



Revista de la Universidad Industrial de
Santander. Salud

ISSN: 0121-0807

saluduis@uis.edu.co

Universidad Industrial de Santander
Colombia

Álvarez-Hernández, Gerardo; Candia-Plata, Maria del Carmen; Bolado-Martínez, Enrique;
Delgado-de la Mora, Jesús; Soto-Guzmán, Adriana; López-Soto, Luis Fernando
Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud
pública

Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, vol. 47, núm. 3, septiembre-
diciembre, 2015, pp. 243-259

Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343842287001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública

Rickettsia rickettsii spotted fever in the Americas: a growing public health problem

Gerardo Álvarez-Hernández¹, Maria del Carmen Candia-Plata¹, Enrique Bolado-Martínez¹,
Jesús Delgado-de la Mora¹, Adriana Soto-Guzmán¹, Luis Fernando López-Soto¹

Forma de citar: Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MC, Bolado-Martínez E, Delgado-de la Mora J, Soto-Guzmán A, López-Soto LF. Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública. Rev Univ Ind Santander Salud. 2015; 47(3): 243-259. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v47n3-2015001>



RESUMEN

El comportamiento epidemiológico de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* constituye un desafío para los sistemas de salud del continente americano. Es un padecimiento de relevancia médica por la letalidad que provoca si no es diagnosticado ni tratado oportunamente. Aunque cualquier persona es susceptible a la infección, algunos grupos poblacionales son más vulnerables debido a un mayor contacto con la garrapata transmisora, entre ellos los niños, quienes tienen mayor morbilidad por lo que se asocian con resultados fatales. En su origen participa una multitud de factores biológicos, ecológicos y sociales, interrelacionados complejamente, y cuyo abordaje requiere de intervenciones integradas y multidisciplinarias. La incidencia de la enfermedad puede continuar aumentando en la región, de modo que su ocurrencia actual constituye un llamado urgente para la acción regional. Acciones preventivas que disminuyan el contacto con garrapatas e incrementen la sospecha temprana de la enfermedad, son prioritarias en la agenda de salud de varias naciones de las Américas.

Palabras clave: Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, Enfermedades por picaduras de Garrapatas, América Central, América del Sur.

1. Universidad de Sonora. Hermosillo, México.

Correspondencia: Gerardo Álvarez-Hernández. Dirección: Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora. Blvd. Luis D. Colosio SN, col. Centro, C.P. 83000, Hermosillo, Sonora, México. Correo electrónico: galvarez@guayacan.uson.mx. Teléfono: (662) 2592121.

ABSTRACT

Rocky mountain spotted fever is a public health problem in America. The disease remains as a challenge for Health Systems at regional level. It is an illness of medical relevance due to its high case-fatality rate when it is not diagnosed and treated early. Although anyone is susceptible to infection, some groups are more vulnerable due to increased exposure to ticks, including children who have higher morbidity and fatal outcomes. A myriad of biological, ecological and social factors, complexly interrelated, are associated with its epidemiological pattern, which requires integrated and multidisciplinary interventions at different levels. The incidence of the disease may continue to increase in the region and its actual occurrence required an urgent call for regional action. Preventive actions that reduce contact with ticks and increase early disease suspicion should be priorities in the health agenda of various nations in America.

Keywords: Rocky mountain spotted fever, Tick-borne diseases, Central America, South America

INTRODUCCIÓN

La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR)¹, es un problema emergente de salud pública en varios países del continente americano, con casos reportados desde Canadá hasta Argentina¹⁻³. El padecimiento cobra adicional relevancia debido a la elevada letalidad que presenta cuando no es diagnosticado ni tratado con oportunidad⁴. Como es bien sabido, la FMRR es producida por el cocobacilo polimorfo *Rickettsia rickettsii*, cuyo ciclo de vida involucra un artrópodo vector y un huésped vertebrado⁵.

La bacteria es transmitida al ser humano por la mordedura de garrapatas infectadas de la familia *ixodidae* que actúan como su reservorio. Varias especies de garrapatas pueden transmitir a *R. rickettsii* pero los principales incluyen a *Dermacentor andersonii*, *Dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma aureolatum*, con variaciones regionales a lo largo del continente^{1,2,6}. Los hospederos más comunes de *R. rickettsii* son animales vertebrados de mediano a gran tamaño, especialmente mamíferos silvestres (v.gr. venados, ciervos, liebres) y domésticos (v.gr. bovinos, equinos, perros, gatos), pero también pueden ser roedores (v.gr. capibaras, zarigüeyas) e incluso aves^{6,7}.

Aunque la FMRR es una enfermedad prevenible y tratable, continúa como la más letal de las infecciones del grupo de las fiebres manchadas. Si bien puede afectar

a cualquier persona, los niños menores de 10 años de edad presentan usualmente las tasas de incidencia más elevadas^{8,9} y pueden tener el mayor riesgo de resultados fatales en regiones donde el padecimiento es endémico^{10,11} y en el caso particular de algunas regiones, si viven en condiciones de rezago social¹²⁻¹⁴. Dicha mortalidad ha sido asociada fundamentalmente a dos factores: (a) falta de sospecha diagnóstica; y (b) retraso en el inicio del tratamiento específico con doxiciclina, el antibiótico de elección^{4,15,16}.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* forma parte del llamado grupo de fiebres manchadas de origen rickettsial (**Tabla 1**), de amplia distribución mundial, con características de distribución geográfica y comportamiento clínico distintivo, pero que en general comparten similar mecanismo fisiopatológico. La FMRR limita su incidencia a países del continente americano, con casos reportados en Norte, Centro y Sudamérica. Los primeros enfermos fueron documentados en Estados Unidos de América (EUA) a finales del siglo XIX en la mayor cordillera del Oeste de ese país: las Montañas Rocosas, de donde tomó su nombre. Desde su identificación, fue considerada como una amenaza para quien la padecía y el exantema petequial típico de las formas graves dio origen a la etiqueta de “fiebre manchada” o “sarampión negro”¹. A pesar de que existen pacientes en los que no hay exantema y los casos de FMRR se presentan a lo largo del continente, la búsqueda de ambas características (la relación con un lugar geográfico específico y la presencia de exantema) en los pacientes, probablemente ha contribuido para que el diagnóstico presuntivo de FMRR sea difícil incluso en regiones endémicas provocando el subregistro de su incidencia¹⁷.

1 En el resto del manuscrito nos referiremos a Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (CIE 10ma Rev. A77.0) para estandarizar las diversas denominaciones regionales que recibe como Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, Fiebre Manchada de Brasil, Fiebre Manchada de Sao Paulo, Fiebre Manchada de Tobia, Fiebre Manchada del Choix, entre varias otras.

Tabla 1. Distribución del grupo de fiebres manchadas de origen rickettsial

Distribución geográfica	Enfermedad	Organismo	Vector principal
América	Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Rickettsia felis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Amblyomma cajennense</i>
	Exantema rickettsial	<i>Rickettsia akari</i> <i>Rickettsia parkeri</i> <i>Rickettsia massilae</i> <i>Rickettsia amblyommii</i>	<i>Lyponyssonidae sanguineus</i> <i>Amblyomma maculatum</i>
Asia	Tifo del Norte de Asia	<i>Rickettsia sibirica</i>	<i>Dermacentor</i> ; <i>Haemaphysalism</i> <i>Hyalomma</i>
	Fiebre Manchada Oriental (Japonesa)	<i>Rickettsia japonica</i>	<i>Dermacentor</i> ; <i>Haemaphysalism</i>
África y Europa	Fiebre botonosa	<i>Rickettsia conorii</i>	<i>Rhipicephalus</i> , <i>Haemophysalis</i>
Australia	Tifo de Queensland	<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i>

La FMRR es endémica en varios países del continente americano, la mayor incidencia registrada del padecimiento corresponde a tres países: EUA, Brasil y México, pero existen reportes aislados en otras naciones del continente. No hay precisión en las cifras pues se reconoce que diversos factores relacionados con los procedimientos de registro epidemiológico han contribuido a la subestimación de la morbilidad y mortalidad real de la enfermedad^{18,19}. No obstante esto, en EUA durante la última década, la incidencia de FMRR se triplicó, al pasar de dos a seis casos por millón de habitantes, en tanto la letalidad declinó considerablemente tras la introducción de la doxiciclina como tratamiento electivo y de ubicarse en casi 30% en la década de 1940, disminuyó hasta 0.5% en la población general durante el año 2010²⁰. Es importante sin embargo, resaltar que en algunas regiones y poblaciones indígenas de ese país, la incidencia es mucho mayor. Por ejemplo, se ha reportado que en indios americanos ocurren 94.6 casos por millón de habitantes, con un incremento significativo de la tendencia a partir del año 2000^{21,22}.

