



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLÁN

Investigación hemero - bibliográfica

del género *Rickettsia*

(*Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowazekii*)

y su importancia en México.

TESIS

Que para obtener el título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

Héctor Jesús Hernández Hernández

Asesora: Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira

Coasesora: Q.B.P. Elvia Arzate Figueroa

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

2013



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.

ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

Investigación hemero-bibliográfica del género Rickettsia (Rickettsia rickettsii, Rickettsia typhi, Rickettsia prowazekii) y su importancia en México.

Que presenta el pasante: **Héctor Jesús Hernández Hernández**
Con número de cuenta: **40501155-7** para obtener el Título de: **Químico Farmacéutico Biólogo**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 20 de septiembre de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Juan Pablo Martínez Labat	
VOCAL	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira	
SECRETARIO	MVZ. Gabriela Fuentes Cervantes	
1er SUPLENTE	M. en C. Natahliel Soto Guevara	
2do SUPLENTE	QFB. Leticia Cubillo Carrillo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

Agradecimientos

Es muy difícil empezar con un orden preciso de agradecimientos, debido a que hay muchas personas importantes en mi vida, sin embargo no por eso dejan de ser tan valiosas.

A mis abuelos, mis padres, hermanos y familia por todo el apoyo brindado, el amor, respeto, cariño, enseñanzas, por haberme tenido tanta paciencia y seguir confiando en mí.

A la UNAM y a la FES Cuautitlán por darme la oportunidad de ser parte de esta máxima casa de estudios, por permitirme formarme académicamente y profesionalmente por el gran orgullo de permitirme egresar de esta institución.

A mis asesoras

A la Doctora Susana, por su confianza para la realización de este trabajo, por sus consejos y apoyo, por aceptar ser mi asesora de tesis y el ánimo para seguir adelante y ser parte esencial en mi desarrollo académico.

A la QBP Elvia por haberme dado la idea de este tema y aventurarme, el apoyo, su confianza, su gran paciencia, recomendaciones y todos los consejos.

Agradezco de la manera especial al honorable jurado, por sus valiosas observaciones, comentarios, que me permitieron enriquecer más el trabajo y por el valioso tiempo que dedicaron al revisarlo.

A todos los profesores de la Facultad, que comparten sus conocimientos para la formación de los futuros profesionistas.

A todos los compañeros y amigos de la carrera que se cruzaron en mi camino por todos los momentos que hemos pasado dentro y fuera de la universidad.

Al personal en el InDRE en los diferentes laboratorios, que me brindaron todo su apoyo, conocimiento, y atención.

Y todas las personas que han estado y estarán conmigo siempre, por todas las historias, el valor, perseverancia y pasión por la vida, muchas gracias a todos.

De cuánto trabajo me tomé, cuánta dificultad hube de sufrir,
cuántas veces desesperé, cuantas otras veces desistí y comencé de nuevo,
por el empeño de aprender y continuar,
testigo es mi conciencia, que lo he padecido y quienes conmigo han vivido.

Sor Juana Inés de la Cruz

Los principios inmediatos de los seres vivientes serian indestructibles si se eliminaran los organismos más pequeños y aparentemente más inútiles de entre todos los creados por dios. Y la vida seria imposible, debido a que se interrumpiría súbitamente el retorno al reino animal y a la atmósfera de todos aquellos cuerpos que habían dejado de vivir.

Louis Pasteur

Si las puertas de la percepción
quedaran depuradas,
todo se habría de mostrar al hombre
tal cual es: infinito.

William Blake

Todo lo nuevo y significativo debe relacionarse siempre con las antiguas raíces:
aquellas raíces auténticamente fecundas que deben escogerse con gran esmero de entre las que se limitan a sobrevivir.

Bela Bartok

«Lupus est homo homini, non homo, quom qualis sit non novit»

(«Lobo es el hombre para el hombre, y no hombre, cuando desconoce quién es el otro»)

Tito Maccio Plauto (*Titus Maccius Plautus*) en su obra *Asinaria*, Acto II, escena cuarta

Índice general

Lista de figuras	2
Lista de tablas	5
Lista de Abreviaturas	6
1.- Resumen	8
Revisión documental	10
Cronología de antecedentes históricos.	10
Justificación	21
2.- Objetivo general	23
2.1.- Objetivos específicos	23
3.- Metodología	24
Generalidades	25
Características morfológicas	25
Tinción	25
Composición química y metabolismo	26
Estructura antigénica	26
Genoma	27
Taxonomía	28
Distribución.....	32
Patogenia.....	34
Inmunología.....	39
Género <i>Rickettsia</i>	40
3.1. - <i>Rickettsia rickettsii</i>	40
3.2. - <i>Rickettsia parkeri</i>	56
3.3.- <i>Rickettsia typhi</i>	63
3.4.- <i>Rickettsia prowazekii</i>	73
Género <i>Ehrlichia</i>	85
Morfología	85
Patogenia del género <i>Ehrlichia</i>	86
3.5.- <i>Ehrlichia canis</i>	88
3.6.- <i>Ehrlichia chaffeensis</i>	95
3.7.- <i>Ehrlichia ewingii</i> y <i>Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum</i>	101
Métodos de diagnóstico	109
Técnicas indirectas.....	109
Técnicas directas.....	112
Prevención	120
Medidas de control de las garrapatas.....	121
Medidas de control de las pulgas de la rata.	127
Medidas de control para eliminar piojos	131
Tratamiento	133
Resistencia a agentes antimicrobianos	135
4.- Discusión	136
5.- Conclusiones	140
Glosario.....	142
6.- Bibliografía	150

