

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas

Palabras clave:

Fiebre manchada o papulosa, *Rickettsia rickettsii*, garrapata.

Key words:

Spotted fever, *Rickettsia rickettsii*, tick.

Recibido: 09/07/2009
Aceptado: 13/07/2009

José Roberto Barba Evia*

* Unidad Médica de Alta Especialidad «Lic. Ignacio García Téllez», Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida, Yucatán.

Correspondencia:

José Roberto Barba Evia
Calle 34 por 41 núm. 439. Exterrenos «El Fénix».
Col. Industrial, 97150 Mérida Yucatán, México.
Tel: (01999) 9-22-56-56 ext. 61680 y 61681.

Resumen

Uno de los mayores retos para el clínico ante la presencia de una enfermedad de tipo infeccioso, es dilucidar al agente causal. Cuando se logra este primer paso y una vez que se establece el diagnóstico, el siguiente paso es instaurar el tratamiento adecuado al agente causal, ya que, de no ser así, las consecuencias pueden ser fatales. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas constituye el tipo de padecimientos que siempre debe considerarse como una opción. El presente artículo, tiene por objeto revisar los puntos más importantes de esta entidad.

Abstract

One of the great challenges for the clinical in the face of the presence of an illness of infectious type, is to elucidate the causal agent. Once this first step is achieved and once the diagnosis settles down, the following step is establish the treatment adapted the causal agent, since of not being so, the consequences could be fatal. The Fever Spotted of the Rocky Mountains, constitute the type of sufferings that should consider as an option always. The present article, considers object revise the most important points of this entity.

193

Introducción

En áreas tropicales y subtropicales, las enfermedades febriles agudas con o sin exantemas constituyen infecciones endémicas o epidémicas dentro de las que se incluyen: dengue, otros arbovirus, arenavirus, enterovirus, malaria, fiebre tifoidea, gastroenteritis, leptospirosis, meningitis meningocócica, sepsis severa, entre otras. En áreas tropicales del Hemisferio Occidental, las enfermedades por rickettsias han ganado importancia. Estas especies patógenas incluyen a bacterias Gram negativas capaces de causar enferme-

dad de moderada a severa en humanos; sin embargo, otras especies de rickettsias son consideradas como no patógenas o de patogenicidad desconocida en humanos.

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) se define como una enfermedad infecciosa aguda, potencialmente mortal causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii* y cuyo nombre se debe a la asociación que existe con la localización geográfica donde se presenta.¹⁻¹⁵

Por otra parte, el impacto de las garrapatas en la salud pública fue reconocido con el surgimiento de la enfermedad de Lyme 25 años atrás. Las

garrapatas son los principales portadores naturales, que sirven como vectores y depósitos de varias bacterias patógenas como son rickettsias, protozoarios y virus que causan enfermedad en humanos y animales. Existen alrededor de 15 rickettsiosis emergentes transmitidas por garrapatas. Estos artrópodos se esfuerzan por lograr las mejores condiciones para su ciclo de vida, así como para encontrar y alimentarse de un hospedero. El impacto del cambio climático en las enfermedades transmitidas por garrapatas ha sido el tópico controversial de debate en la literatura científica hoy en día. Se ha sugerido que el calentamiento global ha propiciado como principal consecuencia, la expansión de diversas especies de garrapatas. La garrapata café del perro, está considerada como el tipo más disperso alrededor del mundo, y es especialmente encontrada en el perro doméstico. Las garrapatas presentan cuatro etapas en su ciclo de vida: huevo, larva, ninfa y adulto. Las hembras pueden transmitir el microorganismo a sus huevecillos por un mecanismo llamado transovarial, mientras que los machos lo hacen a través de los fluidos corporales o espermatozoides durante el periodo de reproducción. Una vez que la garrapata se infecta, puede llevar el patógeno durante toda su vida, transmitiendo al agente causal por medio de la saliva mientras se alimenta. Por lo tanto, todas las infecciones rickettsiales se clasifican como zoonosis (enfermedad de los animales que puede ser transmitida a los humanos).¹⁶⁻¹⁸

Antecedentes históricos

La identificación y clasificación de las rickettsias, así como el descubrimiento de sus formas clínicas ocurrió en el siglo XX. Sin embargo, las enfermedades ocasionadas por estos microorganismos han existido desde la antigüedad y han tenido grandes efectos en la historia y evolución de la humanidad. Dentro de los grandes conflictos del siglo XX se registraron plagas por enfermedades

provocadas por las rickettsias, como son: tífus epidémico, fiebre Q y fiebre de la trinchera.¹⁹

El reporte más antiguo de epidemia por *Rickettsia* en Europa data del año 429 a.C., cuando ocurre la plaga del tífus en Atenas.²⁰ Mientras que en América, las referencias más antiguas de estas zoonosis provienen de las leyendas de los indios Shoshones.¹⁶

El primer indicio documentado data de 1896 en el Valle de Idaho, donde recibió el nombre de sarampión negro (debido a su exantema característico) o de la fiebre del sendero. La mortalidad de esta patología variaba en aquellos años de 5% en Idaho a 70% en Montana.^{16,19,21}

En 1899 Edward E Maxey provee de la primera descripción clínica de «una enfermedad febril caracterizada clínicamente por hipertermia moderada, constante, la cual se acompaña de una profusa erupción caracterizada por ser, primero de color rojo púrpura, la cual progresa hasta volverse de color negro. Esta erupción inicialmente aparece en los tobillos, muñecas y frente, la cual rápidamente se esparce por todo el cuerpo». Esta entidad patológica, fue denominada como fiebre manchada de Idaho.^{16,22}

En 1900 ya se tenían referencias de esta enfermedad en otras áreas como Washington, Montana, California, Arizona y Nuevo México, siendo los misioneros los primeros en identificar a las garrapatas como vectores de esta enfermedad.¹⁶

En 1904, Louis B Wilson y William M Chowning después de estudiar 126 casos de FMMR, concluyeron que la enfermedad no se transmitía de persona a persona o por alimentos o agua, pero sí era transmitida por la garrapata del bosque (género *Dermacentor*). Debido a esto, en 1906, se caracterizó a la garrapata *Dermacentor* spp como al agente involucrado en la transmisión de la FMMR.^{22,23}

En 1908 se demostró el papel de la picadura de la garrapata en la transmisión de la enfermedad cuando McCalla reporta la infección en dos voluntarios, a los cuales les removieron una garrapata de un paciente afectado por la enfermedad.²³

Entre 1906 a 1910, el doctor Howard Taylor Ricketts identifica el agente etiológico de esta enfermedad: la *Rickettsia rickettsii*, concluyendo que la enfermedad es de tipo infeccioso y por lo tanto transmisible por animales de laboratorio. Esto marcó el progreso acerca del entendimiento de la patogénesis y progresión de la enfermedad. Desafortunadamente, como muchos otros trabajadores de laboratorios de *rickettsias*, el doctor H Taylor muere como resultado de tifo epidémico adquirido en el laboratorio, en mayo de 1910.¹⁶

Entre 1916 a 1920, S Burt Wolbach demostró en las lesiones vasculares características, la morfología de la bacteria intracelular (originalmente denominada *Dermacentroxenus rickettsii*), confirmando que la garrapata transportaba a la bacteria causante de la FMMR.¹⁹

Wolbach en 1919 demuestra que la aparición de vasculitis amplias se debía a la presencia de rickettsias en las células endoteliales.²³

El uso del término genérico *Dermacentroxenus* no fue universalmente aceptado, por lo que rápidamente fue unificado al género *Rickettsia* (en honor al doctor Howard Taylor Ricketts). Sobre estas bases, el nombre *Rickettsia rickettsii* fue propuesto en 1922 por Brumpt.^{19,22}

Desde 1920, FMMR ha sido reportada al Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).²³

En 1924, Roscoe R Spencer y Ralph R Parker exitosamente preparan una vacuna proveniente de garrapatas infectadas, lo que constituyó la primera vacuna efectiva hecha del cuerpo de los vectores artrópodos.¹⁹