Menos claro es el comportamiento en Brasil de la FMRR, aunque si se reconoce que es la enfermedad rickettsial más frecuente en dicho país, principalmente en Sao Paulo, Minas Gerais y Rio de Janeiro. Diversas investigaciones en ese país han reportado series de casos de variada amplitud geográfica y extensión temporal, pero no es fácil identificar una incidencia poblacional, aunque seroencuestas regionales confirman la endemicidad del padecimiento²³. Del Fiol²⁴ señaló que durante el período 1997-2009 hubo 808 casos notificados en todo Brasil, la mayor proporción (45.2%) en habitantes de Sao Paulo, seguido por el estado de Minas Gerais que concentró al 22.9% de la incidencia; en ese reporte se apuntó que la letalidad del período

osciló entre 20 y 30%, lo que coincide con un estudio de Angerami²⁵, pero es un poco menor a la letalidad documentada por Amancio en una serie de 132 casos²⁶, en la que se apreció que fue de 40.2%. En otra serie de 202 casos, sesenta (29.7%) correspondieron a sujetos menores de 18 años de edad; en el total de la serie, la letalidad fue de 28.4%²⁷.

Por otra parte, en México la FMRR cuenta con registros históricos que datan de la década de 1940²⁸. Por razones desconocidas, no se registraron casos por un largo período de tiempo, hasta que a comienzos de la década del 2000 reemergió en varios estados del país, con una incidencia anual que fluctúa entre 4.0 y 12.6/100,000 habitantes en estados como Sonora²⁹, Coahuila³⁰, Yucatán³¹ y Baja California³². La FMRR en México es un padecimiento de notificación obligatoria para el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y durante el período 2007-2014 se reportaron 3978 casos de la enfermedad, con una letalidad de 2.9% (SSA, 2014)³³, aunque reportes de investigación en población pediátrica han documentado tasas de letalidad que oscilan entre 20% y 32%^{14,34}.

Las discrepancias en las cifras de morbilidad y mortalidad que se observan en los tres países con mayor incidencia de FMRR ejemplifican la dificultad de su registro. Esto es importante para Latinoamérica porque aunque existen recientes reportes acerca de su presencia en Colombia³⁵, Argentina³⁶, Perú³⁷, Panamá^{38,39} y Costa Rica⁴⁰, la mayoría de estos fueron casos fatales agrupados en pequeños conglomerados, pero no hay datos sobre la incidencia de la enfermedad a nivel poblacional, por lo que su ocurrencia puede ser mayor que la registrada en los sistemas de vigilancia epidemiológica, especialmente porque en algunas regiones son también endémicas otras enfermedades

febriles exantemáticas que semejan las manifestaciones clínicas de la FMRR, como el dengue, leptospirosis y malaria, lo que puede dificultar aún más la identificación de casos.

No obstante las dificultades para el registro de la FMRR, en general se ha observado un incremento de su carga de morbilidad y mortalidad, que es consecuencia de una compleja interacción de factores biológicos, ambientales y sociales. Es probable que también el mayor nivel de conciencia de los médicos para sospechar la enfermedad, aunado a la mejoría en los procedimientos para su diagnóstico y notificación, e incluso la apertura política para reconocer los casos clínicos han contribuido al repunte observado en diversas regiones¹⁰. Además, debe considerarse el papel de diversas actividades humanas que han beneficiado el contacto con garrapatas transmisoras, por ejemplo: aumento de prácticas recreativas al aire libre como el campismo y el excursionismo^{4,25}; la acelerada urbanización que favorece el asentamiento de vecindarios humanos en suburbios o espacios previamente silvestres⁴¹; y prácticas culturales o incluso sociopolíticas, que han aumentado la convivencia estrecha con huéspedes competentes de las garrapatas, como los perros, hospederos comunes de *Rh. sanguineus*^{42,43} o con animales silvestres como las capibaras y zarigüeyas, hospederos de *A. cajennense*⁴⁴.

En adición, cambios ecológicos o climáticos, como el calentamiento global, han modificado los comportamientos de alimentación y reproducción de las garrapatas, lo que por un lado ha incrementado los ataques a humanos⁴⁵ y por otro, ha promovido una mayor densidad vectorial tanto en áreas endémicas como en otras en las que previamente no se había documentado su presencia^{42,46,47}. De relevancia es también el hecho de que la emergencia de brotes epidémicos en ciertas regiones del continente americano está relacionado con condiciones de rezago social como la pobreza, deterioro ambiental y limitada educación, lo que por un lado, expone a un mayor riesgo de exposición y resultados fatales a poblaciones vulnerables como los indígenas^{21,22}, y niños que viven y juegan en ambientes con intensa infestación ambiental de garrapatas¹² o que tienen dificultades de acceso a la atención médica oportuna³⁴; por el otro lado, ese rezago social tiene un efecto negativo en la forma en que la población percibe el riesgo de la exposición a la garrapata, su manera de convivir con perros ectoparasitados o realizar actividades en sitios con elevada infestación de garrapatas, así como el sentido que otorga a las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad, todo esto contribuyendo al retraso de solicitud de atención médica y profundizando la vulnerabilidad

de ciertos grupos¹³. Por lo descrito, es conveniente que se impulsen intervenciones e investigaciones multidisciplinarias que integren la compleja interacción de numerosos factores y promuevan una modificación positiva de la percepción del riesgo (Figura 1).



Figura 1. Modelo conceptual del riesgo de fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DEL VECTOR Y EL AGENTE ETIOLÓGICO

El vector

Diversas especies de garrapatas de la familia *Ixodidae* (garrapatas de cuerpo duro) actúan como reservorios naturales de *R. rickettsii*. Las de mayor interés son: *Dermacentor andersonii* y *Dermacentor variabilis*, que son los principales artrópodos implicados en EUA; *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma aureolatum*, los más importantes en Sudamérica y el Caribe; y *Rhipicephalus sanguineus*, el vector más importante en México y recientemente en el sur de EUA y otras regiones del continente, todas ellas relacionadas con la ocurrencia de infecciones humanas y animales⁴⁴. En promedio, las garrapatas pueden vivir entre dos y seis años, pasando entre 95 y 98% de sus vidas, fuera de sus huéspedes. Todas ellas se alimentan exclusivamente de sangre, linfa o tejidos de vertebrados. El proceso de alimentación es necesario para su supervivencia, desarrollo y reproducción, y es por este proceso que una garrapata puede dañar a su huésped transmitiéndole organismos patógenos desde otro huésped infectado. La ingestión de sangre de las garrapatas de cuerpo duro es un proceso lento, que lleva entre dos y seis horas, y que favorece la inoculación de dosis altas de cargas patógenas al huésped, que por lo general no percibe la mordedura de la garrapata ya que usualmente es indolora⁴⁸.

La garrapata *Rh. sanguineus* (garrapata café) es el vector de patógenos más importante entre los artrópodos, es el más común y abundante a nivel global y funge como vector de varios agentes causales de enfermedades en humanos y/o animales como *R. rickettsii*, *R. conorii*, *Coxiella burnetii* y *Ehrlichia canis*. Esta garrapata posee ciertas características que le confieren su importancia en salud pública y veterinaria; por ejemplo, es una especie endofílica (adaptada a ambientes intradomiciliarios), monotrófica (todos sus estadios de desarrollo se alimentan de la misma especie de huésped) y tri-huésped (cada estadio de vida requiere un nuevo huésped de donde alimentarse). Aunque es endofílica, tiene también gran capacidad de sobrevivir en espacios exteriores, especialmente en donde haya refugios (v.gr. huecos en las paredes y pisos), y se adapta bien a condiciones de calor extremo y poca humedad ambiental como se ha observado en el sur de EUA y en el norte de México^{42,49}.

La garrapata *Rh. sanguineus* es principalmente un parásito de perros, especialmente los errantes y que viven sin dueño, y ocasionalmente puede parasitar al humano^{42,50}. Formas adultas de *Rh. sanguineus* pueden adquirir a *R. rickettsii* al momento de alimentarse de un huésped rickettsémico, y transferirla en forma trans-ovárica a sus huevecillos, en los que permanece hasta su madurez, por un mecanismo trans-estadial, de larva a ninfa y de ninfa a garrapata adulta⁵⁰. Se ha determinado que también en estadio de larva, *Rh. sanguineus*, al alimentarse de un huésped rickettsémico, puede adquirir la infección y transmitirla a estadio de ninfa, fungiendo la garrapata como un reservorio y amplificador (promotor de la reproducción) de *R. rickettsii*⁵.

Por otra parte, *A. cajennense* (garrapata Cayenne) es la principal especie de garrapatas en Brasil y otros países de Sudamérica. Los hospederos más frecuentes de esta garrapata son los caballos, las capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) y las zarigüeyas, que de modo similar a los perros por *Rh. sanguineus*, son parasitadas por todos los estadios de vida de *A. cajennense*⁴⁴. Una característica importante de este artrópodo es que las formas adultas predominan en la primavera y el verano, las larvas en otoño e invierno, y las ninfas en invierno y primavera. En Brasil, la mayoría de infecciones de FMRR ocurren durante el estadio ninfal, lo que puede estar relacionado con una mayor agresividad de las ninfas hacia los humanos, también que sean de pequeño tamaño evita que sean fácilmente detectadas, y además poseen una mayor capacidad de dispersión en áreas infestadas. El principal escenario en donde ocurren los casos humanos de FMRR asociados a *A. cajennense* son

áreas con abundancia de capibaras, que son usualmente cercanas a cuerpos de agua, como pequeñas represas y zonas boscosas en los márgenes de los ríos, en donde las personas realizan actividades recreativas⁷.