Lista de figuras

Figura	Título	Página
1	Frotis de <i>Rickettsia prowazekii</i> débilmente teñido con Gram.	25
2	Microfotografía de la tinción de Gimenez en saco vitelino revelando la presencia de las bacterias <i>Rickettsia rickettsii</i> .	26
3	Árbol filogenético y relación de los miembros del orden <i>Rickettsiales</i> .	29
4	Distribución geográfica mundial del género <i>Rickettsia</i> .	33
5	Distribución geográfica mundial del género <i>Ehrlichia</i> .	33
6	Pasos iniciales de la patogenia de la <i>Rickettsia</i> .	37
7	Morfología externa de la garrapata hembra <i>Rhipicephalus sanguineus</i> en vista dorsal.	43
8	Morfología externa de la garrapata hembra <i>Rhipicephalus sanguineus</i> en vista ventral.	43
9	Garrapatas <i>Rhipicephalus sanguineus</i> en vista dorsal.	44
10	Microfotografía electrónica de barrido de la morfología dorsal del capítulo de una garrapata adulta.	45
11	Microfotografía electrónica de barrido de la morfología ventral del capítulo de una garrapata adulta.	45
12	Mapa de la distribución en América del norte de <i>Rickettsia rickettsii</i> .	47
13	Etapas inmaduras y maduras de la garrapata <i>Rhipicephalus sanguineus</i> .	48
14	Oviposición de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> .	49
15	Muda de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> .	50
16	Ciclo de vida de <i>Rickettsia rickettsii</i> en la garrapata <i>Rhipicephalus sanguineus</i> .	51
17	Erupciones típicas en pacientes con FMMR.	54
18	Garrapata macho <i>Amblyomma maculatum</i> transmisor de <i>Rickettsia parkeri</i> .	57
19	Ciclo de vida de <i>Amblyomma maculatum</i> vector de <i>Rickettsia parkeri</i> .	58
20	Distribución en América del norte de <i>Rickettsia parkeri</i> .	59
21	Diferentes tipos de escaras en pacientes con <i>Rickettsia parkeri</i> .	60

Figura	Título	Página
22	Lesiones cutáneas de un paciente con rash vesicular por <i>Rickettsia parkeri</i> .	61
23	Forma de cocobacilos (color rojo) de <i>Rickettsia parkeri</i> en el citoplasma de las células mono nucleares inflamatorias de una escara.	61
24	Morfología de pulga hembra <i>Xenopsylla cheopis</i> .	65
25	Mapa de la distribución en América del norte de <i>Rickettsia typhi</i> .	67
26	Ciclo de vida de los sifonápteros.	69
27	El ciclo clásico de infección en la naturaleza por transmisión del tifo murino.	71
28	Diferencia de tamaño del género <i>Pediculus humanus var. corporis</i> .	75
29	Distribución de <i>Rickettsia prowazekii</i> .	77
30	Piojo del cuerpo hembra en vista lateral alimentándose de la piel.	78
31	Ciclo biológico del piojo <i>Pediculus humanus var. corporis</i> .	80
32	Paciente con erupción tífica producida por <i>Rickettsia prowazekii</i> .	82
33	Paciente con erupciones petequiales en la segunda semana de infección de tifo.	83
34	Entrada de <i>Ehrlichia</i> a la célula mononuclear y formación de la mórula.	88
35	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> hembra como transmisor de <i>Ehrlichia canis</i> .	90
36	Ciclo de vida de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> como vector de <i>Ehrlichia canis</i> .	91
37	<i>Ehrlichia canis</i> con inclusiones (mórula) dentro del citoplasma de un monocito.	93
38	Numerosas mórulas (flecha), de <i>Ehrlichia canis</i> en células de cultivo DH82.	93
39	Vectores de <i>Ehrlichia chaffeensis</i> a) <i>Amblyomma americanum</i> , b) <i>Dermacentor variabilis</i> .	96
40	Ciclo biológico de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> como vector de <i>Ehrlichia chaffeensis</i> .	97
41	Tinción de sangre periférica (célula inferior) con la tinción de Wright observándose la mórula.	99

Figura	Título	Página
42	<i>Ixodes pacificus</i> e <i>Ixodes scapularis</i> , vectores de <i>Anaplasma phagocytophilum</i> .	102
43	Ciclo biológico de <i>Ixodes scapularis</i> como vector de <i>Anaplasma phagocytophilum</i> .	104
44	Tinción de Wright en una muestra de sangre periférica en un neutrófilo, revelando una morula (flecha).	106
45	Presentación de SNAP ® 4DX ® Plus.	119
46	Liberación de deltametrina de acuerdo al corte transversal de la banda protectora.	123
47	Como quitar las garrapatas de la piel mediante unas pinzas.	125, 126

Lista de tablas

Tabla	Título	Página
1	Sucesos históricos más importantes sobre el género <i>Rickettsia</i> .	11 - 20
2	Filogenómica comparativa del género <i>Rickettsia</i> .	27
3	Clasificación taxonómica moderna de la familia <i>Rickettsiaceae</i> .	30
4	Diferenciación de los géneros de la familia <i>Rickettsiaceae</i> .	31
5	Características epidemiológicas de <i>Rickettsia</i> de mayor interés clínico en México.	31
6	Secuencia patogénica en las infecciones por <i>Rickettsia</i> .	35
7	Características de las especies de <i>Ehrlichia</i> .	86
8	Algunas consideraciones sobre la prueba de IP.	111
9	Ventajas y desventajas de la prueba de PCR.	113
10	Secuencias de los primer utilizados para el gen de 17 Kda de varias especies de <i>Rickettsia</i> .	113
11	Ventajas y desventajas de la prueba de Shell vial.	116
12	Otras pruebas de diagnóstico disponibles para rickettsias.	117
13	Recomendaciones generales para la prevención de FMMR.	124
14	Diferencias entre el combate MIP y tradicional.	129
15	Dosis de antibióticos recomendada para la administración al paciente infectado.	134

Lista de Abreviaturas

AGH	Anaplasmosis Granulocítica Humana
Arp 2/3	Proteína relacionada con actina 2/3
ATP	adenosina de trifosfato
°C	grados centígrados
CF	fijación del complemento
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
DEET	N, N-dietil-meta-toluamida
EGC	Ehrlichiosis Granulocítica Canina
EGH	Ehrlichiosis Granulocítica Humana
EMC	Ehrlichiosis Monocítica Canina
EMH	Ehrlichiosis Monocítica Humana
FAK	Quinasa de adhesión focal
gt1A	gen de citrato sintasa
GA	Grupo Ancestral
GFM	Grupo de las Fiebres manchadas
GT	Grupo tifo
GTR	Grupo transicional
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IgM	Inmunoglobulina M
IgG	Inmunoglobulina G
IPI	Inmunoperoxidasa indirecta
kDa	KiloDalton
Ku70	Subunidad de DNA dependiente de la proteína quinasa
LCR	Líquido cefalorraquídeo

LPS	Lipopolisacáridos
Mb	Megabase
NOM	Norma Oficial Mexicana
FMMR	Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
pb	pares de bases
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
rOmpA	Proteína de membrana externa Rickettsial A
rOmpB	Proteína de membrana externa Rickettsial B
rRNA	RNA Ribosomal

1.- Resumen

Rickettsiosis es el término que agrupa a las enfermedades infecciosas causadas por las bacterias del género *Rickettsia*.

