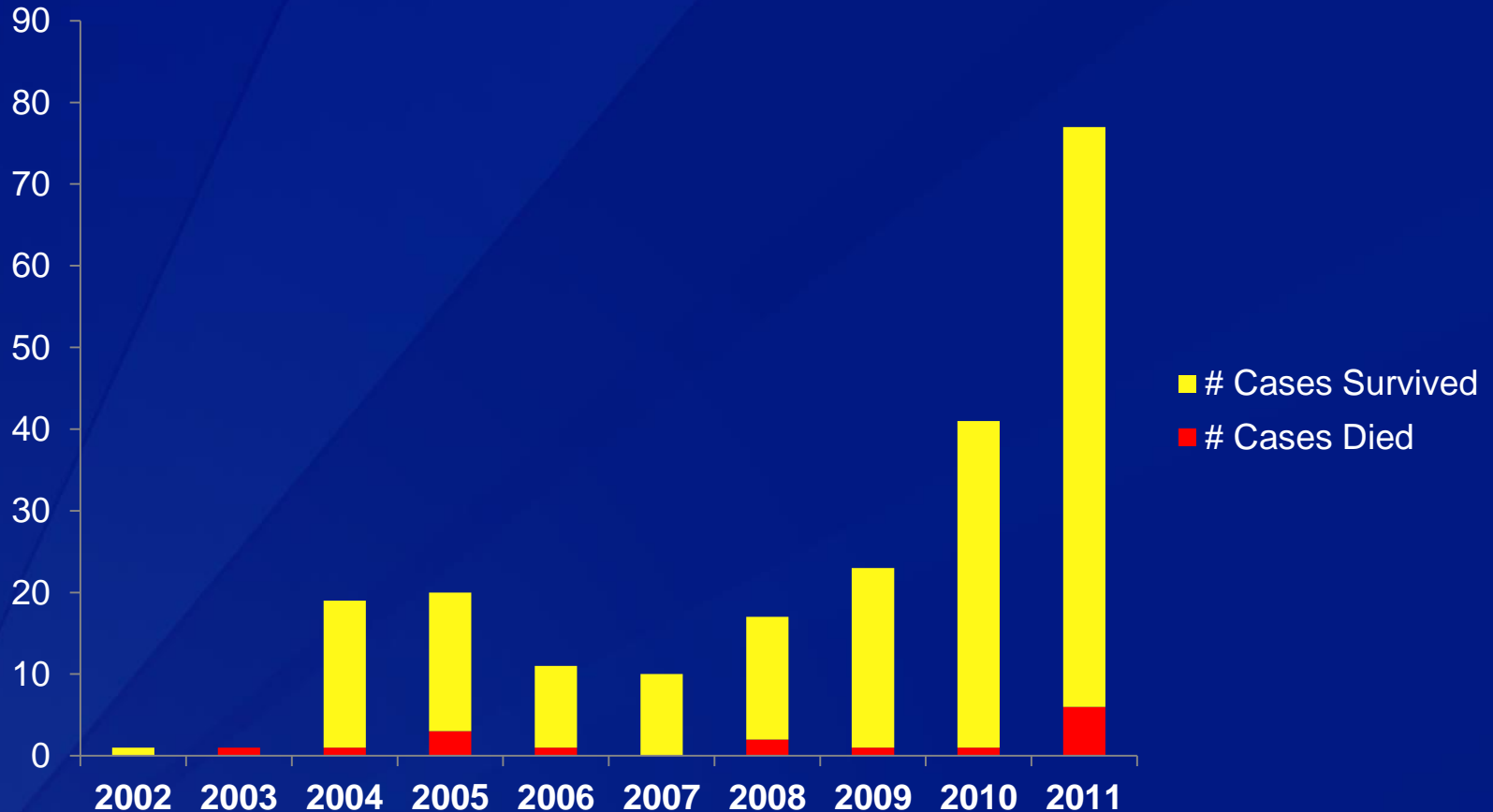
La Distribución de la FFMR, EEUU, 2008-2013



Reportes de enfermedades de notificación, Arizona, 2011

- Hantavirus – 3 casos
- Sarampión – 2 casos
- Meningococo invasivo – 16 casos
- Peste – 6 casos
- Virus del Oeste del Nilo – 69 casos (4 defunciones)
- **Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas – 77 casos (6 defunciones)**