Finalmente, en los EUA *R. rickettsii* es transmitida al humano por varias especies de garrapatas, aunque las predominantes son *D. variabilis* (garrapata Americana del perro), *D. andersoni* (garrapata madera de la Montaña) y recientemente, *Rh. sanguineus*⁴. La más común de ellas es *D. variabilis*, ampliamente distribuida en el este de las Montañas Rocosas y en algunas áreas de la costa del Pacífico. En este punto es importante resaltar que la distribución geográfica y la ecología del vector son fundamentales para explicar los mecanismos de transmisión de la FMRR; por ejemplo, *D. variabilis* reside en áreas suburbanas y rurales, y sus larvas y ninfas tiene como hospederos comunes a pequeños mamíferos silvestres, mientras que sus formas adultas prefieren alimentarse de perros y otros mamíferos de mediano tamaño. Estas características pueden explicar por qué ciertas actividades recreacionales como el campismo y el excursionismo incrementan el contacto con el vector, y por supuesto, son también indicativas de las actividades preventivas que deben tomarse. Por otra parte, *D. andersoni* se encuentra fundamentalmente en los estados de las Montañas Rocosas, al oeste de EUA, y sus hospederos comunes son mamíferos de gran tamaño^{4,41}.

El agente etiológico

El género *Rickettsia* agrupa a un conjunto de especies bacterianas Gram negativas con proteínas de superficie que favorecen la evasión de la fagocitosis^{51,52}. Todas las bacterias del género son intracelulares obligadas y altamente pleomórficas, pudiéndose encontrar en el citoplasma y menos frecuentemente en el núcleo de las células infectadas, en forma de cocos y/o bacilos de pequeño tamaño^{5,53}.

Brevemente, una vez que la garrapata inocular a *R. rickettsii* en la dermis del huésped vertebrado, la bacteria se disemina rápidamente por vía sanguínea y/o linfática⁵⁴, gracias a su capacidad para invadir y multiplicarse en las células endoteliales vasculares.

La infección celular por *R. rickettsii* inicia con la adherencia de la bacteria a las células endoteliales. Este proceso se compara para su estudio con el de *R. conorii* (agente causal de la fiebre manchada Mediterránea), porque en él intervienen las proteínas de superficie membranal OmpA y OmpB, codificadas por los genes

ompA y *ompB* bacterianos, respectivamente, así como otros componentes no proteicos de la microcápsula bacteriana^{5,54}.

No se conocen con precisión las proteínas receptoras de las células endoteliales, pero una vez que se ha producido la adherencia de *R. rickettsii*, el material genético y algunas proteínas bacterianas penetran a las células endoteliales utilizando el sistema de secreción tipo 4 (T4SS). Este sistema está constituido por una estructura de al menos 12 proteínas que forman una especie de túnel que atraviesa la membrana interna y se extiende hasta la membrana externa de la bacteria. La entrada del material genético bacteriano activa el proceso de fagocitosis en la célula endotelial, pero la bacteria escapa de la acción del fagosoma probablemente por un mecanismo mediado por la fosfolipasa A2. Estudios realizados tanto en modelos animales como *in-vitro*, han evidenciado el incremento en la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX2) por las células infectadas con *R. rickettsii*, pero la enzima es rápidamente neutralizada por una hemo oxigenasa producida por la bacteria. Este mecanismo favorece un ambiente óptimo para la viabilidad y rápida multiplicación de la bacteria en la célula huésped⁵. En el citosol de la célula endotelial vascular, la bacteria es capaz de dirigir unidireccionalmente su movimiento y es probable que también sea capaz de modular negativamente la apoptosis de la célula infectada⁵⁵.

Las complicaciones más severas de la infección por *R. rickettsii* son secundarias a la rápida diseminación sistémica de la bacteria a través de la microvasculatura^{56,57}. En el interior de la célula endotelial, *R. rickettsii* se ancla al citoesqueleto de actina a través del dominio WH2, una secuencia conservada evolutivamente en las proteínas WASP (proteínas relacionadas con el Síndrome de Wiskott-Aldrich que controlan la polimerización de actina), de la proteína de superficie RickA, la cual activa a Arp 2/3 (proteínas relacionadas a actina 2/3). Así, la bacteria modula la nucleación de nuevos filamentos de actina para lograr su desplazamiento en el espacio intracelular y producir neoformaciones, tipo filipodios, para interactuar e invadir las células endoteliales adyacentes sin exponerse al espacio extracelular^{5,58}. La invasión y multiplicación bacteriana masivas estimulan simultáneamente la respuesta inmunológica del organismo infectado. Las células del sistema inmunológico (principalmente células T y macrófagos), activadas por componentes de la microcápsula del agente, llegan al sitio de infección y liberan citosinas pro-inflamatorias (v.gr. interferón- γ , Interleucina-1 e Interleucina-6, entre otras) así como

factores vasodilatadores como la histamina y el óxido nítrico, que inducen la liberación del factor de von Willebrand (FvW), proteína procoagulante contenida en el interior de los cuerpos de Weibel-Palade^{5,60}, contribuyendo con ello a los daños orgánicos propios de la fiebre manchada⁵⁶.

ASPECTOS CLÍNICOS

Fisiopatología

En general, la FMRR tiene lugar una vez que *R. rickettsii* es inoculada desde las glándulas salivales de una garrapata infectada en la dermis de un huésped susceptible, diseminándose y replicándose en el citoplasma de las células endoteliales, lo que provoca intensa vasculitis, hipoperfusión y daño orgánico inducido por la permeabilidad vascular, especialmente grave en el cerebro y pulmones^{41,61}.

Para producir las alteraciones fisiopatológicas, *R. rickettsii* cuenta con dos proteínas inmunogénicas de membrana externa (OmpA y OmpB), que son utilizadas al igual que otros lipopolisacáridos, como adhesinas para unirse principalmente a células endoteliales de pequeños y medianos vasos. Tras esta unión, ocurre un reordenamiento citoesquelético que permite la entrada de este patógeno a la célula "blanco". Los mecanismos de lesión de este patógeno se basan en su supervivencia, rápida reproducción y capacidad de infectar las células vasculares, así como en su potencial para estimular el sistema inmune, trayendo consigo la liberación de múltiples citosinas que son responsables del progresivo daño a la integridad endotelial y la consecuente extravasación de líquido y la agregación plaquetaria. La vasculitis inducida por la rickettsemia provoca pequeñas zonas de microhemorragias, aumento de la permeabilidad vascular, edema, así como activación de mecanismos humorales inflamatorios y de coagulación^{5,61-63}.

R. rickettsii cuenta con la capacidad de diseminarse de una célula a otra atravesando su membrana celular sin causar daño severo, a una sorprendente velocidad de 4.8 $\mu\text{m}/\text{min}$, razón por la cual raramente se encuentra acumulada en las células de ingreso y el cuadro clínico es de rápida instauración. La diseminación de la bacteria incluye múltiples órganos como piel, cerebro, riñón, bazo, pulmones, corazón, entre otros; por consecuencia, no es sorprendente que los síntomas iniciales sean altamente variables e inespecíficos, y conformen un cuadro clínico de difícil sospecha médica^{4, 61-64}.

Manifestaciones clínicas

Es difícil establecer el diagnóstico temprano de FMRR, entre otras cosas, porque se sustenta en la sospecha empírica de un conjunto inespecífico de signos y síntomas, que son comunes a una diversidad de padecimientos infecciosos. La tríada compuesta por fiebre, cefalea y malestar general, que puede o no estar acompañada por exantema, es el conjunto clínico más frecuente de la FMRR y es poco orientador sino se le vincula a pistas epidemiológicas como la historia de contacto con garrapatas^{4,34,64}. Además, la exploración física de los pacientes, excluyendo el exantema característico, rara vez aportará datos diagnósticos certeros⁶¹.

Las manifestaciones clínicas de la FMRR varían desde un cuadro leve e inespecífico a uno de evolución grave o fatal. Tras un período de incubación que oscila entre 2 y 14 días posteriores a la mordedura de la garrapata infectada, con una mediana de 7 días, comienza usualmente un conjunto de síntomas poco específico en el que predominan fiebre $>38.9^{\circ}\text{C}$, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, vómito y diarrea, todos ellos comunes a numerosos padecimientos^{4,64,65}. Debido a que los vestigios de la mordedura de una garrapata son difíciles de identificar, es vital la sospecha empírica y su asociación con pistas epidemiológicas para establecer tempranamente el diagnóstico presuntivo^{3,34}. En general, podemos identificar dos fases clínicas diferentes en la evolución de la FMRR: una fase temprana (menor al 5° día) y tardía (mayor o igual al 5° día).