En México se pueden reconocer tres especies de importancia médica, *Rickettsia rickettsii*, perteneciente al grupo de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas; *Rickettsia typhi* que produce el tifo murino ó endémico y *Rickettsia prowazekii* causante del tifo exantemático ó epidémico (Gillespie *et al.*, 2009; Meneses *et al.*, 2010).

Las rickettsias son bacterias intracelulares estrictas, el género pertenece a la familia *Rickettsiaceae*, son débilmente gramnegativos, presentan enzimas y pared celular, utilizan oxígeno; son sensibles a los antibióticos (Rivers y Horsfall, 1965).

Rickettsia se encuentra en vectores hematófagos como las garrapatas, pulgas y piojos que actúan como reservorios, al alimentarse pueden transmitirse a los humanos (Brenner *et al.*, 2005; Renesto *et al.*, 2005).

Infectando principalmente las células endoteliales, las cuales revisten pequeños vasos sanguíneos y en consecuencia, dichos vasos se inflaman o se obstruyen, o bien comienzan a perder sangre dentro de los tejidos que los rodea. Cuando llegan a las células endoteliales, inducen la fagocitosis dentro del citosol, escapando del fagosoma para proliferar por fisión binaria simple, siendo expulsadas por exocitosis para seguir infectando células contiguas (Mansueto *et al.*, 2012).

Los síntomas aparecen de 6 a 18 días después de la infección, los primeros síntomas comienzan con escalofríos, temblores, dolor de cabeza y fiebre súbita, con una duración de aproximadamente 12 días. Cerca del 80 % de los pacientes infectados desarrollan una erupción cutánea leve, ligeramente sobre elevada de color rosa al cabo de 4 o 5 días, afectando sólo a una pequeña parte del organismo y resulta difícil de ver, desapareciendo gradualmente.

Las enfermedades que producen las especies del grupo tifo se encuentran asociada a la pobreza, el hacinamiento y las malas condiciones higiénicas, sin embargo en el grupo de las fiebres manchadas las personas que van de campamento o de excursión pueden

sufrir la infección, si se encuentran en contacto con garrapatas, por estos motivos no ha podido ser erradicada en ningún lugar del mundo (Jensenius *et al.*, 2004).

Dentro de las pruebas que se realizan para el diagnóstico, el examen histopatológico de vesículas, la detección de DNA a través de PCR en una muestra de sangre o tejido. El aislamiento de una muestra clínica en un cultivo celular o bien identificando anticuerpos por medio de inmunofluorescencia indirecta (La Scola y Raoult, 1997).

Revisión documental

Cronología de antecedentes históricos.

El tifo afecto a la población probablemente desde tiempos muy antiguos, se tienen las primeras descripciones de tifo que realizó Tucídides quien registro la Gran Plaga de Atenas en el siglo V d.c. (Barba, 2009; Mercado *et al.*, 2006; Raoult y Roux, 1997), en España se había difundido durante la conquista de Granada, (1489-1490) procedente de Chipre, a la cual le llamaron “tabardillo”, debido a que la piel se encontraba cubierta de manchas pardas, y causando una gran mortalidad (Cordero, 2001; Zinsser, 1935).

Fray Bernardino de Sahagún relata lo siguiente, con los primeros conquistadores vino también el tifo europeo era una “fiebre pestilencial”, esta acompañó a los españoles por su travesía desde el viejo continente, al llegar a América con el desembarco, no solo los hombres venían sino también traían consigo, ratas, piojos y pulgas, para transmitirla y mantenerla endémica en diversos puntos de la Nueva España, propagándose por la movilización de los individuos piojosos, portadores de la enfermedad, condiciones de miseria, hambre y mala higiene (Lugo-Olín, 1994; Martínez-Mendoza, 2005).

En México se manifestó una enfermedad que los indígenas llamaban en náhuatl *matlazahuatl*, compuesta por dos vocablos: *matlatl* significa red, y *zahuatl* significa pústula, sarna, roña o erupción cutánea, sirviendo de prefijo para diversas palabras compuestas: *matlazahuatl* (erupción como red o en forma de red), “era una fiebre eruptiva que padecían los mexicanos y los pueblos del Anáhuac”, que los españoles llamaron tabardete o tabardillo mexicano, después conocida como tifo exantemático o fiebre petequial, ha estado muy distribuida en el territorio mexicano aproximadamente desde el siglo XVI (Márquez Morfín, 1994; Mercado, 2010; Ocaranza, 2011; Tenorio-Trillo, 2010; Zinsser, 1935).

En 1530 se difundió por todo el territorio de Nueva Galicia (hoy Jalisco), reapareciendo en la capital mexicana en 1545, en palabras de Fray Bernardino de Sahagún, “hubo una pestilencia grandísima y universal, donde en toda Nueva España murió la mayor parte de la gente que en ésta había” (Cordero, 2001).

Las guerras europeas e imperiales fueron el escenario natural del tifo. Millones de personas adquirieron este mal a lo largo del siglo XIX, en guerras civiles, hospitales o campos de prisioneros, la historia de las rickettsias es larga (tabla 1) (Mercado, 2010).

Tabla 1. Sucesos históricos más importantes sobre el género *Rickettsia*.