Casos de FMMR – Arizona (2002-2011)



16 muertes (7% tasa de letalidad)

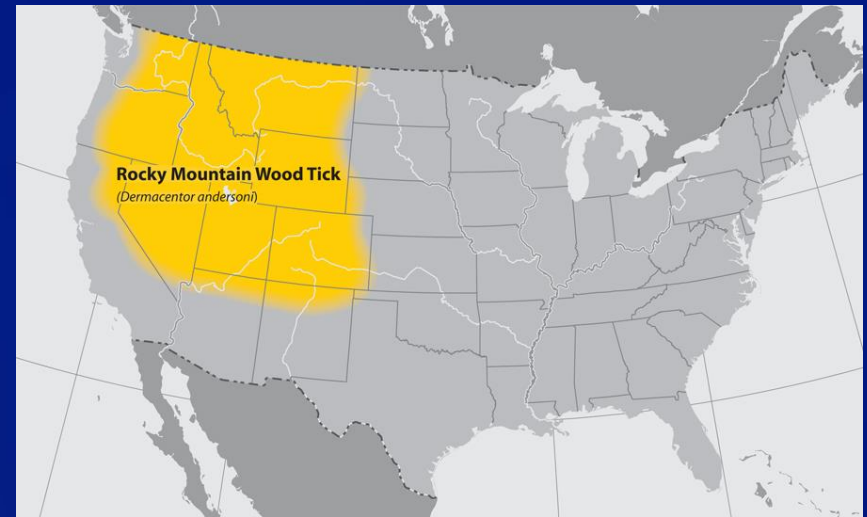
Las Garrapatas – Vectores Primarios en EEUU



Dermacentor variabilis
Garrapata Americana del Perro



Dermacentor andersoni
Garrapata de la Madera
de las Montañas Rocosas



Garrapata Café del Perro – Vector en Arizona

Rhipicephalus sanguineus

(garrapata café del perro)

- Su distribución es mundial
- Los perros son sus huéspedes predilectos
- Fue reportada como vector de FMMR en México desde 1940
- Fue identificada como vector de FMMR en Arizona en 2005
- Esta ligada a brotes recientes con gran número de casos en México (Mexicali 2009, Sonora 2013)