Fase temprana

Caracterizada por síntomas poco específicos que dificultan el diagnóstico en el período en el que el tratamiento muestra mayor eficacia. Inicialmente ocurre fiebre de inicio súbito (generalmente $>38.9^{\circ}\text{C}$) que suele acompañarse de bradicardia relativa y escalofríos; así mismo, es común que ocurra cefalea intensa, pero sin ubicación particular. Hay artralgias y mialgias con predominio dorsal, pantorrillas, cuello (que puede sugerir rigidez del cuello posterior) y abdomen, esta última localización puede confundirse con un cuadro de abdomen agudo (v.gr. colecistitis aguda o apendicitis) y por consecuencia generar una incorrecta intervención quirúrgica. Tras aproximadamente 48-72 horas de evolución, puede presentarse edema en el dorso de las manos o pies, lo que ha sido señalado como un signo clave, ya que sólo ocurre en otras dos patologías: el síndrome de choque tóxico en adultos y la enfermedad de Kawasaki en niños. También hay náusea, vómito

y diarrea; adicionalmente es posible encontrar manifestaciones secundarias al daño vascular como hiperemia conjuntival, edema periorbitario bilateral, edema conjuntival y fotofobia^{11,27,29,34,66-68}.

Mención especial merece el exantema de FMRR, pues muestra una gran variación en su presentación, algunas series lo han documentado desde el 18 hasta el 100% de los pacientes^{27,29,34,65,67,69}; en caso de presentarse, comienza entre el día tres y cinco de la enfermedad. Morfológicamente, inicia en forma de un sutil y pequeño (1-5 mm de diámetro) exantema evanescente maculo-papular, generalizado, de difícil identificación, especialmente en individuos de piel oscura. Tras 48 horas de evolución puede localizarse en muñecas y tobillos, y usualmente desaparece a la digito-presión, posteriormente puede tornarse petequial o de aspecto purpúrico. La localización en palmas de manos y plantas de pies (**Figuras 2a y 2b**) es característica de esta patología, aunque puede estar ausente en fases tempranas y es usualmente una señal del incremento de la severidad de la enfermedad y de la evolución tardía del padecimiento^{29,34,61,68}.



Figura 2A. Pacientes pediátricos con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. Exantema petequial característico en palmas. Ambos pacientes con evolución mayor de cinco días.



Figura 2B. Lesiones petequiales en un niño con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. Estas lesiones usualmente ocurren en casos graves.

Fase tardía

Las manifestaciones tardías de la FMRR reflejan el daño vascular en etapas avanzadas. En esta fase, la triada clásica de fiebre, cefalea y exantema ocurre en el 60-70% de los pacientes⁶⁶. Así, el exantema puede tomar un aspecto petequial y purpúrico, en casos graves puede evolucionar a necrosis y gangrena en las partes distales de las extremidades, mientras en otras se forman grandes placas equimóticas (**Figura 3a y 3b**). Por otra parte, una de las complicaciones más severas de la FMRR es la falla renal aguda (FRA), que incrementa considerablemente la probabilidad de muerte de los enfermos^{34,70,71}. La falla renal de estos pacientes es consecuencia de múltiples factores como la necrosis tubular aguda inducida por hipotensión, la trombosis intravascular o la inflamación intersticial vascular causada por la infección directa de las células endoteliales^{61,72}.



Figura 3A. Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. En fases avanzadas el exantema puede evolucionar a necrosis y gangrena de zonas distales.



Figura 3B. Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. En etapa tardía de la enfermedad pueden formarse placas equimóticas que dan el aspecto manchado típico de formas graves.

Igualmente, en la fase tardía múltiples desórdenes neurológicos han sido reportados, entre los que se encuentran convulsiones, ceguera transitoria, alteraciones del estado mental que en algunos casos cuando son acompañadas por mialgias cervicales severas pudieran semejar un cuadro de meningitis, aunque la FMRR no se acompaña de rigidez de nuca. También ocurren manifestaciones oculares más severas como conjuntivitis, papiledema y hemorragias retinales en llama, secundarias a la fuga de líquido por el daño vascular^{61,66,68}.

Otras complicaciones reportadas incluyen insuficiencia respiratoria, falla cardíaca secundaria a infartos de miocardio o miocarditis, inestabilidad hemodinámica secundaria a hipovolemia y choque, falla hepática con ictericia, sangrado en múltiples sitios usualmente asociados a una posterior falla orgánica múltiple^{61,66,68,69}. En autopsias se ha evidenciado la repercusión de la vasculitis sistémica, documentándose miocarditis, encefalitis, nefritis, neumonía intersticial y linfadenitis generalizada principalmente^{3,61,68}.

En esta fase tardía, la letalidad puede ser muy alta. Por ejemplo, en algunas series latinoamericanas las muertes oscilan entre 20 y 40%, aunque en algunos reportes pocos casos la muerte puede alcanzar hasta el 95%³. Como fue señalado previamente, si bien la FMRR puede afectar a personas de cualquier edad, los niños menores de 10 años tienen incidencia más elevada y están en mayor riesgo de resultados fatales^{14,31,34,73-75}.

Es oportuno reiterar que los resultados fatales de la FMRR pueden evitarse si se sospecha tempranamente el diagnóstico y se inicia el tratamiento específico con doxiciclina, incluso a niños pequeños y embarazadas, dentro de los primeros 5 días de comenzado el cuadro⁴. La renuencia de parte del personal médico para administrar la doxiciclina puede incrementar la probabilidad de muerte y otras complicaciones en la salud de los pacientes y no tiene razón de ser^{15,16}, pues la evidencia reciente indica que el principal argumento para no indicarlo –teñido de los dientes– es insostenible, pues no ocurre incluso cuando el antibiótico se indica a niños menores de 8 años de edad⁷⁶.

Hallazgos de laboratorio clínico

De modo semejante a las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio de pacientes infectados con *R. rickettsii* son poco específicos. No obstante esto, la trombocitopenia (<100,000 por mm³) secundaria al secuestro y destrucción de plaquetas a nivel de la microcirculación, es uno de los rasgos más frecuentes.

Otros incluyen a la hipoalbuminemia subsecuente al daño capilar, y la alteración de pruebas de función hepática (elevación de enzimas hepáticas), lo que pueden orientar la sospecha diagnóstica^{34,65,66,68-69}. El comportamiento de la cuenta leucocitaria es indistinto y ocurre desde leucopenia hasta leucocitosis, y por lo tanto, no es de gran ayuda para establecer la sospecha diagnóstica. En cambio la hiponatremia es uno de los hallazgos bioquímicos anormales más comunes, y puede estar presente en hasta 50% de los pacientes con FMRR^{34,61,66,68}.

Otros hallazgos menos comunes en la fase tardía de la enfermedad incluyen la elevación en los valores de creatinina y nitrógeno ureico en sangre, así como el aumento de la creatina quinasa, secundario al daño muscular inducido por la vasculitis. Adicionalmente, en el líquido cefalorraquídeo se ha observado pleocitosis linfocítica y polimorfonuclear, elevación moderada de proteínas, e incremento de leucocitos que usualmente no supera las 250 células por mm³, sin embargo no es una prueba realizada de forma rutinaria en este padecimiento^{3,34,61,68}.

Secuelas

Es poca la evidencia actual sobre las secuelas en los pacientes sobrevivientes a FMRR, en una pequeña serie mexicana⁶⁷ de siete niños sobrevivientes; tres de ellos permanecieron con secuelas neurológicas, incluyendo déficit motor con dificultad para la marcha, el habla, la deglución e indiferencia a los estímulos externos, lo que es consistente con datos de otros reportes⁷⁷. También, el daño de piel y del tejido secundario a la vasculitis generalizada puede evolucionar hasta necrosis y gangrena, lo que puede requerir amputación de dedos, ortijos y pabellón auricular principalmente^{4,64}. La sordera bilateral ha sido ya también reportada como una secuela fatal⁷⁸, pero poco es conocido acerca de su incidencia en estudios de seguimiento.

La confirmación diagnóstica por laboratorio

El diagnóstico de FMRR se basa fundamentalmente en la sospecha clínica. La detección de anticuerpos mediante técnicas de serología como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) confirma la sospecha, pero su propósito es de monitoreo epidemiológico. La confirmación del diagnóstico por cualquier método o técnica de laboratorio no debe guiar el inicio del tratamiento, sino que debe sustentarse en un cuidadoso interrogatorio y exploración de signos y síntomas, así como en la identificación de pistas epidemiológicas.

No obstante lo anterior, algunas técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), han sido paulatinamente incorporadas en algunos laboratorios de microbiología clínica, lo que ha contribuido positivamente al establecimiento del diagnóstico⁷⁹. Aunque guías actuales⁴ recomiendan iniciar con tratamiento empírico ante la presencia de un caso sospechoso, el desarrollo de pruebas moleculares más sensibles que puedan ser aplicadas a muestras de pacientes durante la fase aguda de la enfermedad puede mejorar la identificación de casos, la puntualidad de acciones de salud pública después de la detección de un caso, y puede ayudar en los esfuerzos de vigilancia para definir mejor el espectro y la carga de las infecciones por diversas rickettsias transmitidas por garrapatas⁸⁰.