Hoffman realiza en 1925 la primera monografía sobre la fiebre manchada en Sinaloa, México.¹⁶ En 1939, se reportaron tres muertes en Gómez Palacio, Durango, por un cuadro sugestivo de tifo, pero en cuyos pacientes no se observó la presencia de piojos.¹⁶

En la era preantibiótica, seroterapia y los metales pesados como arsénico y mercurio fueron administrados con fines terapéuticos de la enfermedad, obteniéndose resultados opuestos. En los primeros días de la era de los antibióticos, la primera quimioterapia efectiva fue la utilización del ácido paraaminobenzoico.²³

Iniciada la década de los años 1940, en varios estados de la República Mexicana se reportan diversos casos de FMMR (*figura 1*). En este mismo año se descubre el cloramfenicol y las tetraciclinas, y se observa una disminución en el porcenta-



Figura 1. Mapa de México que muestra los periodos y la región en que fue detectada la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en el humano.

je de letalidad de esta enfermedad, bajo la primicia de que el tratamiento es efectivo siempre y cuando se inicie de manera temprana.^{16,22,24}

En 1943 se aísla por primera vez el agente etiológico en sangre, en el Fuerte Sinaloa, México. Para 1945, en Sinaloa, Bustamante, Ortiz Mariotte y Varela reconocen a la garrapata común del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) como el vector de esta enfermedad. En ese mismo año, Alfonso Elizondo y colaboradores describieron tanto a la enfermedad como a la garrapata en la Comarca Lagunera y refieren su alta letalidad, la cual era cercana a 70%.^{5,16}

En 1947, *Rickettsia prowazekii* fue aislada en cinco estados de nuestro país, así como en la Ciudad de México. En otros doce estados se aísla la *Rickettsia typhi*.¹

Como se ha mencionado anteriormente, entre los años de 1930 a 1950, casos de FMMR fueron observados en Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Sinaloa y Sonora.

En 1948, la enfermedad fue detectada en la Costa Este de los Estados Unidos, además de que se identifican brotes aislados de la infección en Canadá, México, Brasil, Colombia, así como en otros países del Hemisferio Occidental. Debido a esta amplia distribución, los nombres originales utilizados para referirse a esta enfermedad se basaron en «el lugar de procedencia de la enfermedad». Por ejemplo, en Brasil se le denominó fiebre maculosa brasileña y tifus de São Paulo; en Colombia, fiebre petequial Tobia; y en México como fiebre manchada. En este año, después de la introducción de los antibióticos de amplio espectro, la incidencia de la enfermedad disminuyó en aproximadamente 250 casos por año.¹⁹

La enfermedad presentó un repunte durante la década de los años 70, probablemente como resultado del desarrollo de zonas habitacionales suburbanas, así como por la transformación de tierras de cultivo en áreas recreativas.¹⁹

Durante el año 1992, se detecta una bacteria en las pulgas del gato, la cual fue aceptada como

un nuevo miembro de la familia de las rickettsias y se le denominó *Rickettsia felis*.²⁵

Un estudio realizado en 1993 en pacientes de Jalisco y Yucatán en quienes inicialmente se sospechó dengue por presentar fiebre, los cuales, sin embargo, no desarrollaron anticuerpos contra el virus, mostró que 40% de los casos eran serológicamente positivos a rickettsiosis endémica.²⁶

En 1996, se notifica por primera vez la presencia de anticuerpos contra los antígenos de la rickettsia.²⁴

Para el año 1999, se reporta 5% de prevalencia de anticuerpos contra los antígenos de *Rickettsia akari* en Yucatán.²⁴

En 2004, también en Yucatán, se reporta el caso de una niña de cuatro años, previamente sana, que presentó una enfermedad febril que se acompañaba de rash eritematoso, el cual abarcaba extremidades y tórax, y que se acompañaba de la siguiente sintomatología: cefalea, dolor abdominal, vómito, fatiga, parestesia cutánea, rigidez de extremidades y tórax. Como antecedente de importancia se refiere la adhesión de una garrapata en el lóbulo de su oído izquierdo tres días antes de iniciados los síntomas. A pesar del tratamiento a base de amoxicilina, la paciente muere a los siete días de ocurrida la lesión. Se realiza necropsia, se observa edema y hemorragia en pleura, pulmones, pericardio, endocardio y mucosa gástrica y se demuestran diversas lesiones de vasculitis linfocítica, características de la infección por rickettsia. Estudios de anticuerpos específicos monoclonales y PCR permitieron la primera documentación de FMMR en el Sureste de México.²⁷

Este microorganismo ha ganado recientemente nuevo interés debido a su potencial capacidad para ser utilizado como arma biológica.²⁸

El patógeno

La subdivisión alfa de las proteobacterias contiene un gran número de géneros de patógenos que incluyen plantas, patógenos humanos e insectos

endosimbioses. Sus estilos de vida representan un amplio espectro que contempla parásitos pericelulares de plantas, patógenos humanos intracelulares facultativos, patógenos humanos intracelulares obligados y plantas e insectos simbioses.²⁹

El género *Rickettsia* está constituido por diferentes especies pequeñas (0.2-0.5 μm por 0.3-2.0 μm), pleomórficas (éstas pueden aparecer como cocos, bacilos o cocobacilos) de bacterias Gram negativas y se enmarca dentro de la familia *Rickettsiaceae* (dentro de las que también se incluye a *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*). Las rickettsias han sido divididas en cinco grupos: 1) Grupo de las fiebres papulosas (*R. rickettsii*, *R. conorii* y *R. akari*); 2) Grupo tifo (*R. prowazekii* y *R. typhi*); 3) Tifus cepillo (*R. tsutsugamushi*); 4) Fiebre Q (*Coxiella*); y 5) Neorickettsiosis. Todas las especies se distribuyen mundialmente, y tienen como características en común las siguientes: a) necesidad de ser parásitos intracelulares obligados (crecen estrictamente en células eucarióticas), b) amplia distribución geográfica (algunas especies se mantienen en la naturaleza y son transmitidas a hospederos vertebrados por medio de vectores artrópodos), c) corta viabilidad fuera de los reservorios y vectores que infectan, y d) dificultad para ser cultivadas en el laboratorio en medios líquidos (requieren de la utilización de células huésped vivas, como son modelos animales, huevos embrionados) o bien de cultivos celulares. Presentan ambos genomas: ADN y ARN. El tamaño del genoma es aproximadamente un tercio del tamaño del ADN presente en *E. coli* y es más pequeño que el de las bacterias de forma libre. Este microorganismo puede crecer en ambas partes de la célula; aquéllas del grupo tifo presentan un crecimiento intracitoplasmático, y las pertenecientes al grupo de las fiebres manchadas realizan su crecimiento dentro del núcleo. Este crecimiento se favorece con sulfonamidas y se inhibe con tetraciclinas y cloramfenicol. Su ciclo vital salvaje se mantiene al infectar diferentes hospederos (en general, mamíferos) y vectores

Cuadro I. Clasificación de *R. rickettsii*.

Reino:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Clase:	Alphaproteobacteria
Orden:	Rickettsiales
Familia:	Rickettsia
Especie:	<i>Rickettsia rickettsii</i>

Modificado de: *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 724-732.