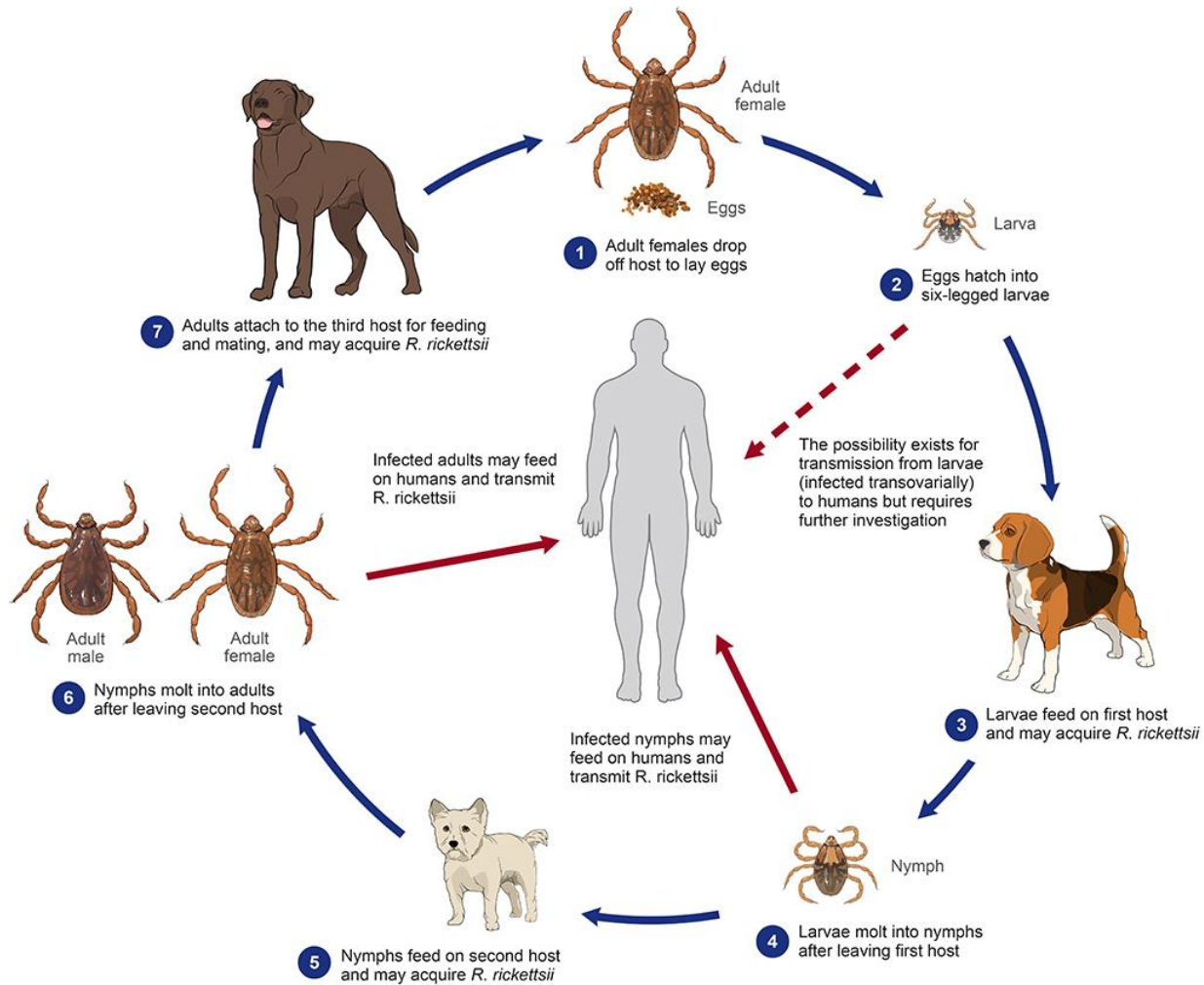
La garrapata café del perro: un nuevo vector para la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en EEUU



Rhipicephalus sanguineus

- Es muy común en el continente americano
- Esta fuertemente asociada con los perros tanto en en áreas urbanas y rurales
- Es muy común durante todo el año en regiones tropicales y subtropicales
- Su significativa contribución a la epidemiología de la FMMR se ha comprobado con evidencia

Life cycle of *Rhipicephalus sanguineus* and the transmission of *Rickettsia rickettsii* (the causative agent of Rocky Mountain Spotted Fever)



Images are not drawn to scale. *R. sanguineus* can maintain *R. rickettsii* between life stages. Humans, as well as dogs, may become infected when bitten by a tick infected with *R. rickettsii*.

La FMMR, los perros, y la garrapata café del perro

- Dos grandes brotes de FMMR urbanos vinculados a los perros y a la garrapata café del perro se han registrado recientemente en México (Mexicali en 2009, Sonora en 2013)
- Es una oportunidad única pero difícil de intervención: la única rickettsia que infecta las garrapatas es *R. rickettsii*, infectan sólo a las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus*, y el único hospedero preferencial son los perros (el humano es accidental)



Vigilancia de la Fiebre de las Montañas Rocallosas en el Suero y las Garrapatas de Caninos en la Frontera de Mexico y EEUU



Objetivos del Estudio

- Investigar la prevalencia y distribución de la FMMR en poblaciones caninas que residen en las jurisdicciones a lo largo de la región fronteriza Mexico-EEUU para comprender mejor el riesgo para la salud humana
- Realizar promoción de la salud para prevención de la enfermedad, implementando actividades de educación para la salud con los dueños de los perros
- Crear vínculos para trabajo colaborativo entre los laboratorios de CENAPA, InDRE y el lab de Rickettsias de CDC, Atlanta GA, y crear una oportunidad de transferencia de tecnología diagnóstica entre ellos

Justificación Para el Uso de Perros para la Vigilancia Centinela de la FMMR

- En varios estudios se ha encontrado una asociación lineal entre la seroprevalencia en los perros y el riesgo de infecciones en humanos
- Los perros tienen una fuerte exposición a las garrapatas
- Los perros desarrollan enfermedad clínica y serológica de la FMMR en respuesta a la infección
- Los perros son mas fácil objeto de muestreo que los humanos 😊
- Los estudios de seroprevalencia canina pueden identificar sitios con alto riesgo para prevenir casos de FMMR