Año	Evento
1541	El fraile Fray Bernardino de Sahagún, cuenta que en la propia ciudad de México y en Tlatelolco, él enterró más de diez mil muertos de tabardete, enfermando al terminar (Cordero, 2001; Martínez-Mendoza, 2005).
1570	Impresión del primer libro de medicina publicado en la Nueva España, “ <i>La Ópera medicinalia</i> ”, se detallaban algunos síntomas y características de ciertas enfermedades, una gran parte se dedica al estudio del tabardete o tabardillo, describiendo las petequias, escrito por el médico Francisco Bravo (Márquez Morfín, 1994; Martínez-Mendoza, 2005; Ocaranza, 2011).
1576	Cerca de 2 millones de muertes fueron atribuidas a la epidemia de <i>matlazahuatl</i> , esta enfermedad primero afectó a personas indígenas. Era presentado como “pujamiento de sangre”, reconocido después como tabardillo, pudiéndose pensar que fue tifo exantemático (Alcantara <i>et al.</i> , 2004; Márquez Morfín, 1994; Ocaranza, 2011; Zinsser, 1935).
1579	El médico García de Farfán publica “ <i>Tratado breve de Medicina</i> ” describiendo al tifo como: “De la calentura que llaman tabardete por los puntos que salen. Estas manchas son síntomas o accidentes que lo mucho que el humor causa”. Algunos dicen que la causa del tabardete es el aire y vivir con los hombres donde hay lagunas (Márquez Morfín, 1994; Martínez-Mendoza, 2005).
1608	El médico Juan de Barrios publicó “ <i>Verdadera Medicina Cirugía y Astrología</i> ” escribe que el tabardillo son todas las calenturas podridas y accidentes malignos que a los enfermos les vienen con delirios, falta de memoria, falta de respiración, desmayos, pulsos blandos, etc. (Martínez-Mendoza, 2005).
1618	Impresión del tratado de higiene y climatología con el título de “Sitio naturaleza y propiedades de la ciudad de México”, describiendo al tifo como una enfermedad muy frecuente (Martínez-Mendoza, 2005).

Año	Evento
1736	En varias ciudades del país, Morelos, Puebla, Hidalgo y Distrito Federal inicia una epidemia de <i>matlazahuatl</i> , algunos indios enfermaron y murieron a consecuencia de esta epidemia, se crean los hospitales, San Rafael, Santa Catarina Mártir, de la Teja y Nuestra Señora de los Milagros (Martínez-Mendoza, 2005).
1737	A principios de año se esparció desde Tacuba el tifo por todo el valle de México, hacia diversos municipios del Estado de México, desde Atizapán, San Pedro Calimaya, Metepec, Tlayacapan y el valle de Toluca. Para febrero llegaba hasta Cuernavaca; en marzo a Guanajuato, el Bajío en la zona central, Cholula, Acatzingo, Zacatelco, Tlaxcala, Tepeaca, Tepeji y la ciudad de Puebla, luchaban esforzadamente contra el llamado “ángel de la muerte” (Cuenya, 1996).
1772	Noticia importante al público, relativa a la epidemia llamada <i>matlazahuatl</i> por don José Antonio de Alzate y Ramírez impresa en México, en la imprenta Mexicana (Ocaranza, 2011).
1813	Epidemia de tifo en la jurisdicción parroquial de Cuautitlán, observando que entre la clase menesterosa de la población era donde causaba mayores estragos, se instaló en la hacienda de Lechería una botica, donde acudían los habitantes en busca de ayuda, extendiéndose el mal por no tener como costear los medicamentos (Lugo-Olín, 1994).
1836	William Wood Gerhard pudo diferenciar el tifo transmitido por piojos de la fiebre tifoidea, cuando la presencia de un exantema permitió su distinción de la tifoidea, sin embargo, no pudo precisar al agente causal (Rivers y Horsfall, 1965; Raoult y Roux, 1997).
1844	El documento fundacional de la tifología mexicana fue escrito por el médico Miguel Francisco Jiménez. “Apuntes para la historia de la fiebre petequial o tabardillo que se observa en México” (Márquez Morfín, 1994; Martínez-Mendoza, 2005).
1862	Muere el héroe de la defensa de Puebla, el general Ignacio Zaragoza, abatido por la epidemia de tifo que mató a miles de soldados, tanto imperiales como mexicanos (Tenorio-Trillo, 2010).
1896	En el Valle del Rio Snake, un médico en Idaho Montana EEUU, describe inicialmente la FMRR, llamándola sarampión negro (por el exantema característico) o de la fiebre del sendero (Barba, 2009).

Año	Evento
1899	<p>El Dr. Edward E. Maxey reporta el primer caso clínico como “una enfermedad febril con delirio, dolores articulares y muscular severo, acompañada de una profusa erupción, de color rojo púrpura, progresando hasta volverse de color negro. Inicialmente aparece en los tobillos, muñecas y frente, extendiéndose rápidamente a todas partes del cuerpo”.</p> <p>Denominándose fiebre manchada de Idaho, era más común en la primavera, y la opinión general era que se transmitía por el agua potable del deshielo de la nieve, presentando un manuscrito de la enfermedad en un periódico médico (Barba, 2009; Hun-Opfer, 2008; Mercado, 2010; Parola <i>et al.</i>, 2005).</p>
1903	<p>En el Boletín del Consejo Superior de Salubridad se publicaron algunos casos de fiebre petequial comunicados por el médico Luis de la Torre en Ahome, Sinaloa (Bustamante y Varela, 1943; Cuevas, 2007).</p>
1904	<p>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, alimentos o agua, pero era transmitida por la garrapata de la madera (género <i>Dermacentor spp.</i>) sugiriéndolo como el vector involucrado en la transmisión de la FMMR y que el parásito eritrocitario <i>Piroplasma hominis</i> es el agente causal (Barba, 2009; Hun-Opfer, 2008; Weiss y Strauss, 1991).</p>
1905	<p>Los doctores McCalla y Brereton de Boise, Idaho llevaron probablemente a cabo los primeros estudios que demuestran que la garrapata de la madera (<i>Dermacentor andersoni</i>) puede transmitir la enfermedad al ser humano (Rivers y Horsfall, 1965).</p>
1906	<p>La Secretaria de Instrucción Pública a cargo de Justo Sierra abrió una convocatoria en el que otorgaba un premio monetario a los autores que presentaran los mejores trabajos sobre el tifo, sin embargo no hubo ganador (Fernández del Castillo, 1955).</p>
1906	<p>Howard Taylor Ricketts, atraído por el origen de la FMMR, realizo estudios en el Valle de Bitterroot en Montana, comprobando que la enfermedad era transmitida a los humanos por la lesión que producía la garrapata de la madera (<i>Dermacentor andersoni</i>), definiendo al agente como una especie de bacilo bipolar e intracelular, determinando que la infección en artrópodos se transmitía vía transovárica (De Lara y Cárdenas, 2008; Hun-Opfer, 2008; Margulis y Palmer, 2005; Medina de la Garza, 1999; Mercado, 2010).</p>