Recientemente, por mediación del CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), se creó la Red Iberoamericana para la Investigación y Control de las Enfermedades Rickettsiales (RIICER). Al igual que otras sociedades científicas de EUA y Europa que han elaborado sus guías^{4,81}, los miembros de la RIICER ofrecen estas guías consensuadas para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas en Latinoamérica⁷⁹, mismas que recomendamos sean consultadas para una revisión más detallada del tema.

Toma de muestra

La selección de las muestras dependerá de cada paciente en particular y está determinada por varios hechos, por ejemplo, la duración de los signos y síntomas, y el tiempo de evolución de la enfermedad, así como de la disponibilidad de infraestructura y capacidades de diagnóstico. La obtención de la muestra debe realizarse bajo condiciones de asepsia y, de ser posible, antes del inicio del tratamiento antibacteriano. Los especímenes más adecuados para el diagnóstico de FMRR y otras fiebres manchadas, incluyen: sangre total anticoagulada con heparina, EDTA o citrato de sodio; suero; biopsia cutánea de las pápulas, vesículas o escara de inoculación; hisopado de la escara; y la propia garrapata. En aquellos casos donde el procesamiento de la muestra no sea de inmediato (antes de 24 horas), las muestras se deben congelar a -70°C o en nitrógeno líquido para procedimientos que involucren la recuperación de los microorganismos en cultivo o a -20°C para diagnóstico molecular^{79,81,82}.

Cultivo

El cultivo es la prueba de referencia o estándar de oro de los estudios microbiológicos. Además, es indispensable para la obtención de antígenos y para estudiar la sensibilidad a los antimicrobianos. Por otro lado, es necesario para establecer una nueva especie de *Rickettsia*. No obstante esto, el aislamiento mediante cultivo celular convencional a partir de una muestra procedente de un paciente con FMRR, es un proceso muy laborioso y solamente puede ser realizado en laboratorios de referencia ya que se requiere un nivel de bioseguridad^{34,79}.

Dado que los miembros de este género bacteriano son bacterias intracelulares obligadas, no crecen en medios de cultivo convencionales, por lo que para su aislamiento y proliferación se requiere de animales de laboratorio, huevos embrionados o líneas celulares como Vero, HEL, L-929 o líneas celulares de artrópodos. El crecimiento de *R. rickettsii* en estas líneas celulares es un proceso lento y además, el efecto citopático no es siempre visible, y en el caso de que se produzca, no es específico de especie^{4,79}. Algo importante de subrayar es que para cultivar muestras clínicas no se debe utilizar EDTA como anticoagulante, ya que éste es perjudicial para las monocapas de células utilizadas en la recuperación de rickettsias⁸¹.

En los últimos años se ha empleado una adaptación del cultivo celular tradicional denominado *shell-vial* o cultivo celular rápido en tubo cerrado. Este consiste en inocular la muestra sobre una monocapa de células susceptibles previamente crecidas sobre un portaobjetos circular y posteriormente, realizar una centrifugación para facilitar la penetración en las células. Esta técnica es más rápida, eficiente (menor área de cultivo para una misma cantidad de bacterias en la muestra) y segura para el manipulador, ya que se trabaja en un tubo cerrado, por lo que actualmente se considera el método de elección para el aislamiento de *Rickettsia sp*⁷⁹.

Tinciones simples

El examen microscópico de frotis de sangre teñidos con colorantes de tipo eosina-azul de metileno (por ejemplo, Wright o Giemsa) no es útil para el diagnóstico de la FMRR⁴. Cuando se trabaja con biopsias de tejido, la tinción de Gram no permite observar a estos microorganismos, aunque aparecen como pequeños bacilos con las tinciones de Giemsa o Giménez⁸². No

obstante esto, los procedimientos de tinción simple, como los mencionados anteriormente, no se consideran un procedimiento diagnóstico válido para FMRR.

Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica (IHQ) para antígenos de *Rickettsia*, en biopsias de tejidos incluidos en parafina y fijados en formol, puede ser útil durante la fase aguda de la fiebre manchada, con valores que van hasta 100% de especificidad y 70% de sensibilidad, particularmente en pacientes con una erupción cutánea. Aunque este método se ha utilizado para diagnosticar casos no fatales de rickettsiosis, parece ser más útil para detectar al agente patógeno en tejidos de necropsia como hígado, bazo, pulmón, corazón, riñón, y cerebro⁶⁶.

Debido a que las rickettsias se pueden distribuir de manera focal en el tejido, esta prueba no siempre permite la detección del agente. No obstante esto, la IHQ es el procedimiento diagnóstico más útil para documentar la presencia de organismos en los pacientes antes de iniciar el tratamiento o dentro de las primeras 48 horas después de que se ha iniciado el tratamiento antibiótico, sobre todo cuando no hay evidencia serológica disponible^{4,81}.

Serología

Los anticuerpos (Ac's) contra *R. rickettsii* no son detectables sino hasta 7-10 días después de la aparición de la enfermedad. Por consiguiente, las pruebas serológicas tienen un valor diagnóstico limitado, es decir, cuando se realizan ensayos individuales con fines diagnósticos un resultado negativo no excluye la posibilidad de infección y un resultado positivo no necesariamente confirma la presencia de la infección⁶⁶. El estudio serológico más sencillo para el diagnóstico presuntivo de infección por *Rickettsia sp.* es la prueba de Weil-Felix, que implica la demostración de anticuerpos heterófilos a cepas de *Proteus mirabilis* (OX-19, OK-2, OX-K); sin embargo, esta prueba es negativa hasta en el 50% de los casos, por lo que prácticamente está en desuso^{66,83}.

Entre los estudios serológicos, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) es la técnica más utilizada para el diagnóstico de las rickettsiosis. IFI se basa en la detección de Ac's en el suero del paciente que reaccionan con antígenos fijados en una laminilla. Posteriormente, mediante una anti-globulina humana marcada con fluoresceína, se pueden visualizar las bacterias mediante microscopía de fluorescencia⁴. Para realizar la IFI, se utiliza el suero del paciente, que puede mantenerse a

temperatura ambiente por corto tiempo o refrigerado durante varios días. En el caso de que no se vaya a procesar en las siguientes 48 horas, se debe congelar (mínimo a -20°C)⁷⁹. A pesar de que este procedimiento sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico de infecciones rickettsiales, no ha habido un proceso de estandarización (analítico-clínico) internacional, por lo que no hay un sólo método para desarrollar la IFI ni un método de referencia para evaluar su trazabilidad⁴.

Adicionalmente, la confirmación de infección rickettsial mediante IFI es complicada, fundamentalmente por dos hechos: (a) la respuesta inmune de un paciente infectado por *Rickettsia* puede tardar varias semanas para producir una cantidad detectable de Ac's; y (b) puede existir una prevalencia elevada de Ac's en la población sana. Por ello, se debe llevar a cabo un análisis comparativo con muestras pareadas. Esto implica que es necesario obtener una muestra de suero en la fase aguda de la enfermedad (7-10 días de evolución) y otra muestra durante la fase de convalecencia (al menos dos semanas después). En estas muestras pareadas, debe detectarse un incremento mínimo de cuatro veces del título entre la primera muestra y la obtenida en la fase de convalecencia. Si no se observa un incremento de cuatro veces en el título de anticuerpos, deberá llevarse a cabo una tercera colección de muestra después de 4-6 semanas^{4,79,81}, pero como podrá inferirse, esto hace impráctica a la IFI para propósitos clínicos, pues dada la evolución de la enfermedad, una proporción de pacientes habrá resuelto su cuadro o habrá fallecido para cuando puedan tomarse las muestras de seguimiento.

Por otro lado, se recomienda que el diagnóstico de una infección por *R. conorii* mediante la prueba de IFI se haga con un título de anticuerpos IgG de 1:128 ó de 1:64 para IgM mientras que para determinar una infección producida por el resto del género *Rickettsia*, es recomendable que el título de anticuerpos IgG sea de 1:64 o de 1:32 para IgM^{66,81,82,84}. Es importante enfatizar que IFI es afectada por la presencia del factor reumatoide, por lo que se requiere realizar un proceso de inmuoabsorción antes de la determinación de los anticuerpos específicos para el género *Rickettsia*⁸². Esta limitación ha llevado a señalar que la prueba es una mala elección para el diagnóstico de rickettsiosis, pues la técnica no puede superar la incapacidad del paciente para generar una respuesta del tipo humoral en contra de la infección bacteriana, en etapas tempranas de la enfermedad⁸⁵.