Seroprevalencia canina y su relación con casos humanos

Clave	(Perros seropositivos a FMRR) / (Perros tamizados)	Seropositividad canina (título de corte 1:64)	Año de encuesta de seroprevalencia	Número total de casos humanos
1	60/98	61%	2004	128
2	7/14	50%	2004	71
4	86/305	28%	2011/2012	49
6	53/329	16%	2012	3
5	12/96	13%	2012	2
3	8/207	10%	2010	2
7	2/25	8%	2011	0
8	1/21	5%	2012	0
9	0/39	0%	2012	0

Metodos del Estudio

- Las instituciones participantes fueron los Servicios Estatales de Salud (SESAs) de BCN, Sonora, y Coahuila, CENAPRECE, CENAPA, y la oficina de los CDC en Mexico y en los EEUU
- El estudio fue aprobado por los respectivos comités de ética de ambos países y utilizó el consentimiento informado (CI) firmado por los dueños de los perros
- Se utilizó el foro de las campañas de esterilización canina desarrolladas en los estados mexicanos BCN, SON, COAH
- Los SESAs sugirieron las entidades fronterizas en sus estados (~ 100 KM de la línea internacional) para las tomas de muestras

Métodos del Estudio (2)

- Posterior a la obtención del CI, se completó, por entrevista con el dueño de cada animal elegible un cuestionario clínico-demográfico (preguntas generales como raza, edad, sexo, peso aproximado del perro, etc.)
- Se prosiguió con una evaluación visual, conteo, y documentación del estado de la infestación por garrapatas de los perros
- Se tomó la muestra de sangre preferentemente durante el procedimiento de esterilización/perros en sedación
- Se proporcionó a los dueños una copia del "Folleto Educativo Para la Poblacion Sobre la Enfermedad FMMR "

Métodos del Estudio (3)

- A todos los perros presentes en los días de las tomas de muestra se les aplicó una dosis de Fipronil*
- El tamaño de muestra anticipado fue 990 perros (330 perros por Estado) con toma de muestra de sangre
- Se pidió también recolectar todas las garrapatas presentes (en por lo menos 50 perros con muestra de sangre) por cada estado

*para fomentar la concientización en los dueños sobre la prevención de la infestación por garrapatas

Métodos de Laboratorio, Serología

- Las sangres en cada estado fueron centrifugadas y separadas localmente y los sueros fueron enviados a CENAPA (protocolo de logística disponible)
- Los sueros se analizaron con un ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA) utilizando el conjugado FITC anti-IgG de perro marca KPL (CDC, protocolo disponible)
- Los reportes de los niveles de anticuerpos IgG, equivalen al recíproco de la dilución progresiva a la cual aún se detectan Antic. La dilución inicial fue 1:32, (la final 1:4,096) y las titulaciones $\geq 1:64$ se leyeron como prueba positiva

Métodos de Laboratorio, Garrapatas

- Las garrapatas se identificaron con el #deID del perro de donde provinieron, se preservaron en alcohol, y se enviaron a CENAPA
- De inicio, se analizaron para su clasificación taxonómica y etapa de vida
- Posteriormente, fueron todas procesadas para la extracción de ADN
- Finalmente, uso qRT-PCR para la búsqueda de infección por *Rickettsia s.s.p.* y *R. rickettsia* (CDC, protocolo, sondas, e iniciadores disponibles)

Nota: el personal de CENAPA de las áreas de serología, biología molecular y entomología taxonómica participaron en entrenamientos con CDC

Resumen de Muestras Recolectadas Durante los Operativos del 7 de Mayo al 30 de Agosto, 2015

ESTADO	# de municipios	Fechas operativo	Numero de OPS	Perros Sangre (solo)	Perros Sangre y Garrapatas*	Suma
BCN	4	16 mayo a 16 agosto	12	185	102	287
COAH	4	16 mayo a 30 agosto	16	290	109	399
SONORA	5	7 mayo a 16 agosto	12	397	52	449
Total	13	7 mayo a 30 agosto	40	872	263*	1,135