Año	Evento
1907	Howard Taylor Ricketts demostró que las garrapatas infectadas, en huevo o en cualquiera de los estadios del ciclo de desarrollo, al alimentarse de mamíferos infectados mantienen al microorganismo de por vida. Junto a su colega Wilder, comprobaron mediante estudios serológicos cruzados, que la FMMR y la fiebre del tifo son dos entidades diferentes y separadas (Rivers y Horsfall, 1965).
1909	Durante el gobierno de Porfirio Díaz se lanza una nueva convocatoria, pueden participar personas de cualquier nacionalidad, otorgándose premios en efectivo a quienes presentaran sus investigaciones por el descubrimiento del agente del tifo, el modo de inmunizar, de transmisión y su cura (Cuevas, 2007; Fernández del Castillo, 1955; Tenorio-Trillo, 2010).
1909	Charles Nicolle, C. Comte y E. Conseil presentaron un trabajo original, en el que proponían con éxito la transmisión de la enfermedad por la mordedura del piojo del cuerpo o piojo blanco llamándolo (<i>Pediculus vestimenti</i>). El mismo Nicolle afirma haber sido el pionero en los estudios sobre el tifo exantemático, antes que cualquier otro equipo de investigadores (Fernández del Castillo, 1955; Priego, 2004; Tenorio-Trillo, 2010).
1910	En México Howard Taylor Ricketts y Russell Morse Wilder realizan una investigación en la cárcel de Belén y la penitenciaría en busca del agente causal de tifo exantemático y su transmisión, queriendo estudiar las condiciones en estas cárceles. Examinaron la sangre de manchas de pacientes con tifo (con la tinción de Giemsa) encontrando pequeños bacilos bipolares. En mayo, muere el Dr. Ricketts a causa de esta enfermedad (Cuevas, 2007; De Lara y Cardenas, 2008; Margulis y Palmer, 2005; Medina de la Garza, 1999; Schultz y Morens, 2009; Weiss y Strauss, 1991).
1910	Nathan Brill, publicó sus observaciones sobre una enfermedad que presentaba mucha semejanza con el tifo exantemático, describió una enfermedad similar al llamado tifo epidémico, clásico o exantemático de México, finalmente se comprobó que la fiebre que Brill descubrió en Nueva York era tifo, ; pero más leve y sin relación con los piojos corporales, pero sí existía una cepa exclusiva de México (Rivers y Horsfall, 1965; Tenorio-Trillo, 2010).

Año	Evento
1911	El Instituto Bacteriológico Nacional y el ministro de educación pública en México, Justo Sierra le rinden un homenaje póstumo al Dr. Howard Taylor Ricketts y en su memoria editan un libro en español relatando los descubrimientos sobre el tifo mexicano (De Lara y Cárdenas, 2008; Medina de la Garza, 1999).
1911	<p>En junio de 1911, Charles Nicolle y sus colaboradores, en la Academia de Ciencias de París, establecieron tres hechos importantes acerca del tifo y su transmisión.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La sensibilidad del hámster al tifo 2. La sensibilidad del mono a la sangre de hámster infectado de tifo, si bien el cuyo no presentaba una enfermedad típica 3. La posibilidad de practicar al menos algunas transmisiones alternadas entre monos y hámster (Priego, 2004).
1915	Epidemia de tifo en el Valle de México se atienden a 600 personas en el Hospital General, el médico Alfonso Pruneda es el encargado de la campaña contra el tifo. (Martínez-Mendoza, 2005).
1915	El austriaco Stanislaus Joseph Matthias Von Prowazek, que dirigía el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, fue comisionado para el estudio del tifo exantemático en Belgrado y Constantinopla. Confirmó los hallazgos de Ricketts respecto al vector y al agente causante infectándose y muriendo ese año (Gross, 1996; Medina de la Garza, 1999; Tenorio-Trillo, 2010).
1916	El doctor brasileño Henrique Da Rocha-Lima aisló en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo el agente causante de tifo transmitido por el “piojo blanco” o “piojo del cuerpo”, denominando a la bacteria <i>Rickettsia prowazekii</i> en memoria de Ricketts y Von Prowazek ambos fallecieron de tifo durante sus investigaciones científicas (Medina de la Garza, 1999; Schultz y Morens, 2009; Tenorio-Trillo, 2010; Weiss y Strauss, 1991).
1917	M. H. Neill había descrito una hinchazón inflamatoria del escroto en cobayos inoculados con sangre de casos de tifo entre personas mexicanas en Texas. Esta comunicación aportó una primera posible diferencia experimental entre el tifo de México y el tifo europeo (Leon, 1944; Rivers y Horsfall, 1965).