(en general garrapatas y pulgas). Su multiplicación es por fisión binaria. La composición de la pared celular y de lipopolisacáridos es similar a la observada en las bacterias Gram negativas. Estos lipopolisacáridos reaccionan cruzadamente con otras rickettsias no pertenecientes al grupo de las fiebres manchadas, y también con otros organismos Gram negativos como son *Proteus* y *Legionella*. En modelos animales, los anticuerpos dirigidos contra estos lipopolisacáridos no protegen contra infecciones subsecuentes. El mayor componente de inmunidad parece estar mediado por los linfocitos T. El ataque se activa por óxido nítrico, el cual es sintetizado en respuesta a la estimulación por interferón- γ y factor de necrosis tumoral α . Histológicamente, esto puede ser demostrado mediante la respuesta del hospedero, la cual involucra primeramente células inflamatorias mononucleares. *R. rickettsii* (Cuadro I) posee dos proteínas de superficie de membrana inmunodominantes externa de aproximadamente 190 kDa (denominada proteína OmpA rickettsial externa) y de 135 kDa (denominada proteína externa OmpB). OmpB es la proteína más abundante. Tanto OmpA y OmpB contienen epítopes especie-específicos, los cuales proveen las bases para la serotipificación de las rickettsias mediante la utilización de ensayos microinmunofluorescentes indirectos. Datos obtenidos del genoma de la rickettsia han permitido entender su mecanismo de patogenicidad y podría ayudar en el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y vacunas. Su antigenicidad puede deberse a ciertos lipopolisa-

cáridos de la pared celular, lo que puede explicar la reacción cruzada entre las rickettsias, fiebres papulosas y Proteus OX2. Con excepción de *R. prowazekii*, el ser humano constituye tan sólo un huésped accidental. Su importancia clínica radica debido a su elevada prevalencia en numerosas áreas geográficas y a su elevada morbilidad.^{5,22-24,28,30-42}

Clasificación

Las rickettsias constituyen un grupo de microorganismos patógenos que son transmitidas al hombre por medio de la picadura de artrópodos hematófagos, tales como garrapatas, pulgas y piojos. La más utilizada es la que las divide en dos grupos: el de las fiebres manchadas (o maculosas) y el de las fiebres tíficas.^{28,43,44}

Las fiebres manchadas constituyen un grupo de zoonosis transmitidas por garrapatas y que son causadas por diversas rickettsias muy relacionadas entre sí (*cuadro II*).

Otras rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas. Esta clasificación se refiere según la zona geográfica en que se presentan y se les han denominado como *R. sibirica*, *R. japonica*, *R. australis*, *Israeli tick typhus Rickettsia*, *R. africae*, *R. slovacica*, *R. canada*, *R. montana*, *R. helvetica*, *R. bellii*.²⁸

Reservorios naturales y modo de transmisión

El reservorio natural de la *R. rickettsii* incluye varios géneros y especies de la familia *Ixodidae*. El patógeno se mantiene a través de muchas generaciones de garrapatas. Sin embargo, *R. rickettsii* también puede encontrarse en animales domésticos como el perro y en una amplia distribución de mamíferos. El papel de estos animales como reservorios de la infección no está completamente entendido. La garrapata del perro americano (*Dermacentor variabilis*) es el vector primario de

Cuadro II. Clasificación y características clinicoepidemiológicas de las especies de rickettsias de mayor interés clínico.

Agente causal	Entidad clínica	Vector	Hospedero	Distribución geográfica	Escara	Exantema
Grupo de fiebres manchadas						
<i>R. conorii</i>	Fiebre botonosa	Garrapata	Perro	Mediterráneo, África, India	Si	Maculopapuloso afectando palmas y plantas
<i>R. felis</i>	Tifus murino	Pulga de gato	Perro, gato y otros mamíferos peridomésticos	América, Sur de Europa (probablemente universal)	No	Tenue maculopapuloso
<i>R. slovacica</i>	TIBOLA	Garrapata	Diferentes mamíferos salvajes y domésticos	Europa América	Si	Eritema local
<i>R. rickettsii</i>	Fiebre de las Rocosas	Garrapata	Roedores y perro	Europa América	No	Maculopapuloso afectando palmas y plantas
<i>R. akari</i>	Viruela rickettsiósica	Ácaro	Ratón	Norteamérica, Ex URSS, África, Asia	Si	Vesicular
Grupo de fiebres tíficas						
<i>R. typhi</i>	Tifus murino	Pulga de rata	Rata	Universal	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas
<i>R. prowazekii</i>	Tifus epidémico	Piojo corporal	Ser humano	África, Sudamérica	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Tifus de los matorrales	Ácaro	Roedores	Sudeste asiático, Oceanía	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas

Tomado y modificado de: Bernabeu WM, Segura PF. Enfermedades producidas por Rickettsia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (3): 163-172.

la *R. rickettsii* en la mayor parte de los Estados Unidos. La garrapata del bosque de las Montañas Rocosas es el mayor vector en la región de las Montañas Rocosas y Canadá. La garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) parece ser el vector primario de la *R. rickettsii* en México. La garrapata cayenne (*Amblyomma cajennense*) es el principal vector de *R. rickettsii* en Centro y Sudamérica. Sin embargo, se sospecha que existen otras especies de garrapatas involucradas en la transmisión de *R. rickettsii*.²²

R. rickettsii es transmitida mediante la picadura de una garrapata infectada que actúa tanto de reservorio como de vector del patógeno. Cuando la garrapata portadora se alimenta de la sangre de un humano, una serie de fenómenos de reactivación ocurren, transformando *R. rickettsii* de un estado durmiente a uno virulento o altamente patógeno. Este proceso requiere un periodo mínimo de ataque de cuatro a seis horas; sin embargo, puede ser tan largo como de 24 horas. También existe la posibilidad de adquirir la infección por contacto con tejidos o fluidos de la garrapata, por inhalación de aerosoles contaminados (reportados solamente en laborato-

rios), o a través de transfusión sanguínea. Particular cuidado se requiere al momento de remover a la garrapata, evitando el contacto con tejidos o fluidos de la misma.²²

Ciclo de vida

El ciclo de la bacteria involucra hospederos vertebrados e invertebrados. *R. rickettsii* se mantiene en garrapatas infectadas mediante transmisión transovarial (rango 30-100%) y transtadial; ésta también puede establecerse en nuevas líneas de garrapatas mediante alimentación de hospederos infectados (figura 2). Los huevos de las garrapatas hembras infectadas con *R. rickettsii* desarrollarán larvas infectadas, las cuales al alimentarse en roedores pequeños los infectarán con las rickettsias presentes en su saliva. Larvas no infectadas desarrolladas a partir de huevos no infectados, las cuales pueden alimentarse en un animal infectado y, dependiendo de la magnitud y duración de la rickettsemia del hospedero infectado, la larva no infectada puede ingerir suficientes *R. rickettsii* en el sustento sanguíneo y es entonces cuando comienza la infección. *R. rickettsii*

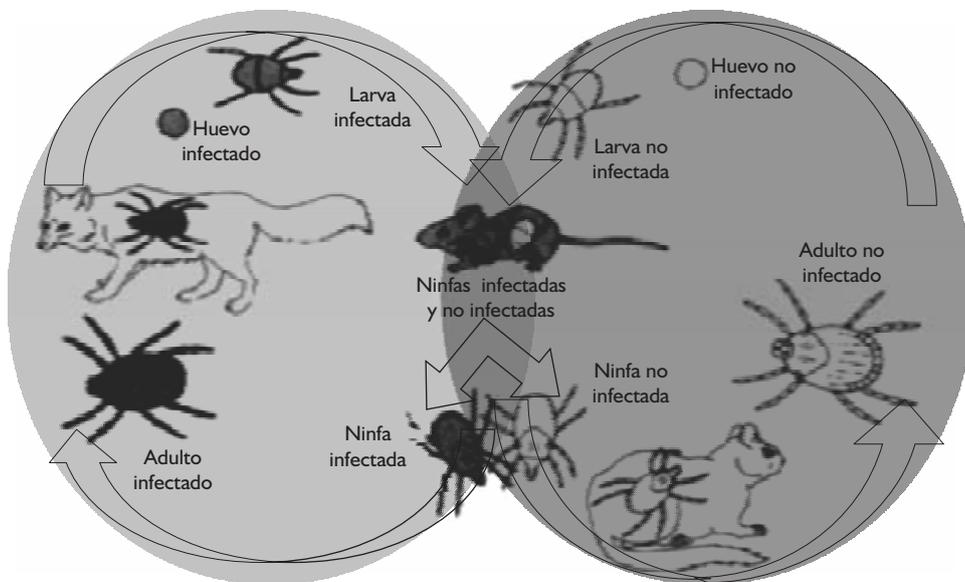


Figura 2. Ciclo de vida de la *Rickettsia rickettsii* en la garrapata y en el mamífero hospedero. Tomado y modificado de: McDade JE, Newhouse VF. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. *Ann Rev Microbiol* 1986; 40: 287-309.