* El numero total es mayor porque cada perro podía contribuir de 1-10 garrapatas



RESULTADOS DEL ESTUDIO

N= 1,135 Resultados Demográficos y Clínicos

- El análisis de las frecuencias no estuvo listo para esta presentación
- La encuesta se mantuvo básica a propósito
- Los perros reclutados en su mayoría tenían dueño
- El grado de infestación de garrapatas

0 = nulo

1-10 = leve

11-20 = moderada

>20 = severa

Deberá de analizarse en el contexto de que es una muestra de conveniencia

PROYECTO CONJUNTO, VIGILANCIA DE LA FIEBRE DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS EN SUERO Y GARRAPATAS DE CANINOS EN LA FRONTERA DE MÉXICO Y E.E.U.U., 2015

CUESTIONARIO CLINICO - DEMOGRAFICO

Muestra # _____

Fecha ____/____/____
dd/mm/aa

Elija uno: Jornada de esterilización (ciudad) _____

Centro de Control (ciudad) _____

MODULO I Datos del Perro:

1. Raza del perro: Pura Criolla Desconocida

2. Donde obtuvo su perro:

Comprado Rescatado Regalado Nacido en casa Desconoce

3. ¿Hace cuánto tiempo tiene a su perro?

Menos de 1 años 1 – 5 años Más de 5 – 10 años Más de 10 años Desconoce

4. Donde pasa la mayor parte del tiempo el perro: Patio Calle Dentro de la casa Desconocida

5. Género del perro: Hembra Macho

6. Edad aproximada del perro:

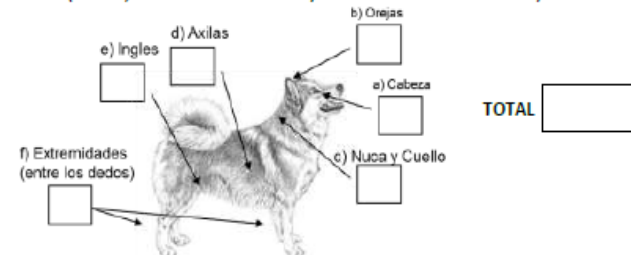
Menos de 6 meses 6 meses a 2 años Más de 2 – 10 años Más de 10 años Desconoce

7. Peso y tamaño del perro: Menos de 10 Kgs (pequeño) 10 – 25 Kgs (mediano) Más de 25 Kgs (grande)

MODULO II Conteo de Garrapatas

La búsqueda de garrapatas deberá realizarse en los siguientes sitios anatómicos (de la a hasta la f) y el número de garrapatas observadas anotarse en los casilleros correspondientes de la imagen canino (pe. 0, 3, 10, 9, 5, 1).

a) Cabeza, b) Orejas, c) Nuca y Cuello, d) Axilas, e) Ingles, f) Extremidades (entre los dedos), buscando entre los dedos de cada una de las 2 patas delanteras y de las 2 patas traseras (al final, suma las 6 cantidades y anota el total en el casillero).



8. Interpretación del conteo de garrapatas enumeradas en el perro para conocer el nivel de infestación

0 garrapatas (nulo) 1 – 10 (leve) 11 – 20 (moderado) Más de 20 garrapatas (severo)

9. ¿Se colectaron de este perro garrapatas para su estudio?: Si No Número: _____

Resultados de 1,135 pruebas IFA IgG contra una ricketssia patogena, por ciudad

Ciudad de SON	Negativo	Positivo	Total	Positividad $\geq 1:64$
San Luis Rio Colorado	155	5	162	3.1%
Nogales	31	0	31	0%
Agua Prieta	53	3	56	5.4%
Puerto Penasco	145	1	146	0.68%
Cananea	54	0	54	0%
Total	440	9	449	2 %

Ciudad de BCN	Negativo	Positivo	Total	Positividad $\geq 1:64$
Mexicali*	58	3	61	4.9%
Ensenada	63	8	71	11.3%
Tijuana	75	7	82	8.5%
Rosarito	19	9	28	32%
Tecate	22	2	24	8.3%
Ejido Oaxaca	17	4	21	19%
Total	254	33	287	11.5%

Ciudad de COAH	Negativo	Positivo	Total	Positividad $\geq 1:64$
Cd. Acuna	201	15	216	6.9%
Piedras Negras	148	2	150	1.3%
Sabinas	33	0	33	0%
Total	382	17	399	4.2%