Año	Evento
1919	Se llevó a cabo un Congreso de tabardillo en Toluca concluyendo que: la reacción de Weil-Felix con el <i>Proteus X</i> es de gran valor diagnóstico, la transmisión se efectúa mediante el piojo, su prevención depende de la campaña contra este ectoparásito. Estableciéndose en el Hospital General en el pabellón de tifosos. “La Comisión Central para el estudio del tabardillo” (Martínez-Mendoza, 2005).
1919	S. Burt Wolbach identificó a las rickettsias dentro de las células endoteliales, las características, la morfología de la bacteria intracelular designando como organismo causal a <i>Dermacentroxenus rickettsii</i> , confirmando que la garrapata transportaba a la bacteria causante de la FMMR (Barba, 2009; Parola <i>et al.</i> , 2005).
1920	El Dr. Tomas Perrin introduce en la práctica clínica la reacción de Weil-Felix para el diagnóstico del tabardillo (Martínez-Mendoza, M., 2005). La FMMR desde este año es reportada al Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (Barba, 2009).
1922	El uso del término genérico <i>Dermacentroxenus</i> no fue universalmente aceptado, por lo que rápidamente fue unificado el género <i>Rickettsia</i> (en honor al doctor Howard Taylor Ricketts). Sobre estas bases, el nombre <i>Rickettsia rickettsii</i> fue propuesto en 1922 por E. Brumpt (Barba, 2009).
1924	Roscoe R. Spencer y Ralph R. Parker desarrollan exitosamente una vacuna proveniente de garrapatas infectadas, constituyendo la primera vacuna efectiva contra la FMMR (Barba, 2009; Gross, 1996).
1925	El Prof. Carlos Christian Hoffman escribió un artículo llamado “La fiebre manchada de Choix”, siendo probable que se tratara de FMMR en Sinaloa. (Bustamante y Varela, 1943; De Lara y Cárdenas, 2008).
1926	Kenneth F. Maxcy infirió a partir de estudios clínico epidemiológicos que el reservorio del tifo en el sureste de Estados Unidos eran los roedores (ratas y ratones) y postuló su transmisión al hombre por los artrópodos entre las pulgas, los ácaros o posiblemente las garrapatas (Fernández del Castillo, 1955; Rivers y Horsfall, 1965).

Año	Evento
1928	En México, el tifo, fue descrito por los doctores mexicanos; Miguel Otero, Ángel Gaviño, Maximiliano Ruiz Castañeda y Gerardo Varela; el doctor suizo residente en la ciudad de México; Hermann Mooser y por el doctor germano estadounidense Hans Zinsser (Tenorio-Trillo, 2010).
1928	Charles Nicolle recibe el premio Nobel por sus descubrimientos sobre el tifo epidémico que es transmitido por los piojos del cuerpo (<i>Pediculus humanus var. corporis</i>) (Gross, 1996; Tenorio-Trillo, 2010).
1928	Se establecían dos tipos de tifo: un tipo único mexicano el de Mosser (murino o endémico); siendo la rata el reservorio, que pasa al humano por las pulgas, y el tifo europeo (histórico) el cual se transmite de humano a humano por el piojo. Mooser describía el largo proceso mexicano, en una carta dirigida a Hans Zinsser (Márquez Morfín, 1994; Tenorio-Trillo, 2010).
1929	Mooser publicó cuatro ensayos individuales y tres en colaboración (con Varela, Ruiz Castañeda y Sparrow); y tanto él como sus colaboradores fueron el centro de la revolución en la investigación del tifo (Tenorio-Trillo, 2010).
1930	Durante la década de los 30's el género <i>Rickettsia</i> aparece por primera vez en los libros de bacteriología, descritas como un grupo basado en la filtrabilidad, teñidas pobremente con la tinción de Gram observándose negativas; Castañeda y Machiavello utilizan la tinción de Giemsa modificada para describir las propiedades tintoriales del género <i>Rickettsia</i> (Parola <i>et al.</i> , 2005).
1931	Mooser, Castañeda y Zinsser lograron aislar dos cepas de <i>Rickettsia prowazekii</i> en cerebros de ratas capturadas en la prisión de Belén en la ciudad de México, durante una epidemia de tifo (Leon, 1944).
1932	En México, Hermann Mooser estableció la diferencia entre el tifo exantemático y el tifo murino, producido por la <i>Rickettsia typhi (mooseri)</i> y transmitido por la pulga de la rata (Leon, 1944; Márquez Morfín, 1994; Martínez-Mendoza, 2005; Medina de la Garza, 1999).
1934	Zinsser aisló casos de la fiebre de Brill, adelantando la hipótesis de que se trataba de una recidiva de tifo epidémico (enfermedad de Brill-Zinsser), cepa de tifo que demostró ser de la variedad ocasionada por el piojo (Medina de la Garza, 1999; Tenorio-Trillo, 2010; Weissmann, 2005).

Año	Evento
1934	En la lucha contra el tifo exantemático son importantes las investigaciones realizadas por el Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda quien desarrolló una vacuna cultivando el microorganismo <i>Rickettsia prowazekii</i> en el pulmón de ratón, difundió y perfeccionó la vacuna en beneficio de la población más marginada (Martínez-Mendoza, 2005; Weissmann, 2005).
1935	Hans Zinsser escribe un célebre libro sobre el papel de las epidemias en la historia: “Rats, Lice and History” dedicándole un capítulo al tifo. Muchos descubrimientos nuevos tanto en la profilaxis como en las vacunas estaban aún por llegar (Tenorio-Trillo, 2010; Weissmann, 2005).
1939	Se reportan el caso de 3 muertes en Gómez Palacio, Durango, por un cuadro parecido al tifo sin embargo, no se encontraron piojos (De Lara y Cárdenas, 2008).
1938	H. R. Cox descubre que la <i>Rickettsia</i> puede crecer en el saco vitelino de embriones de pollo, este método es utilizado para preparar grandes cantidades de antígeno para pruebas serológicas (Bustamante y Varela, 1943; Gross, 1996; Rivers y Horsfall, 1965).
1940	En varios estados de la República Mexicana se reportan diversos casos de FMMR. En este mismo año se descubre el cloranfenicol y las tetraciclinas, y se observa una disminución en el porcentaje de letalidad de esta enfermedad, bajo la primicia de que el tratamiento es efectivo siempre y cuando se inicie de manera temprana (Barba, 2009).
1943	Se aísla por primera vez el microorganismo <i>Rickettsia</i> , proveniente de una muestra de sangre humana en el municipio de El Fuerte, Estado de Sinaloa (Bustamante y Varela, 1943; De Lara y Cárdenas, 2008).
1944	La Secretaría de Salubridad y Asistencia adoptó en forma rutinaria la aplicación en masa con DDT, utilizado en brotes de piojos y varios insectos ayudando para el control del tifo (Gross, 1996; Martínez-Mendoza, 2005).
1944	Ruiz Castañeda prepara una vacuna antitifo bivalente de gran concentración antigénica con mezclas de <i>Rickettsia</i> de tipo murino y clásico, aplicándose 3 dosis vía subcutánea (Ruiz-Castañeda, 1944).