inicialmente infecta células epiteliales del estómago superior de la garrapata, sin dañar aparentemente a la garrapata hospedera, entrando en el torrente circulatorio, y de ahí invade y multiplica en otros tejidos de la garrapata, incluyendo glándulas salivales y ovarios. Cuando ocurre la infección generalizada, todos los tejidos de la garrapata pueden estar infectados con *R. rickettsii*; esto sucede entre los siete a 10 días después de la infección. Estas larvas infectadas mudan a ninfas infectadas, las cuales, al alimentarse, pueden infectar animales de tamaño mediano. Estas ninfas infectadas, mudarán, resultando en garrapatas adultas que pueden infectar animales mayores. Adultos y ninfas no infectadas pueden comenzar a infectarse con *R. rickettsii* cuando éstas se alimentan frecuentemente de animales con ninfas o adultos infectados. Las hembras infectadas cuando depositan sus huevos, pasan *R. rickettsii* de manera transovarialmente a la siguiente generación de garrapatas en el proceso. *R. rickettsii* aparentemente no es transmitida eficazmente a garrapatas hembras por esperma masculino durante su apareamiento.⁴⁵

Se ha demostrado, sin embargo, que la oportunidad para que una garrapata adquiera la infección se limita a un periodo corto de tiempo (tres a cuatro días). El nivel de rickettsemia depende de la capacidad de la bacteria para invadir el epitelio gástrico. Datos disponibles indican que muchos géneros y especies de garrapatas están involucradas en la transmisión de *R. rickettsii*.⁴⁵

Patogenia

El concepto de patogénesis de una enfermedad infecciosa puede definirse, con base en dos componentes esenciales:

1. La secuencia de eventos (transmisión, entrada en un sitio anatómico particular, la vía de dispersión por una determinada ruta anatómica, evasión de la defensa del hospedero y crecimiento de acuerdo a su localización en el cuerpo) y
2. El (los) mecanismo(s) de lesión celular, a tejidos, a órganos, y al hospedero como un todo.⁴⁶

Cuadro III. Secuencia patogénica en las infecciones por rickettsias.

Paso petrogenético	Observaciones
Transmisión	Inoculación por medio de la saliva al momento de alimentarse la garrapata. Deposición en el excremento de piojos o pulgas. Aerosoles.
Entrada	Piel (todas las rickettsias). Membranas mucosas (potencialmente todas las rickettsias). Pulmones (potencialmente todas las rickettsias).
Diseminación	Vasos linfáticos y por vía porta para entrar a los nodos linfáticos regionales. Torrente sanguíneo de todos los órganos.
Célula u órgano blanco	Endotelio > macrófagos > hepatocitos. Diseminación de la infección endotelial por todos los órganos como son cerebro y pulmones, afectando órganos vitales.
Evasión de la defensa del huésped	Escape por medio de fagosoma. Selección por resistencia Interferón- γ . Latencia. Diseminación de célula a célula.

Tomado y modificado de: Rydkina E et al. *Rickettsia rickettsii* infection of cultured human endothelial cells induces hemo-oxygenase 1 expression. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1063: 207-210.

Para las bacterias intracelulares obligadas, la patogénesis (*cuadro III*) es un concepto que involucra múltiples pasos: 1) transmisión, 2) entrada, 3) diseminación inicial desde el punto de entrada hacia otros órganos, 4) contacto con la célula «blanco» (adherencia e invasión), 5) supervivencia en el hospedero (abolición de las defensas del huésped y adaptación al ambiente del hospedero) y 6) extensión del nicho (modulación de la biología del hospedero, multiplicación y supervivencia). Típicamente, la mayoría de las rickettsias patógenas, como *R. rickettsii*, sobreviven en una relación comensal con un insecto vector, los cuales sirven como un reservorio primario. Los humanos son meramente hospederos incidentales, en los cuales el organismo no puede propagarse. Los reservorios de esta zoonosis, de los cuales los humanos típicamente adquieren la infección son perros y ratones salvajes. Por lo general, la picadura es indolora y pasa inadvertida. La enfermedad se transmite durante la alimentación hemática, cuando las secreciones provenientes de las glándulas salivales de la garrapata se ponen en contacto en el interior de los vasos sanguíneos dérmicos. Después de la introducción a través de la piel, los microorganismos alcanzan el torrente sanguíneo a través de los vasos de pequeño calibre y linfáticos. Se ha demostrado que pocos microorganismos vivos son necesarios para ocasionar infección clínica aparente. La diseminación a través del torrente circulatorio se continúa con el ataque al endotelio vascular. Las rickettsias utilizan a las células endoteliales de vasos de pequeño calibre como el «blanco» primario en las infecciones *in vivo*, causando incremento en la permeabilidad capilar (frecuentemente manifestado por edema periférico y pulmonar), así como lesiones febriles en hospederos mamíferos. Este ataque a las células blanco origina la liberación de mediadores intra y extracelulares que concluye con la activación de la cascada de las proteincinasas. La patogenia es muy similar en todas ellas, y consis-

te en una vasculitis de pequeños vasos por infección directa de las células endoteliales, originando un infiltrado linfohistiocitario perivascular. Muchos mecanismos para inducir permeabilidad microvascular han sido propuestos dentro de los que se incluyen: 1) denudación endotelial; 2) efectos directos como resultado de la infección endotelial por rickettsias; y 3) modulación paracrina y autocrina por citocinas, prostaglandinas, así como productos de la cascada de la coagulación y fibrinólisis. Cuando las rickettsias se ponen en contacto con las células endoteliales, inducen su propia fagocitosis, y una vez dentro del citosol, escapan del fagosoma y proliferan por fisión binaria simple, siendo finalmente expulsadas por exocitosis para seguir infectando células contiguas. La infección inicia en la zona de inoculación, y posteriormente se extiende de célula a célula; las rickettsias del grupo de las fiebres papulosas son capaces de polimerizar filamentos de monómeros de actina en el citoplasma celular en uno de sus polos, y mediante la circulación venosa se disemina, produciendo finalmente una pléyade de cientos de focos parchados de vasculitis multisistémica.^{23,28,29,47-49}

Los rangos de mortalidad en la era preantibiótica eran tan elevados como 70 a 80% en algunas áreas, disminuyendo estos rangos actualmente de 2 a 15%. La probabilidad de mortalidad depende de la edad del paciente, tiempo de tratamiento, así como otros factores.⁴⁵

Epidemiología

Las garrapatas presumiblemente evolucionaron en formas parasitarias de ancestros de forma libre hace 250 millones de años (durante las eras Paleozoica tardía o Mesozoica temprana) a la par con el desarrollo de los primeros vertebrados totalmente terrestres: los reptiles. Muchas especies de garrapatas son resistentes al frío y la inanición, viven de dos a cinco años, y poseen un alto potencial reproductivo, así como un amplio rango de hos-

pederos vertebrados. La distribución geográfica de la FMMR está restringida a los países del Hemisferio Occidental. Aunque se trata de una zoonosis universal, la incidencia más alta ocurre en Europa, Estados Unidos, Oeste de Canadá, Occidente y Centro de México, Panamá y Costa Rica, Noroeste de Argentina, Brasil y Colombia. A diferencia de lo que se reporta en los Estados Unidos de Norteamérica, donde anualmente se notifican entre 250 y 1,200 casos nuevos de la enfermedad, en México en los últimos 16 años se ha registrado una incidencia de 55 casos. Las defunciones reportadas en los últimos 25 años son tres. Esta enfermedad es más común entre los cinco y nueve años de edad. Se trata de un padecimiento estacional, que se presenta con más frecuencia en los meses de abril a septiembre.^{5,22,28,45,50-55}

En México, es común la proximidad de los humanos con los animales domésticos, y el hábitat de ambos se encuentra estrechamente relacionado. Por citar un ejemplo, en zonas rurales y suburbanas, ratones y ratas a menudo habitan en patios y casas. La potencial transmisión de muchos vectores de enfermedad, como en el caso de las rickettsiosis, es evidente a través de la exposición a ectoparásitos vectores.⁵⁶