También se ha descrito que pacientes infectados con *R. africae* generan una respuesta humoral tardía y requieren

de 25 a 28 días para la seroconversión de IgM a IgG⁸⁶. También, el tratamiento con dicloxacilina durante siete días para combatir la infección con *R. africae*, disminuye de manera significativa la respuesta humoral. Es posible que estos hechos ocurran igualmente en infecciones por *R. rickettsii*, por lo que se ha sugerido un tiempo de espera de cuatro semanas después de la aparición de los primeros síntomas, para recolectar la muestra sérica y analizarle^{4,86}. Tomando una cuidadosa consideración de tales características, se ha sugerido el uso de la IFI en áreas donde la seroprevalencia de las enfermedades rickettsiales está claramente establecida. Asimismo, se ha propuesto que las técnicas que permiten la detección directa de rickettsias deben ser utilizadas para la detección de garrapatas infectadas, donde IFI podría ser de gran utilidad para detectar a este microorganismo patógeno en la hemolinfa de los vectores⁸².

No obstante su potencial utilidad, otra limitación que hay que tomar en cuenta es que la IFI no permite identificar la especie de *Rickettsia* que provoca la reactividad. Es decir, existen reacciones cruzadas entre las diferentes especies de *Rickettsia* e incluso con otros géneros bacterianos^{4,79,81}. Para aumentar la especificidad de la técnica se ha recomendado realizar ensayos de absorción cruzada antes de la IFI específica, o utilizar diferentes antígenos y, en función de los títulos que se obtengan, considerar como agente causal de la infección a la especie que muestre mayor reactividad⁷⁹.

Métodos alternos al IFI son los inmunoensayos enzimáticos (ELISA), que se están convirtiendo en procedimientos cada vez más frecuentemente utilizados en la práctica. De manera análoga a la IFI, la exactitud de los procedimientos de ELISA depende de la realización de la prueba de laboratorio, la calidad y la especificidad del antígeno, así como de los niveles del umbral que debe rebasar una muestra considerada como positiva. No obstante en la actualidad las pruebas de ELISA disponibles son cualitativas y no pueden ser utilizados eficazmente para monitorear incrementos o disminuciones en los títulos de anticuerpos^{4,87}.

Detección molecular

El desarrollo de técnicas de biología molecular como la prueba de PCR ha permitido el diagnóstico de casos agudos de infecciones rickettsiales y la identificación de nuevas especies en el mundo, utilizando protocolos que varían en la localización genómica de sus iniciadores, así como en su sensibilidad y especificidad^{88,89}. La técnica de PCR puede dar resultados positivos en muestras biológicas tomadas entre el 2º y 4º día del comienzo

de síntomas y la respuesta se obtiene rápidamente, en unas 24 horas. Se ha considerado que PCR es probablemente más útil para detectar *R. rickettsii* en una biopsia de piel o una muestra de tejido de autopsia, que en una muestra de sangre obtenida durante la fase aguda de la enfermedad, ya que típicamente circula un bajo número de rickettsias en la sangre en ausencia de enfermedad avanzada o infección fulminante⁴. No obstante este supuesto, PCR y sus variantes como PCR cuantitativa, se han convertido en herramientas rápidas, válidas y confiables para la detección e identificación de rickettsias en distintos tipos de muestras como sangre, paquete celular, biopsias cutáneas, LCR, exudados, raspado de escaras, e incluso en garrapatas^{66,79,81}.

En la actualidad existen básicamente dos procesos para la identificación de rickettsias: (a) la amplificación por PCR y digestión con enzimas de restricción⁹⁰; y (b) la amplificación mediante PCR anidada y la posterior secuenciación de segmentos cortos^{79,82}. En el último de los casos se deberá llevarse a cabo una alineación de secuencias, utilizando el algoritmo BLAST (acceso gratuito) del National Center for Biotechnology Information (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Los genes más comúnmente utilizados para la identificación de las especies de *Rickettsia* del grupo fiebre manchada son el gen *gltA*, que codifica la enzima citrato sintetasa (presente en todas las rickettsias) y los que codifican dos proteínas de la membrana externa: OmpA (presente en todas las especies del grupo de fiebres manchadas) y OmpB (presente en todas las especies de *Rickettsia*, excepto *R. bellii*)^{79,82}. En los últimos años también se ha utilizado exitosamente la PCR en tiempo real o PCR cuantitativa para la detección de rickettsias en distintas muestras clínicas. Esta variante es un procedimiento rápido, específico y permite la obtención de resultados en menos de 1 hora para completar la identificación entre especies de rickettsias pertenecientes al grupo de fiebres manchadas⁸⁰.

PREVENCIÓN

La FMRR es resultado de una compleja cadena causal en donde múltiples eslabones interactúan unos con otros de forma dinámica. Siguiendo enfoques socioecológicos, como el modelo multinivel, podríamos afirmar que múltiples determinantes de nivel individual (v.gr. raza, deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, edad) se interrelacionan con variables de niveles más complejos como la familia (v.gr. nivel educativo de los padres, prácticas culturales que exponen a mayor contacto con huéspedes parasitados por garrapatas), el vecindario (v.gr. nivel de

urbanización, número de hospederos), la localidad (v.gr. programas y políticas para el control urbano y silvestre de hospederos como perros, caballos, capibaras), e incluso más globales (v.gr. el calentamiento global, la humedad ambiental). Toda esta miríada de factores, conforman un escenario que desafía a la sociedad, gobiernos y sistemas sanitarios, y demanda que se pongan en práctica intervenciones multidisciplinarias e integradas para prevenir y controlar los impactos negativos que produce el padecimiento. Las siguientes son algunas intervenciones, basadas en el modelo de la historia natural de la enfermedad, que contribuirían a mitigar el efecto de la FMRR a nivel poblacional.

Prevención primaria

Al momento, las mejores estrategias preventivas de nivel primario para evitar la infección por *R. rickettsii* son: (1) evitar las mordeduras de garrapatas, y (2) si se ha tenido contacto con garrapatas, removerlas rápida y correctamente del cuerpo, sin tocarlas directamente con los dedos. En este sentido, las personas deben evitar el contacto directo con perros u otros animales potencialmente parasitados, así como los sitios en donde se sospeche haya infestación por garrapatas. Es conveniente que ante posible contacto con garrapatas, se utilicen ropas de color claro que permitan su fácil visualización. Si se sospecha contacto, debe revisarse el cuerpo meticulosamente para identificar garrapatas adheridas a la piel, pues su mordedura es indolora y usualmente no es posible percatarse de que ha ocurrido un contacto con ellas. Si se encuentra una garrapata adherida a la piel debe removerse sujetándola firmemente con una pinza fina (como la empleada para la depilación), colocada lo más cercano posible a la piel y tirando rápidamente en un solo movimiento para desprenderla, no deben emplearse remedios populares como gasolina, petróleo, barniz de uñas, calor local, entre otros, para removerlas del cuerpo. Es positivo el uso de repelentes a base de Dietil Metatoluamida (DEET) en concentraciones del 10 al 25%, siempre que se visiten lugares en los que se sospeche infestación^{4,61,64}.

La limpieza del entorno domiciliario, quitando maleza y evitando la acumulación de muebles sin utilizar, así como evitar huecos en paredes y techos, y el aplanado de los pisos pueden disminuir la infestación por garrapatas. También es muy importante la desparasitación frecuente de los perros que conviven cercanamente con las personas, la tenencia responsable de mascotas y campañas de esterilización y control de perros callejeros. Además, es esencial una mejor información de la comunidad médica y la población

general acerca de las características de la enfermedad, enfatizando la importancia de percibir correctamente el riesgo de exposición a garrapatas, lo que puede ayudar a disminuir su transmisión^{4,64}.

Prevención secundaria

El diagnóstico temprano y el inicio oportuno (< 5 días tras el inicio de síntomas) de doxiciclina, o cloranfenicol como alternativa antibiótica, son las estrategias fundamentales de la prevención secundaria y son fundamentales para reducir la mortalidad y complicaciones clínicas de las formas graves^{4,64,91}. Como fue señalado con anterioridad, el diagnóstico del padecimiento puede ser difícil si únicamente se consideran los datos clínicos y no se le vincula a datos epidemiológicos como la historia de contacto con garrapatas³⁴. Deben evitarse criterios de exclusión geográfica o estacional, pues los casos pueden ocurrir en cualquier lugar y época del año; tampoco son motivo de exclusión la ausencia de exantema, pues hasta 40% de los casos pueden ocurrir sin su presencia) ni de la huella de una mordedura de garrapata⁹², pues en FMRR es raro que pueda notarse con facilidad, a diferencia de otras rickettsiosis como la producida por *R. conorii*.

Aún con las limitaciones de la práctica empírica, es recomendable que en pacientes que residan o procedan de áreas endémicas, en los que haya un cuadro persistente (> 3 días) de fiebre >38.0 °C, acompañado por alguno de los siguientes signos o síntomas: cefalea, mialgias, dolor abdominal, vómito, diarrea y exantema, se descarte la presencia de FMRR mediante un cuidadoso interrogatorio y exploración física⁶⁴.