Año	Evento
1944	Ortiz Mariotte, Bustamante y Varela realizan estudios encontrando que el microorganismo de FMMR <i>Rickettsia rickettsii</i> es transmitido al humano cuando se alimenta la garrapata común del perro, favoreciendo la transmisión a los niños de poblaciones rurales, identificando como vector a la garrapata (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>) Latreille, 1806 en el Chinal, Municipio de Alamos, Sonora (De Lara y Cárdenas, 2008; Ortiz-Mariotte <i>et al.</i> , 1944).
1945	El Doctor Alfonso Elizondo y sus colaboradores describen a la enfermedad del grupo de fiebre manchada y a la garrapata <i>Rhipicephalus sanguineus</i> en la Comarca Lagunera (Bustamante <i>et al.</i> , 1946; De Lara y Cárdenas, 2008).
1945	Cuarta Reunión Interamericana de Tifo en la ciudad de México, se distribuyo entre sus participantes una medalla grabada con los rostros de Ricketts, Nicolle y Hans Zinsser (Tenorio-Trillo, 2010).
1947	A partir de triturado de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , inoculados en cobayos se encontró un cuadro semejante a la FMMR, las pruebas serológicas y de inmunidad cruzada demuestra que se trata de una <i>Rickettsia</i> diferente de las descritas anteriormente dándole el nombre de “Fiebre de Michoacán” (Bustamante <i>et al.</i> , 1947)
1947	<i>Rickettsia prowazekii</i> fue aislada en los siguientes estados, Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Sinaloa y Sonora, así como en la Ciudad de México. En otros doce estados se aísla <i>Rickettsia typhi</i> (Barba, 2009).
1952	Loeffler y Mooser, propusieron el termino enfermedad de Brill-Zinsser en reconocimiento de las observaciones que realizo Zinsser, sobre la importancia de este padecimiento (Rivers y Horsfall, 1965).
1967	En el municipio de Atlacomulco, Estado de México, que se encontraba libre de tifo durante 5 años, sufrió un brote transmitido por piojos asociado con un caso de la enfermedad de Brill-Zinsser en un hombre de 76 años de edad, 40 casos fueron diagnosticados y una muerte (Alcantara <i>et al.</i> , 2004).
1970	El tifo transmitido por piojos presento un repunte, probablemente como resultado del desarrollo de unidades habitacionales suburbanas, así como por la transformación de tierras de cultivo en áreas recreativas (Barba, 2009).

Año	Evento
1980	Tres brotes de tifo ocurrieron en comunidades rurales, dos en Chiapas y una en el Estado de México (Alcantara <i>et al.</i> , 2004).
1983	El tifo epidémico ocasiono que 22 personas enfermaran y una defuncion en el Municipio de San Felipe del Progreso en la localidad de San Juan Coté, Estado de México (Alcantara <i>et al.</i> , 2004).
1985	En algunos estados de la República Mexicana, como Sinaloa, Nuevo León y Coahuila, desde 1985 se reporta año tras año la presencia de tifo endémico, o murino, y fiebre manchada (Mercado, 2010).
2002	Personal de la oficina de la Secretaria de Salud del Estado de México evalúa el riesgo de que la gente que vivía en áreas previamente tíficas entren a programas de impacto y medición, realizándose un estudio de 393 sueros humanos analizados por (IFI) para anticuerpos IgG en contra de <i>Rickettsia prowazekii</i> , considerando los títulos mayores a 64 como positivos (Alcantara <i>et al.</i> , 2004).
2006	Reporte de un caso de tifo epidémico en un niño en Jalisco, puso en alerta a los médicos para considerar al tifo endémico una enfermedad re-emergente (Mercado, 2010).
2007	Se presenta un caso clínico de un hombre de 61 años que después de haber acudido a Oaxaca tres semanas después del huracán Wilma presentó un cuadro febril, caracterizado por fiebre nocturna, mialgias, artralgias generalizadas y diaforesis nocturna profusa que llevó al diagnóstico de tifo murino (García et al., 2007)
2009	Centenario del descubrimiento acerca de la transmisión de tifo, realizada en el verano de 1909 (Schultz y Morens, 2009).
2009	Inicios de año se detectó en el municipio de Mexicali, Baja California la presencia de la enfermedad provocada por el microorganismo intracelular <i>Rickettsia rickettsii</i> y <i>Rickettsia prowazekii</i> , involucrando a la garrapata <i>Rhipicephalus sanguineus</i> (Bustamante y Pon, 2010a).

Justificación

Las rickettsiosis son enfermedades causadas por el género *Rickettsia* y constituyen un problema de impacto a nivel mundial ya que afecta amplios sectores de la población.

Desde el punto de vista de la Salud Pública, el panorama global de la rickettsiosis está asociado al subdesarrollo económico y cultural y presentan elevadas incidencias en zonas con sub-urbanización vulnerable. Al inicio del 2009 se detectó un brote muy importante en el municipio de Mexicali, Baja California con la presencia de la enfermedad provocada por la bacteria intracelular *Rickettsia rickettsii* y *Rickettsia prowazekii* (Bustamante y Pon, 2010a).

De acuerdo a la página <http://www.promedmail.org/es> entre 2009 y 2011 en el país se estudiaron 2 mil 617 casos de rickettsiosis.

En Baja California se han estudiado hasta el mes de octubre del año 2011, 396 casos sospechosos de *Rickettsia*, de los cuales 367 corresponden a Mexicali, 15 Tijuana, 11 Ensenada, 2 Rosarito y 1 caso sospechoso correspondió al municipio de Tecate. Con 10 casos de defunciones (9 confirmadas, 8 Mexicali, 1 Tijuana, 1 descartada-Mexicali).

Durante diciembre de 2011 Autoridades de Salud alertaron sobre un brote epidémico de *Rickettsia* en Michoacán, se registraron 25 casos confirmados y 99 sospechosos, teniendo una tasa de mortalidad en pacientes de rickettsiosis de hasta el 35 %, una tasa alta en este tipo de padecimientos, el último brote detectado se dio en 2009, pero con sólo 9 casos en el Municipio de La Piedad.

Durante el año 2012, 500 de ellos documentados, de los cuales 120 fueron defunciones, el 93 % de los casos se encontró en Baja California y Baja California Sur.