En general, el hombre tiene mayor rango de infección que la mujer, probablemente porque el hombre está más frecuentemente en contacto con el vector que la mujer.²³ La mayor incidencia ha sido observada en niños menores de 10 años (picos en los grupos de 5-9 años) y en adultos entre 40 a 64 años. La incidencia también es mayor en hombres y en raza blanca.²²

Entre 90 y 93% de los casos en los Estados Unidos ocurren en los meses de abril a septiembre, periodo en el cual las garrapatas vectores son más activas. Los casos de FMMR usualmente son encontrados en áreas rurales; sin embargo, algunos casos han sido reportados en áreas urbanas como Nueva York. Residir en áreas boscosas o en áreas con pastizales altos y estar en contacto con perros incrementa el riesgo de adquirir la infección.²²

Cuadro clínico

Incluye un complejo clinicoepidemiológico de enfermedades causadas por especies de rickettsias relacionadas por filogenia genética. Los pacientes que presentan la infección desarrollan diversos rangos de manifestaciones sistémicas, cutáneas, cardíacas, pulmonares, gastrointestinales, renales, neurológicas, oculares y musculoesqueléticas (ver más adelante). Se ha reportado que 72 a 86% de los pacientes son hospitalizados. Al inicio de la enfermedad las manifestaciones clínicas (*cuadro IV*) son poco específicas. El periodo de incubación es de dos a 14 días (media: siete días). La muerte sobreviene en pacientes no tratados o en mayores de 60 años, generalmente en la segunda semana (intervalo de cinco días entre el inicio de la enfermedad y el tratamiento). Pueden existir formas fulminantes en varones afroamericanos, es-

Cuadro IV. Frecuencia de signos y síntomas en pacientes con serología positiva a *Rickettsia* sp.^{5,60}

Signos o síntomas	Frecuencia %
Artralgia	100
Anorexia	100
Mialgias	95
Fiebre	95
Escalofríos	95
Cefalea	79-91
Dolor abdominal	85
Náuseas	60
Ictericia	55
Vómitos	50
Diarrea	40
Tos	35
Hepatomegalia	30
Estupor	21-26
Conjuntivitis	25
Meningismo	18
Ataxia	5-18
Coma	9-10
Muerte	4-8
Disminución auditiva	7
Hematemesis	5

pecialmente con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. El rango de mortalidad en los Estados Unidos es de 5 a 10%.^{22,48}

Manifestaciones sistémicas: Durante los tres primeros días, la tríada clínica clásica de fiebre, cefalea y exantema se observa solamente en 3% de los casos. Las manifestaciones iniciales usualmente consisten de: fiebre, escalofríos, malestar general, anorexia, mialgias y cefalea. Los pacientes describen la cefalea como la más intensa que puedan recordar. Fiebre se observa en 100% de los casos y es mayor a 40 °C. Signos y síntomas, particularmente hallazgos gastrointestinales como son náuseas y vómitos, pueden predominar en las formas tempranas de la enfermedad; también se observa linfadenopatía y esplenomegalia. Existe edema de manera frecuente, la forma periorbital se observa particularmente en niños. Este edema se correlaciona con niveles séricos elevados de albúmina, lo que indica la presencia de enfermedad severa.²³

Manifestaciones cutáneas: Rash es el componente clínico mayor de la FMMR; sin embargo, su presencia no debe ser considerada como *sine qua non* del diagnóstico; 14% de los pacientes manifiestan rash durante el primer día de la infección y solamente 49% lo desarrollarán al tercer día. Generalmente, el exantema es macular al inicio, de 1 a 5 mm de diámetro, evolucionando posteriormente a papular y petequeial o papulovesiculoso. La afectación palmoplantar suele ser tardía. Típicamente, la forma inicial de la lesión comienza con pequeñas máculas eritematosas en las áreas de los tobillos y muñecas, o pueden aparecer en el tórax (10% de los casos) o de manera difusa (10% de los casos); 20% de los pacientes la desarrollarán a partir del día cinco. La mácula es una zona de vasodilatación y eritema, cuyo centro contiene los focos infecciosos de los vasos sanguíneos. Al final de la primera semana, en más de 50% de los casos, la erupción involucra la dermis por edema perivascular y comienza la aparición de lesiones maculopapulosas con petequias

centrales. Estas lesiones pueden aclararse o aparecer como zonas equimóticas o purpúricas, que rara vez producen urticaria o prurito. De 36 a 82% de los pacientes presentarán rash en las palmas y plantas. Ictericia se observa en 8% de los casos y generalmente indican lesión complicada. Otras manifestaciones cutáneas incluyen úlceras mucosas e hiperpigmentación postinflamatoria. El daño continuo de piel y tejido puede resultar en necrosis de la piel y gangrena, requiriendo de amputación en casos severos.²³

Manifestaciones cardíacas: Una minoría de los casos presentan miocarditis; sin embargo, anomalías electrocardiográficas consecuentes con este diagnóstico se observan con gran frecuencia. En estudios ecocardiográficos se observa que la contractibilidad miocárdica se encuentra disminuida; sin embargo, del lado ventricular es normal o bien, la función está moderadamente disminuida. La hipotensión que se observa frecuentemente se debe a hipovolemia.²³

Manifestaciones pulmonares: Los signos y síntomas a este nivel se deben a la permeabilidad vascular de la microcirculación pulmonar. Puede observarse rickettsias en el septo alveolar y en las paredes del endotelio vascular pulmonar. La severidad de los signos y síntomas se relaciona con la severidad de la enfermedad. Se encuentra presente en una tercera parte de los pacientes. La telerradiografía de tórax generalmente es normal, pero en proyecciones subsecuentes se observan, de manera dispersa, infiltrados difusos alveolares o intersticiales. Ocasionalmente se observa aumento de la silueta cardíaca con edema pulmonar.²³

Manifestaciones gastrointestinales: Durante los primeros días de iniciada la infección, los pacientes generalmente desarrollan náusea y vómitos (30 a 60% de los casos), dolor abdominal (16 a 52%) y diarrea (1 a 32%). Hepatomegalia se observa en la necropsia de todos los casos fatales y durante el examen físico en 12 a 25% de los pacientes. Lesiones pancreáticas se pueden observar en casos fatales de FMMR.²³

Manifestaciones renales: En los casos severos puede desarrollarse insuficiencia renal aguda. En infecciones moderadas, puede existir discreta elevación de los niveles séricos de nitrógeno ureico. Menos frecuente, pero más problemático, es el desarrollo ocasional de necrosis aguda tubular, la cual puede ser inducida por hipotensión persistente.²³

Manifestaciones neurológicas: Como se ha mencionado, la cefalea severa es el mayor síntoma temprano. Aproximadamente 40% de los casos, los pacientes pueden desarrollar letargo, fotofobia, meningismo, amnesia, así como conductas bizarras sugestivas de trastornos psiquiátricos. Ocasionalmente, las manifestaciones neurológicas pueden progresar hacia ataxia, neuropatía sensorial, parálisis de nervios craneales, paraparesias, confusión, alucinaciones, delirio, estupor o coma. Se ha reportado que los hallazgos neurológicos preceden al desarrollo de rash. Las características del líquido cefalorraquídeo son normales; sin embargo, puede contener leucocitos en una tercera parte de los casos, en otra tercera parte elevación de los niveles de proteínas y en 8% existe disminución en los niveles de glucosa.²³

Manifestaciones oculares: La presencia de retinitis, vasculitis de la retina, neuropatía óptica o de cualquier otra condición inflamatoria intraocular en pacientes con fiebre o rash, que viven o retornan de lugares endémicos, especialmente durante la primavera o verano, sugiere fuertemente un diagnóstico de rickettsiosis. En estos casos, el examen sistémico de fondo de ojo, complementado con angiografía fluorescente pueden ayudar a establecer el diagnóstico de rickettsiosis mientras se obtiene el resultado de los exámenes serológicos. Conjuntivitis se presenta en 30% de los casos. Las manifestaciones oculares incluyen conjuntivitis (30% de los pacientes), edema del nervio óptico, oclusión arterial, engrosamiento de la vena retinal, hemorragia retinal y desprendimiento de la retina.^{23,49}