El inicio del tratamiento específico no debe estar supeditado a la confirmación por laboratorio, sea por cualquier método o técnica, y debe sustentarse totalmente en la sospecha empírica de la enfermedad^{4,64,93}. Esto porque el laboratorio es uno de los eslabones más débiles para atender el problema y no existe al momento, ninguna técnica que se encuentre ampliamente disponible ni con la suficiente rapidez para ayudar a propósitos clínicos⁴¹. Tampoco hay evidencia científica que sustente la renuencia médica para indicar doxiciclina a niños e incluso mujeres embarazadas, y el antibiótico debe iniciarse sin dilación⁷⁶, pues el riesgo de muerte y otros resultados fatales se incrementa con el retraso de la doxiciclina^{4,34,69,71,73}.

Prevención terciaria

La rehabilitación de complicaciones vasculares severas que requieran amputación, es una de las

principales acciones en este nivel de prevención. Pero también debe considerarse que en algunos sobrevivientes de cuadros graves, secuelas neurológicas que provoquen deterioro motor como dificultad para la marcha, la expresión oral y la deglución deben recibir soporte especializado. Aunque menos común, también debe buscarse apoyo para los pacientes que sufran sordera como consecuencia de la enfermedad^{4,64,78}.

CONCLUSIONES

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* es un problema de salud pública en varios países del continente Americano. Aunque es una enfermedad de relevancia médica debido a su potencial letalidad, es un padecimiento prevenible y tratable mediante intervenciones de diversa complejidad, casi todas accesibles a la mayoría de las naciones de la región. Debido a la interacción de múltiples factores de orden biológico, ecológico y social, su abordaje requiere de enfoques integrados, centrados en las siguientes líneas estratégicas:

1. Inclusión de la FMRR en la agenda regional de prioridades asistenciales y de investigación, con la asignación de recursos financieros para la implementación de programas específicos de prevención y control
2. Mejoramiento de la capacidad diagnóstica y la vigilancia epidemiológica
3. Fortalecimiento de la capacitación del personal de salud
4. Control poblacional del vector y tenencia responsable de mascotas
5. Promoción de la salud y prevención de la enfermedad
6. Fomento de la investigación regional

Es claro que existe la necesidad de fortalecer la educación médica y cambiar la práctica clínica en la FMRR. También debe reconocerse que la incidencia de la enfermedad puede continuar aumentando en la región debido a que diferentes fenómenos sociales y ecológicos continúan desafiando a los sistemas de salud y otras organizaciones sociales, de modo que su ocurrencia actual constituye un llamado urgente para la acción regional.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ningún tipo.

REFERENCIAS

1. Childs JE, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever. In: Rickettsial diseases (Infectious Diseases and Therapy). Ed. Raoult D, Parola P. Informa Health Care. New York, USA. 2007: p.97-116.
2. Labruna MB, Mattar S, Nava S, Bermudez S, Venzal JM, Dolz G, et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ Córdoba*. 2011; 16(2): 2435-2457.
3. Abarca K, Oteo J. Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latino América. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31(5): 569-576.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain spotted fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis. United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(RR-4): 1-28.
5. Walker DH, Paddock CD, Dumler JS. Emerging and re-emerging tick-transmitted rickettsial and ehrlichial infections. *Med Clin North Am*. 2008; 92(6): 1345-1361.
6. Goddard J. Ticks. In: Physician's guide to arthropods of medical importance. 5th Ed. USA: Taylor & Francis Group; 2007.
7. Szabó MPJ, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted fever tick vectors in Brazil. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013; 3(27): 1-9.
8. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, Krebs JW, Fishbein DB, Olson JG, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg*. 1995; 52: 405-413.
9. Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, Krebs JW, Paddock CD, Childs JE. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg*. 2000; 63(1,2): 21-26.
10. Openshaw JJ, Swerdlow DL, Krebs JW, Holman RC, Mandel E, Harvey A, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 2000-2007: interpreting contemporary increases in incidence. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(1): 174-182.
11. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RSB et al. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil. Clinical aspects. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1078: 252-254.
12. Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, Paddock CD, Blau DM, Ereemeeva ME, et al. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med*. 2005; 353: 587-594.
13. Suárez R, Beltrán EM, Sánchez T. El sentido del riesgo desde la antropología médica: consonancias y disonancias con la salud pública en dos enfermedades transmisibles. *Antipoda Rev Antropol Arqueol*. 2006; 3: 123-154.
14. Álvarez-Hernández G, Contreras-Soto JJ. Letalidad por Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012 [Carta al Editor]. *Salud Pública Mex*. 2013; 55 (2): 151-152.
15. Mosites E, Carpenter LR, McElroy K, Lancaster MJ, Ngo TH, McQuiston JH, et al. Knowledge, attitudes, and practices regarding Rocky Mountain spotted fever among healthcare providers, Tennessee, 2009. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88(1): 162-166.
16. Zientek J, Dahlgreen SF, McQuiston JH, Regan J. Self-reported treatment practices by healthcare providers could lead to death from Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr*. 2014; 164: 416-418.
17. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Tyring SK. Rickettsial infections around the world, Part 1: Pathophysiology and the Spotted Fever Group. *J Cutan Med Surg*. 2005; 9(2): 54-62.
18. Childs JE, Paddock CD. Passive surveillance as an instrument to identify risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: is there more to learn? *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 66(5): 450-457.
19. Paddock CD, Holman RC, Krebs JW, Childs JE. Assessing the magnitude of fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States: comparison of two national data sources. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 67(4): 349-354.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Rocky Mountain spotted fever: statistics and epidemiology.
21. Holman RC, McQuiston JH, Haberling DL, Cheek JE. Increasing incidence of Rocky Mountain spotted fever among the American Indian population in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(4): 601-605.
22. Folkema AM, Holman RC, McQuiston JH, Cheek JE. Trends in clinical diagnoses of Rocky Mountain spotted fever among American Indians, 2001-2008. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 86(1): 152-158.
23. de Lemos ERS, Alvarenga FB, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, Ferebee TL et al. Spotted fever in Brazil, a serological study and description of clinical cases in an endemic area of the state of Sao Paulo. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65(4): 329-334.
24. Del Fiol FS, Junqueira FM, Rocha MCP, Toledo MI, Barberato Filho S. A febre maculosa no Brasil. *Rev*

- Panam Salud Publica. 2010; 27(6): 461-466.
25. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AFC, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RSB et al. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil. Epidemiological aspects. Ann NY Acad Sci. 2006; 1078:170-172.
 26. Amancio FF, Amorim VD, Chamone TL, de Brito MG, Calic SB, Leite AC, et al. Epidemiological characteristics of Brazilian spotted fever in Minas Gerais, Brazil, 2000-2008. Cad Saúde Pública. 2011; 27(10): 1969-1976.
 27. Angerami RN, Morais EO, Katz G, da Silva LJ. Brazilian spotted fever in the paediatric age-segment in the State of Sao Paulo, southeastern Brazil, 2003-2006. Clin Microbiol Infect. 2009; 15 (suppl 2): 205-206.
 28. Bustamante ME, Varela G. Una nueva rickettsiosis en México. Resistencia de la fiebre manchada en los estados de Sinaloa y Sonora. Rev Inst Saud Enf Trop. 1943; 4:189-211.
 29. Gómez-Rivera N, Álvarez-Hernández G, García-Zárate MG, Fonseca-Chon I, Villalobos-García L, Cano-Rangel MA. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas: experiencia hospitalaria. Rev Mex Pediatr. 2013; 80(6): 227-231.
 30. De Lara-Huerta F, Cárdenas-Barragán R. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. Rev Enf Infec Pediatr. 2008; 22(85): 4-9.
 31. Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado KR, Arias-León JJ, Walker D, Zavala-Velázquez JE. An increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico, involving children. Am J Trop Med Hyg. 2008; 79(6): 907-910.
 32. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico "Actualización en la vigilancia epidemiológica de *Rickettsiosis*". Secretaría de Salud, México. 2010; 27(6): 1-4.
 33. Secretaría de Salud. Panorama Nacional de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* y las estrategias para su prevención y control. Programa de Acción Específico (PAE) para la prevención y control de las *Rickettsiosis* 2013-2018. Secretaría de Salud, México; 2015.
 34. Alvarez-Hernandez G, Murillo-Benitez C, Candia-Plata MC, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. Pediatr Infect Dis J. 2015; 34(2): 125-130.
 35. Hidalgo L, Orejuela M, Fuya P, Carrillo P, Hernández J, Parra E, et al. Rocky Mountain Spotted Fever, Colombia. Emerg Infect Dis. 2007;13(7): 1058-1060.
 36. Paddock CD, Fernandez S, Echenique GA, Sumner JW, Reeves WK, Zaki SR et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. Am J Trop Med Hyg. 2008; 78(4): 687-692.
 37. Forshey BM, Stewart A, Morrison AC, Galvez H, Rocha C, Astete H, et al. Epidemiology of spotted fever group and typhus group rickettsial infection in the Amazon Basin of Peru. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82(4): 683-690.
 38. Estripeaut D, Aramburú MG, Sáez-Llorens X, Thompson HA, Dasch GA, Paddock CD, et al. Rocky Mountain spotted fever, Panamá. Emerg Infect Dis. 2007; 13(11): 1763-1765.
 39. Tribaldos M, Zaldivar Y, Bermudez S, Samudio F, Mendoza Y, Martinez AA et al. Rocky Mountain spotted fever in Panama: a cluster description. J Infect Dev Ctries. 2011; 5(10): 737-741.
 40. Argiello AP, Hun L, Rivera P, Taylor L. Case report: a fatal urban case of Rocky Mountain spotted fever presenting an eschar in San José, Costa Rica. Am J Trop Med Hyg. 2012; 87(2): 345-348.
 41. Dumler JS, Walker DH. Rocky Mountain spotted fever – changing ecology and persisting virulence. N Engl J Med. 2005; 353(6): 551-553.
 42. Dantas-Torres F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. Parasites Vectors. 2010; 3: 26.
 43. McQuiston JH, Guerra MA, Watts MR, Lawaczeck E, Levy C, Nicholson WL, et al. Evidence of exposure to spotted fever group *Rickettsiae* among Arizona dogs outside a previously documented outbreak area. Zoonoses Public Health. 2011; 58: 85-92.
 44. Labruna M. Ecology of *Rickettsia* in South America. Ann NY Acad Sci. 2009; 1166: 156-166.
 45. Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, Bitam I, Fournier PE, Sotto A, et al. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. PLoS Negl Trop Dis. 2008; 2(11): e38.
 46. Nicholson WL, Paddock CD, Demma L, Traeger M, Johnson B, Dickson J, et al. Rocky Mountain spotted fever in Arizona: documentation of heavy environmental infestation of *Rhipicephalus sanguineus* at an endemic site. Ann NY Acad Sci. 2006; 1078: 338-341.
 47. Süss J, Klaus C, Gerstengarben FW, Werner FC. What makes ticks tick? Climate change, ticks, and tick-borne diseases. J Trav Med. 2008; 15(1):39-45.
 48. Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of ticks. Infect Dis Clin N Am. 2008; 22: 195-215.
 49. Drexler N, Miller M, Gerding J, Todd S, Adams L, Dahlgren FS, et al. Community-based control of