* Mexicali, analizado al corte $\geq 1:32$, tuvo 7/61 (11.4%) muestras positivas

Titulaciones

- Todos los sueros positivos a la dilución inicial 1:32 pasaron la prueba de screening y fueron titulados
- Se utilizaron 6 titulaciones (1:64, 1:128, 1:512, 1:1024, 1:2048, y 1:4096)
- 7/1,135 (0.62%) perros tuvieron niveles de IgG $\geq 1:1024$, indicando posiblemente enfermedad activa
- Las pruebas con titulaciones $\leq 1:512$ tienen alta probabilidad de Rxnes cruzadas entre patógenos que comparten antígenos

Resultados de la Identificación Taxonómica de las Garrapatas Recolectadas en 263 Perros*

BAJA CALIFORNIA					TOTAL ESTADO
HEMBRA REPLETA ♀-R (TOTAL)	HEMBRA SEMI REPLETA ♀-S/R (TOTAL)	MACHO ♂ (TOTAL)	LARVA (TOTAL)	NINFA (TOTAL)	
90	67	120	0	83	360
COAHUILA					
156	6	120	0	109	391
SONORA					
51	42	54	1	20	168
TOTAL					
297	115	294	1	212	212

* Todas fueron *Rhipicephalus sanguineus*

*Las garrapatas adultas fueron procesadas para la extracción de ADN individualmente 1 garrapata :1 muestra de ADN

*Las garrapatas inmaduras fueron procesadas para la extracción de ADN en grupos de 5 larvas o ninfas : 1 muestra de ADN

Resultados para *Rickettsia spp** de 478 muestras de ADN correspondientes a las garrapatas de 152 perros

Ciudad	Negativo	Positivo	Total
San Luis Rio Colorado	14	0	14
Nogales	0	0	0
Agua Prieta	22	0	22
Puerto Penasco	74	3	77
Cananea	15	0	15
Total	125	3	128

1 %

Ciudad	Negativo	Positivo	Total
Mexicali	30	10	40
Ensenada	45	16	61
Tijuana	8	0	8
Rosarito	22	7	29
Tecate	15	0	15
Ejido Oaxaca	5	1	6
Total	125	34	159

21%

Ciudad	Negativo	Positivo	Total
Cd. Acuna	111	10	121
Piedras Negras	87	2	89
Sabinas	0	0	0
Total	198	12	210

5.7 %

*las muestras positivas fueron analizadas para *R. rickettsia* con un PCR específico, y todos los resultados fueron **negativos**

Alto riesgo

- Casos múltiples en humanos
- Seropositividad canina del 25% o mayor
- *R. rickettsii* detectada en garrapatas

Nivel medio

- 1-5 casos en humanos
- Seropositividad canina 10-25%

Bajo/Potencial riesgo

- Sin casos en humanos (*con la adecuada vigilancia en servicios de salud*)
- Seropositividad canina <10%

*Seropositividad en las ciudades del norte de Sonora = 2%,
Baja California Nte = 11.5%, y Coahuila = 4.8%*

Discusión

- El estudio cumplió sus objetivos de colaboración y educación
- Los niveles de seroprevalencia fueron **bajos** en las ciudades del norte de Sonora y Coahuila, y **medianos** en BCN
- Se muestrearon perros con dueños, los cuales no son necesariamente representativos de los perros callejeros

Discusión

- Aún los perros con dueños tuvieron altos niveles de infestación por garrapatas
- Los análisis de las garrapatas, aunque aún no positivas para *R. rickettsi*, serán analizados por secuenciación
- Este estudio es un ejemplo de “sí se puede”, gracias a la excelente la colaboración de todos los involucrados

Prevenir Muertes por la FMRR

- Reducir las garrapatas
 - Reducir las garrapatas en perros
 - Control de perros callejeros, esterilización
- Evitar las picaduras de garrapatas
 - Acaricida (ropa – permetrina; piel - DEET)
 - Buscar y eliminar las garrapatas de cuerpo
- Reconocer la enfermedad
 - Por parte de comunidad médica y sensibilización del público
- Tratar adecuadamente las infecciones
 - Doxiciclina en primeros 3 a 5 días de inicio de síntomas
 - Doxiciclina tanto para adultos como para niños