Manifestaciones musculoesqueléticas: Son frecuentes las mialgias. En casos severos existe elevación de creatinina. Trombosis y vasculitis se observan mediante examen histopatológico.²³

Desde el punto de vista de laboratorio se presenta anemia y plaquetopenia, la cual es frecuente, sobre todo en aquellos casos graves. Otras alteraciones incluyen: hiponatremia, elevación de deshidrogenasa láctica, creatinofosfoquinasa y transaminasas. En raras ocasiones puede presentarse coagulación intravascular diseminada.^{28,43,57,58}

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por rickettsias se basa empíricamente en el examen físico del paciente y datos epidemiológicos. Sin embargo, el diagnóstico clínico es difícil, debido a que los signos y síntomas iniciales generalmente son inespecíficos, lo que provoca un diagnóstico incorrecto.^{22,60}

La detección e identificación de las rickettsias del grupo de las fiebres papulosas antes del inicio de la década de 1990, mayormente dependía de cultivos y técnicas de reconocimiento de epítopes, tales como pruebas de inmunofluorescencia, aglutinación y de serotipificación con anticuerpos monoclonales. Recientemente, nuevas técnicas han sido desarrolladas como herramientas de diagnóstico útiles, sensibles y rápidas.⁶¹

Las pruebas serológicas tienen un valor diagnóstico limitado. Anticuerpos contra *R. rickettsii* no son detectables hasta siete a 10 días después de la lesión inicial. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de infección y un resultado positivo no necesariamente confirma la presencia de infección. La prueba de Weil-Felix, el ensayo serológico más antiguo en uso, debido a su falta de sensibilidad y especificidad está cayendo en desuso. La prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos es considerada como el estándar de oro de las pruebas serológicas para rickettsias, la cual es altamente sensible, pero no permite distinguir entre infección con *R. rickettsii* de otras ric-

kettsias que conforman el grupo de las fiebres manchadas. Reactividad cruzada de antígenos de rickettsias resulta en respuesta con anticuerpos, los cuales son típicamente agrupados como grupo específicos, pero no necesariamente especie-específicos; por lo tanto, debido a esta actividad cruzada de los anticuerpos, un ensayo serológico que utilice un simple antígeno de rickettsia no es suficiente para determinar su especie. Los ensayos inmunoenzimáticos (EIA) también han sido utilizados debido a su elevada sensibilidad y reproducibilidad. Nuevos métodos serológicos, potencialmente adaptables a laboratorios de rutina, han comenzado a desarrollarse para ciertas infecciones por rickettsias del grupo de las fiebres papulosas. También han sido desarrollados ensayos inmunoenzimáticos, los cuales presentan reacción cruzada entre miembros del mismo grupo de rickettsias.^{22,33,60}

Los anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA) constituyen las pruebas de laboratorio más estandarizadas y más ampliamente utilizadas para el diagnóstico de FMMR. Un resultado positivo igual o mayor a 1:64 puede ser detectado dentro de los siete a 10 días de desarrolladas las lesiones; su índice de sensibilidad es de 94%. Se ha reportado que la aglutinación en látex posee sensibilidad y especificidad para la detección de anticuerpos contra *R. rickettsii*. Adicionalmente, resultados falso-positivos han sido reportados en mujeres embarazadas, posiblemente debido a una baja avididad de anticuerpos a títulos bajos, reacción cruzada con antígenos inducidos por el embarazo o aglutinación eritrocítica no específica.⁶⁰

Como ocurre en otras rickettsias, *R. rickettsii* retiene fucsina básica cuando se tiñe utilizando el método de Giménez o Romanowski. Tinciones inmunohistoquímicas de antígenos de rickettsias fijados con formalina, utilizando tejidos biopsiados embebidos en parafina, pueden ser empleados en estados agudos, particularmente en pacientes con rash. Este tipo de tinciones realizadas en biopsias de piel han reportado especificidad

de 100% y sensibilidad de 70%. Este método se ha utilizado para el diagnóstico de enfermedades en necropsias de tejidos como hígado, bazo, pulmón, corazón, riñones y cerebro.^{22,60,62}

El uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico está limitado debido a su baja sensibilidad para detectar ADN en especímenes sanguíneos. El número de rickettsias circulantes en sangre es bajo, particularmente en ausencia de enfermedad avanzada o infección fulminante. Esta técnica es de mayor utilidad para la detección de *R. rickettsii* en biopsias de piel o en especímenes de tejidos de necropsia.²²

Debido a que *R. rickettsii* está clasificada como un agente de bioseguridad nivel 3, los cultivos en el laboratorio de rutina, no son utilizados para fines diagnósticos.^{22,63}

Hallazgos de laboratorio como son: anemia, trombocitopenia, incrementos en los niveles de bilirrubina, aminotransferasas, creatinina e hiponatremia están limitados por ser inespecíficos.²²

Comentarios y conclusiones

En los ciclos naturales de transmisión, la interacción vector-patógeno es de importancia central con respecto a los ciclos epizooticos silvestres y enzoóticos (vector-patógeno-animal no humano), así como también ciclos zoonóticos que involucran humanos como hospederos incidentales (vector-patógeno-animal humano). Enfermedades infecciosas causadas por patógenos transmitidas por garrapatas y otros vectores son una causa importante de morbimortalidad tanto en humanos como en perros a lo largo de Norteamérica. Las rickettsiosis constituyen un grupo de enfermedades infecciosas agudas emergentes más severas y dramáticas alrededor del mundo. Rickettsiosis fueron identificadas mediante investigaciones científicas en México durante la primera mitad del siglo XX, incluyendo tifus epidémico, FMMR y tifus murino. *Rickettsia rickettsii* es el agente etiológico de la FMMR, es la rickettsia más patógena

para humanos y algunos animales. La FMMR es la más frecuente y severa de la rickettsiosis reportada en México. Como se ha mencionado, las erupciones de la FMMR es transmitida por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, particularmente en la parte Norte de la República Mexicana, en donde durante la década de 1940 se le asoció con altos rangos de mortalidad. En el caso de Yucatán, han sido identificados diversos casos de rickettsiosis causadas por *R. felis* y *R. rickettsii*, algunas de fatales consecuencias, pero no se han observado infecciones con *R. typhi*. Investigaciones que se han realizado en pacientes de los estados de Yucatán y Jalisco con lesiones similares a las producidas en los casos de dengue, y quienes no se encontraban infectados con el virus, revelaron que una gran proporción de ellos presentaban evidencia serológica (IgM \geq 128) de infección aguda o reciente de FMMR por rickettsiosis.^{20,31,54,56,64-74}

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 032-SSA2-2002, la ruta diagnóstica es la siguiente:

1. Cuadro clínico y antecedentes de residencia o procedencia de áreas endémicas con transmisión de la enfermedad.
2. Como primera intención, como prueba de tamizaje debe utilizarse la aglutinación con Proteus OX-19 ó Weil-Felix. Se considera positiva a títulos \geq 1:320; y de 1:160 en aquellos casos con cuadro clínico característico y con antecedentes epidemiológicos.
3. Detección de anticuerpos IgG o IgM por microaglutinación, fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta o anticuerpos inmunofluorescentes.
4. La confirmación del diagnóstico por laboratorio se basa en:
 - A. Identificación de las bacterias en frotis de sangre teñidos con alguna de las siguientes técnicas: Giemsa, Macchiavello, Ruiz Castañeda o Giménez.
 - B. Serología IgG tomando dos muestras pareadas, una en la etapa aguda y la otra con

dos semanas de diferencia. Un incremento de cuatro veces o más en los títulos confirma el diagnóstico. Las pruebas de anticuerpos IgM se tornan positivos al sexto día después de iniciado el cuadro.