- the brown dog tick in a region with high rates of Rocky Mountain spotted fever, 2012-2013. *PLoS ONE*. 2014; 9(12): e112368.
50. Azad AF, Beard CB. Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerg Infect Dis*. 1998; 4(2):179-186.
51. Silverman DJ, Wisseman CL, Jr., Waddell AD, Jones M. External layers of *Rickettsia prowazekii* and *Rickettsia rickettsii*: occurrence of a slime layer. *Infect Immunity*. 1978; 22(1): 233-246.
52. Silverman DJ, Wisseman CL, Jr. Comparative ultrastructural study on the cell envelopes envelopes of *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, and *Rickettsia tsutsugamushi*. *Infect Immunity*. 1978; 21(3): 1020-1023.
53. Walker DH. *Rickettsiae*. 4 ed. Galveston, Texas, USA: Medical Microbiology; 1996.
54. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by *Rickettsia*. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 990: 1-11.
55. Rydkina E, Sahni A, Silverman DJ, Sahni SK. *Rickettsia rickettsii* infection of cultured human endothelial cells induces heme oxygenase 1 expression. *Infect Immunity*. 2002; 70(8): 4045-4052.
56. Kao GF, Evancho CD, Ioffe O, Lowitt MH, Dumler JS. Cutaneous histopathology of Rocky Mountain spotted fever. *J Cutan Pathol*. 1997; 24(10): 604-610.
57. Woods ME, Olano JP. Host defenses to *Rickettsia rickettsii* infection contribute to increased microvascular permeability in human cerebral endothelial cells. *J Clin Immunol*. 2008; 28(2): 174-185.
58. Heinzen RA, Grieshaber SS, Van Kirk LS, Devin CJ. Dynamics of actin-based movement by *Rickettsia rickettsii* in vero cells. *Infect Immunity*. 1999; 67(8): 4201-4207.
59. Van Kirk LS, Hayes SF, Heinzen RA. Ultrastructure of *Rickettsia rickettsii* actin tails and localization of cytoskeletal proteins. *Infect Immunity*. 2000; 68(8): 4706-4713.
60. Sporn LA, Shi RJ, Lawrence SO, Silverman DJ, Marder VJ. *Rickettsia rickettsii* infection of cultured endothelial cells induces release of large von Willebrand factor multimers from Weibel-Palade bodies. *Blood*. 1991; 78(10): 2595-2602.
61. Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever?. *Infect Dis Clin N Am*. 2008; 22: 415-432.
62. Woods CR. Rocky Mountain spotted fever in children. *Pediatr Clin N Am*. 2013; 60: 455-470.
63. Kulkarni A. Childhood rickettsiosis. *Indian J Pediatr*. 2010; 78: 81-87.
64. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica "Prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en población pediátrica y adulta en el primer y segundo nivel de atención". Secretaría de Salud. México; 2013.
65. Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis*. 1984; 150(4): 480-488.
66. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 724-732.
67. Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Rojas-Guerra MG, Padilla-Zamudio JG. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños. Consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gac Med Mex*. 2007; 143: 137-140.
68. Cunha BA. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. *Lancet*. 2008; 8: 143-144.
69. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LER, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr*. 2007; 150: 180-184.
70. Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, Eloubeidi MA, Smith SR, Sexton DJ. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Med*. 1996; 101: 621-626.
71. 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.
72. Walker DH, Mattern WD. Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med*. 1979; 139: 443-448.
73. Buckingham SC. Tick-borne Infections in Children: epidemiology, clinical manifestations and optimal management strategies. *Pediatr Drugs*. 2005; 7(3): 163-176.
74. Razzaq S, Schutze GE. Rocky Mountain spotted fever: A physician's challenge. *Pediatr Rev*. 2005; 26(4): 125-130.
75. Alvarez G, Rosales C, Sepulveda R. Rocky mountain spotted fever, a reemerging disease in Arizona and Sonora – Case study. *J Case Rep Stud*. 2014; 1(6): 601.
76. Todd SR, Dahlgreen FS, Traeger MS, Beltrán-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr*. 2015; 166(5): 1246-1251.

77. Ripoll CM, Remodegui CE, Ordoñez G, Arazamendi R, Fusaro H, Hyman MJ, et al. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61: 350-354.
78. Sexton DJ. Acute hearing loss and rickettsial diseases [Letter]. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 1506.
79. Oteo JA, Nava S, Sousa RD, Mattar S, Venzal JM, Abarca K, et al. Guías Latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31(1): 54-65.
80. Kato CY, Chung IH, Robinson LK, Austin AL, Dasch AG, Massung RF. Assessment of Real-Time PCR assay for detection of *Rickettsia* spp. and *Rickettsia rickettsii* in banked clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(1): 314-317.
81. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoërsdorff A, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(12): 1108-1132.
82. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(11): 2715-2727.
83. Cowan G. Rickettsial diseases: the typhus group of fevers - a review. *Postgrad Med J.* 2000; 76: 269-272.
84. Lacz NL, Schwartz RA, Kapila R. Rocky Mountain Spotted Fever. *J Eur Acad Dermatol Venereal.* 2006; 20(4): 411-417.
85. Dong J, Olano JP, McBride JW, Walker DH. Emerging pathogens: challenges and successes of molecular diagnostics. *J Mol Diagn.* 2008; 10(3): 185-197.
86. Fournier PE, Jensenius M, Laferl H, Vene S, Raoult D. Kinetics of antibody responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* infections. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9(2): 324-328.
87. Kowalczywska M, Vellaiswamy M, Nappez C, Vincentelli R, Scola BL, Raoult D. Protein candidates for the serodiagnosis of rickettsioses. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 64(1): 130-133.
88. Bouyer DH. Avances en el diagnóstico de la rickettsiosis en las Américas. En: Consulta OPS/OMS de expertos sobre rickettsiosis en las Américas. Informe final. Organización Panamericana de la Salud. Washington, USA, 2004: 35-42.
89. De Lemos-Sampaio LE. Investigación sobre Rickettsiosis: Diagnóstico y avances. En: Consulta OPS/OMS de expertos sobre rickettsiosis en las Américas. Informe final. Organización Panamericana de la Salud. Washington, USA, 2004: 33-34.
90. Regnery RL, Spruill CL, Plikaytis BD. Genomic identification of rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes. *J. Bacteriol.* 1991; 173: 1576-1589.
91. Centers for Disease Prevention and Control. Consequences of Delayed Diagnosis of Rocky Mountain spotted fever in children-West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. *MMWR.* 2000; 49: 885-888.
92. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever. A clinician's dilemma. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 769-774.
93. Minniear TD, Buckingham SC. Managing Rocky Mountain spotted fever. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009; 7(9): 1131-1137.