- C. Aislamiento de rickettsias mediante cultivo, a partir de muestras provenientes de reservorios humanos y vectores.⁷⁵

De acuerdo a Dumler y Walker, «aunque el agente causal está todavía renuente para revelar su secreto y los mecanismos de virulencia todavía no han sido identificados, la infección es esporádica, pero persistente».⁷⁶

Referencias

1. Zavala VJE, Jie YX, Walker DH. Unrecognized spotted fever group Rickettsiosis masquerading as dengue fever in Mexico. *Am J Trop Med* 1996; 55 (2): 157-159.
2. Lamas C, Favacho A, Rozental T, Bóia MN, Kirsten AH, Guterres A, Barreira JS, de Lemos ER. Characterization of Rickettsia rickettsii in a case of fatal Brazilian Spotted Fever in the City of Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008; 12 (2): 149-151.
3. Rydkina E, Sahni A, Baggs RB, Silverman DJ, Sahni S. K. Infection of human endothelial cells with spotted fever group rickettsiae stimulates cyclooxygenase 2 expression and release of vasoactive prostaglandins. *Infect Immun* 2006; 74 (9): 5067-5074.
4. Horta MC, Labruna MB, Sangioni LA, Vianna MCB, Gennari SM, Galvao MAM, Mafra CL, Vidotto O, Schumaker TTS, Walker DH. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group *Rickettsia*. *Am J Trop Med. Hyg* 2004; 71 (1): 93-97.
5. Ramal AC, Díaz DE, López TJ. Rickettsiosis, enfermedad emergente en Loreto, evidencia serológica de 20 casos. *Rev Peru Med Exp Sal Pub* 2007; 24 (1): 99-100.
6. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LER, Jacobs RF. Clinical and laboratory features, Hospital course, and outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in children. *J Pediatr* 2007; 150: 180-184.
7. Demma LJ, Traeger DMS, Nicholson WL, Paddock CD, Blau DM, Ereemeeva ME, Dasch GA, Levin ML, Singleton J, Zaki SR, Cheek JE, Swerdlow DL, McQuiston JH. Rocky Mountain Spotted Fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005; 353: 587-594.
8. Wikswo ME, Hu R, Dasch GA, Krueger L, Arugay A, Jones K, Hess B, Bennett S, Kramer V, Ereemeeva ME. Detection and identification of spotted fever group *Rickettsiae* in *Dermacentor* Species from Southern California. *J Med Entomol* 2008; 45 (3): 509-516.
9. Karpathy SE, Dasch GA, Ereemeeva ME. Molecular typing of isolates of *Rickettsia rickettsii* by use of DNA sequencing of variable intergenic regions. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (8): 2545-2553.

10. Freitas LHT, Faccini JLH, Labruna MB. Experimental infection of the rabbit tick, *Haemaphysalis leporispalustris*, with the bacterium *Rickettsia rickettsii*, and comparative biology of infected and uninfected tick lineages. *Exp Appl Acarol* 2009; 47: 321-345.
11. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: Evidence for superiority of Tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001; 184: 1437-1444.
12. Dierberg KL, Dumler JS. Lymph node hemophagocytosis in rickettsial diseases: a pathogenetic role for CD8 T lymphocytes in human monocytic ehrlichiosis (HME)? *BMC Infect Dis* 2006; 6: 121-127.
13. Comer JA, Paddock CD, Childs JE. Urban zoonoses caused by *Bartineella*, *Coxiella*, *Ehrlichia*, and *Rickettsia* species. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001; 1:91-118.
14. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: Evidence for superiority of Tetracyclines for Therapy. *J Infect Dis* 2001; 184: 1437-1444.
15. Paddock CD, Brenner O, Vaid C, Boyd DB, Berg JM, Joseph RJ, Zaki SR, Childs JE. Short report: Concurrent Rocky Mountain Spotted Fever in a dog and its owner. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66 (2): 197-199.
16. de Lara HJ, Cárdenas BR. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Enferm Infecc Pediatr* 2008; 22 (85): 4-9.
17. Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, Bitam I, Fournier P E, Sotto A, Labauge P, Raoult D. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe Rickettsiosis. *Ticks, Weather and Rickettsiosis* 2008; 2 (11): 1-8.
18. Barandika JF, Hurtado A, García-Esteban C, Gil H, Escudero R, Barral M, Jado I, Juste RA, Anda P, García PAL. Tick bone zoonotic bacteria in wild and domestic small mammals in northern Spain. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73 (19): 6166-6171.
19. Quintal D. Historical aspects of the rickettsiosis. *Clin Dermatol* 1996; 14:237-242.
20. Blanco JR, Oteo JA. Rickettsiosis in Europe. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 26-33.
21. Martínez MMA, Padilla ZG, Solís GLP, Guevara TM. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Informe de dos casos. *Gac Med Mex* 2005; 141 (4): 309-312.
22. Dantas TF. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 724-732.
23. Silber JL. Rocky Mountain spotted fever. *Clin Dermatol* 1996; 14: 245-258.
24. Zavala VJE, Zavala CJE, Vado SI, Ruiz SJA, Moron CG, Bouyer DH, Walker DH. Identification of *Ctenocephalides felis* fleas as a host of *Rickettsia felis*, the agent of a spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002; 2 (2): 69-75.
25. Zavala CJ, Zavala VJ, Walker D, Perez OJ, Peniche LG. Severe human infection with *Rickettsia felis* associated with hepatitis in Yucatan, Mexico. *Int J Med Microbiol* 2009; 03: 002.
26. Zavala VJE, Ruiz-Sosa J, Vado-Solis I, Billings AN, Walker DH. Serologic study of the prevalence of Rickettsiosis in Yucatan: Evidence for a prevalent spotted fever group Rickettsiosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61 (3): 405-408.
27. Zavala CJE, Zavala VJE, Walker DH, Ruiz AEE, Laviada MH, Olano JP, Ruiz SJA, Small MA, Dzúl RKR. Fatal human infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (4): 672-674.
28. Bernabeu WM, Segura PF. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (3): 163-172.
29. Olano JP. Rickettsial infections. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1063: 187-196.
30. Heymann WR. Rickettsial microbiology. *Clin Dermatol* 1996; 14: 243-244.
31. Zavala VJE, Ruiz SJA, Sánchez ERA, Becerra CG, Walker DH. *Rickettsia felis* rickettsiosis in Yucatan. *Lancet* 2000; 356: 1079-1080.
32. Oliveira KA, Oliveira LS, Dias CCA, Silva A, Almeida MR, Almada G, Bouyer DH, Galvao MAM, Mafra CL. Molecular identification of *Rickettsia felis* in ticks and fleas from an endemic areas for Brazilian Spotted Fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103 (2): 191-194.
33. Saito TB, Cunha Filho NA, Pacheco RC, Ferreira F, Pappen FG, Farias NAR, Larsson CE, Labruna MB. Canine infection by Rickettsiae and Ehrlichiae in Southern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79 (1): 102-108.
34. Pinna A. Ocular manifestations of Rickettsiosis: 1. Mediterranean spotted fever: Laboratory analysis and case reports. *Int J Med Sci* 2009; 6 (3): 126-127.
35. Barreto VMC, Horta MC, Sangioni LA, Cortez A, Martins SR, Mafra CL, Moreira GMA, Bahia LM, Gennari SM. Rickettsial Spotted Fever in Capoeirão Village, Itabira, Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2008; 50 (5): 297-301.
36. Horta MC, Labruna MB, Pinter A, Linardi PM, Schumaker TT. *S. Rickettsia* infection in five areas of the state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2007; 102 (7): 793-801.
37. Carmichael JR, Fuerst PA. Molecular detection of *Rickettsia bellii*, *Rickettsia montanensis*, and *Rickettsia rickettsii* in a *Dermacentor variabilis* Tick from nature. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2009; 5: 201-217.
38. Labruna MB, Horta MC, Aguiar DM, Cavalcante GT, Pinter A, Gennari SM, Camargo LMA. Prevalence of *Rickettsia* infection in dogs from the urban and rural areas of Monte Negro Municipality, Western Amazon, Brasil. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2007; 7 (2): 249-255.
39. Min KC, Hua YY, Hyeon YD, Jin LM, Rim CM, Desai AR, Shringi S, Klein TA, Chul KH, Won SJ, Ju BL, Tae CS, O'Guinn ML, Lee JS, Yong LI, Ho PJ, Foley J, Seok CJ. Tick-borne Rickettsial pathogens in Ticks and small mammals in Korea. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72 (9): 5766-5776.
40. Van Kirk LS, Hayes SF, Heinzen RA. Ultrastructure of *Rickettsia rickettsii* actin tails and localization of cytoskeletal proteins. *Infect Immun* 2000; 68 (8): 4706-4713.
41. Patrolá P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne Rickettsiosis around the World: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (4): 719-756.
42. Rudakov NV, Shpynov SN, Samolenko IE, Tankibaev MA. Ecology and epidemiology of Spotted Fever Group Rickettsiae and new data from their study in Russia and Kazakhstan. *Ann NY Acad. Sci* 2003; 990: 12-24.
43. Seijo A, Picollo M, Nicholson W, Paddock C. Fiebre manchada por Rickettsias en el Delta del Paraná. Una enfermedad emergente. *Medicina* 2007; 67 (6/2):723-726.
44. Cardoso LD, Freitas RN, Mafra CL, Boas NCV, Bacellar FFC, Labruna MB, Gennari SM, Walker DH, Moreira GMA. Characterization of *Rickettsia* spp. Circulating in a silent periurban focus for Brazilian spotted fever in Caratinga, Minas Gerais, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22 (3): 495-501.
45. McDade JE, Newhouse VF. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. *Ann Rev Microbiol* 1986; 40:287-309.

46. Rydkina E, Sahni A, Silverman DJ, Sahni SK. *Rickettsia rickettsii* infection of cultured human endothelial cells induces hemo-oxigenase 1 expression. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1063: 207-210.
47. Rydkina E, Silverman DJ, Sahni SK. Similarities and differences in host cell signaling following infection with different *Rickettsia* species. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1063: 203-206.
48. Piranda EM, Faccini JLH, Pinter A, Saito TB, Pacheco RC, Hagiwara MK, Labruna MB. Experimental infection of dogs with a Brazilian strains of *Rickettsia rickettsii*: Clinical and laboratory findings. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103 (7): 696-701.
49. El Matri L. Ocular manifestations of Rickettsiosis: 2. Retinal involvement and treatment. *Int J Med Sci* 2009; 6 (3): 128.
50. Guedes E, Leite RC, Prata MCA, Pacheco RC, Walker DH, Labruna MB. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100 (8): 841-845.
51. Paddock CD, Fernandez S, Echenique GA, Summer JW, Reeves WK, Zaki SR, Remondégui CE. Rocky Mountain Spotted Fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 (4): 687-692.
52. Hidalgo M, Vesga JF, Lizarazo D, Valbuena G. Short report: a survey of antibodies against *Rickettsia rickettsii* and *Ehrlichia chaffeensis* in domestic animals from a rural area of Colombia. *Am J Trop Med* 2009; 80 (6): 1029-1030.
53. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RSB, Silva LJ. Brazilian spotted fever: A case series from an endemic area in Southeastern Brazil. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 170-172.
54. Medina SA, Bouyer DH, Alcantara RV, Mafra C, Zavala CJ, Whitworth T, Popov VL, Fernández SI, Walker DH. Detection of a Typhus group *Rickettsia* in *Amblyomma* ticks in the state of Nuevo Leon, Mexico. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1063: 327-332.
55. Moraes FJ, Pinter A, Pacheco RC, Gutmann TB, Barbosa SO, Gonzalez MARM, Murano MAM, Cecilio SR, Labruna MB. New epidemiological data on Brazilian Spotted Fever in an endemic area of the State of São Paulo, Brazil. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2009; 9 (1): 73-78.
56. Zavala CJ, Zavala VJE, Sulú UJE. Murine Typhus in Child, Yucatan, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2009; 15 (6): 972-974.
57. Hsin CL, Wen CK, Hsin LL, Hour YC. Clinical manifestations and complications of Rickettsiosis in Southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 385-392.
58. Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrillo P, Hernandez J, Parra E, Keng C, Small M, Olano J. P, Bouyer D, Castañeda E, Walker D, Valbuena G. Rocky Mountain Spotted Fever, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 (7): 1058-1060.
59. *Rickettsia rickettsii* infection causes apoptotic death of cultured cerebellar granule neurons. *J Med Microbiol* 2007; 56: 138-141.
60. Kostman JR. Laboratory diagnosis of Rickettsial Disease. *Clin Dermatol* 1996; 14: 301-306.
61. Chun CW, Zha L, de Vlas SJ, Hai WB, Yang H, Richardus JH, Habbema JDF. Molecular detection of spotted fever group *Rickettsia* in *Dermacentor silvarum* from a forest area of Northeastern China. *J Med Entomol* 2008; 45 (4): 741-744.
62. Dobler G, Wölfel R. Typhus and other Rickettsiosis. Emerging infections in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (20): 348-354.
63. Walker DH. *Rickettsia rickettsii*: As virulent as ever. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66 (5): 448-449.
64. Zavala VJ, Laviada MH, Zavala CJ, Pérez OC, Becerra CG, Ruiz SIA, Bouyer DH, Walker DH. *Rickettsia felis*, the agent of an emerging infectious disease: Report of a new case in Mexico. *Arch Med Res* 2006; 37:419-422.
65. Gary AT, Webb JA, Hegarty BC, Breitschwerdt EB. The low seroprevalence of tick-transmitted agents of disease in dogs from southern Ontario and Quebec. *Can Vet J* 2006; 47: 1194-1200.
66. Goncalves da Costa PS, Brigatte ME, Bartolomeu Greco D. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quinatana*, and *Ehrlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100 (8): 853-859.
67. Houyhamdi L, Raoult D. Experimentally infected human body lice (*Pediculus Humanus humanus*) as vector of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* in a rabbit model. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74 (4): 52-525.
68. Ceraul SM, Dreher Lesnick SM, Gillespie JJ, Rahman MS, Azad AF. New tick defensin isoform and antimicrobial gene expression in response to *Rickettsia montanensis* challenge. *Infect Immun* 2007; 75 (4): 1973-1983.
69. Demma LJ, Traeger M, Blau D, Gordon R, Johnson B, Dickson J, Ethelbah R, Piontkowski S, Levy C, Nicholson WL, Duncan C, Heath K, Cheek J, Swerdlow DL, McQuiston JH. Serologic evidence for exposure to *Rickettsia rickettsii* in Eastern Arizona and recent emergence of Rocky Mountain Spotted fever in this region. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2006; 6: 423-429.
70. Rydkina E, Sahni A, Baggs RB, Silverman DJ, Sahni SK. Infection of Human endothelial cells with Spotted Fever Group *Rickettsiae* Stimulates Cyclooxygenase 2 expression and release of vasoactive prostaglandins. *Infect Immun* 2006; 74 (9): 5067-5074.
71. Zavala CJ, Zavala VJE, García MR, Arias LJ, Dzul RKR. A dog naturally infected with *Rickettsia akari* in Yucatan, Mexico. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2009; 9 (3): 345-347
72. Labruna MB, Kamakura O, Moraes FJ, Horta MC, Pacheco RC. Rocky Mountain Spotted Fever in Dogs, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2009; 15 (3): 458-459.
73. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by *Rickettsia*. *Ann NY Acad Sci* 2003;990: 1-11.
74. Ellison DW, Clark TR, Studevant DE, Virtaneva K, Hackstadt T. Limited transcriptional responses of *Rickettsia rickettsii* exposed to environmental stimuli. *Plosone* 2009; 4 (5): 1-11.
75. Norma Oficial Mexicana 032-SSA2-2002 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.
76. Lara H, Cortés X, Taylor L. Molecular characterization of *Rickettsia rickettsii* isolated from human clinical sample and from the rabbit tick *Haemaphysalis leporispalustris* collected at different geographic zones in Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79 (6): 899-902.