De acuerdo al SINAVE, durante el año 2012 la Secretaría de Salud del Estado confirmó tres nuevos casos de rickettsiosis en Saltillo. El Subdirector de Promoción y Prevención de la Salud, Marco Antonio Ruiz Pradis, dio a conocer que se analizaron 29 muestras de posibles casos de infección por *Rickettsia rickettsii*, pero sólo tres de ellos salieron positivos.

Tras la confirmación de estos casos, la SS tiene registrados 13 casos (2 en Torreón, 1 en Parras, 1 en Ramos Arizpe y 9 en la capital del estado), de los cuales han fallecido ocho personas.

En los diarios locales de Mexicali en Baja California en Enero del año 2013, se confirmó que un menor de 11 años falleció víctima de la infección, siendo el segundo caso que se da en época de invierno. El cuadro clínico, inició una semana antes del ingreso al nosocomio, el niño presentó en un primer momento un padecimiento de vías respiratorias altas, evolucionando después a una enfermedad que parecía ser del tracto digestivo hasta que finalmente presentó alteraciones del estado de conciencia y erupciones en la piel.

La rickettsiosis representa un desafío para la Salud Pública Mexicana dado su carácter de enfermedad emergente a la que se le adiciona además de la complejidad social, la dificultad en el diagnóstico. Es una enfermedad poco conocida y difundida en nuestro medio, esto genera que sus síntomas se asocien a otras enfermedades. Las personas afectadas rara vez refieren haber sentido picaduras o prurito, por lo que el vector puede pasar inadvertido (Martín del Campo *et al.*, 2010; Meneses *et al.*, 2010).

El principal interés es llevar a cabo esta recopilación hemero - bibliográfica para conocer más sobre las especies de *Rickettsia* y los vectores causantes de las rickettsiosis así como el panorama actual.

Los nuevos brotes epidémicos de rickettsiosis en todo el mundo han permitido conocer la epidemiología y presentación de estos cuadros clínicos, y con ayuda de las nuevas técnicas moleculares, se describe la filogenia de estas bacterias, cuyo manejo implica un aislamiento muy difícil y alto nivel de bioseguridad (laboratorios de bioseguridad nivel 3).

Aunque en la mayoría de las unidades hospitalarias nacionales no se cuenta con medios de identificación moleculares, el conocimiento práctico de la descripción clínica y su relación con vectores, puede ser de ayuda para el clínico, pues esta sospecha diagnóstica disminuiría el riesgo de muerte del paciente.

2.- Objetivo general

Llevar a cabo la investigación bibliográfica y hemerográfica sobre el género *Rickettsia* enfatizando en las especies *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia parkeri*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowazekii*, y del género *Ehrlichia* sobre las especies *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii* y *Anaplasma phagocytophilum* en México.

2.1.- Objetivos específicos

Describir los antecedentes históricos de *Rickettsia* en México.

Buscar la información bibliográfica y hemerográfica generada sobre las especies de *Rickettsia* y las especies de *Ehrlichia*.

Describir el agente etiológico involucrado para cada especie y el vector involucrado.

Recopilar información publicada sobre la patogenia, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento, prevención y el control de las rickettsiosis.

3.- Metodología

Búsqueda de información sobre las rickettsias, estableciendo una estrategia de investigación bibliográfica y hemerográfica recopilando información de manera ordenada, lógica y coherente.

Visita a diferentes bibliotecas en busca de bibliografía.

Recopilación del material con información actualizada a partir de libros, publicaciones científicas y de bases de datos en medios electrónicos.

Búsqueda de artículos en bases de datos.

Journal of Clinical Microbiology

Microbiology

Journal Emerging Infectious Disease

Springer Ling

Revisar los artículos de acuerdo a su contenido, realizar la lectura de cada artículo.

Organización de artículos de acuerdo a cada especie, así como el tipo de vector que esté relacionado.

Generalidades

Características morfológicas

El género *Rickettsia* incluye un grupo de microorganismos, débilmente gramnegativos, observándose pleomórficas, desde cocos, bacilos y hasta filamentos (figura 1), variando en tamaño y forma (0.3-0.5 μm de diámetro por 0.8- 2.0 μm de largo), inmóviles, son bacterias intracelulares obligadas, requiriendo un hospedero celular para replicarse, por fisión binaria (Barba, 2009; Brenner *et al.*, 2005; Burrows, 1974; Renesto *et al.*, 2005).

En la escala biológica ocupa un sitio intermedio entre las bacterias y los virus filtrables (Rivers y Horsfall, 1965).

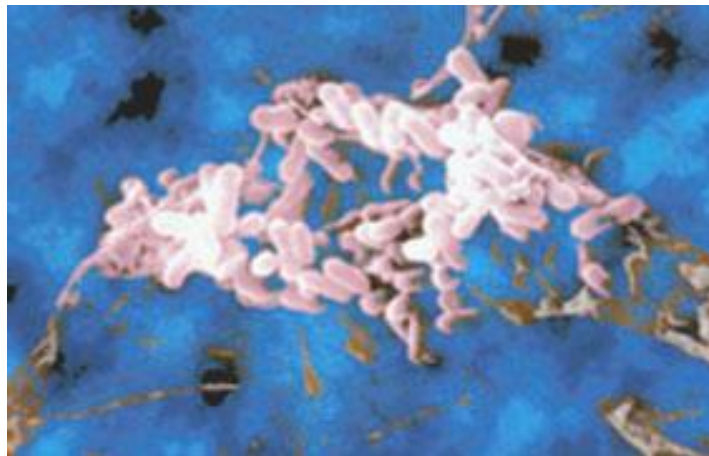


Figura 1. Frotis de *Rickettsia prowazekii* débilmente teñido con Gram (Dautry, 2008).

Tinción

Se tiñen por procedimientos especiales como; Gimenez, en el cual retienen la fucsina básica observándose de rojo (figura 2); Castañeda, se tiñen de azul claro sobre fondo rosa; Macchiavello son teñidos de rojo sobre fondo azul; Wright en cortes de tejidos, se observan de azul el núcleo y rosado el citoplasma. (Burrows, 1974; Parola *et al.*, 2005; Raoult y Roux, 1997)

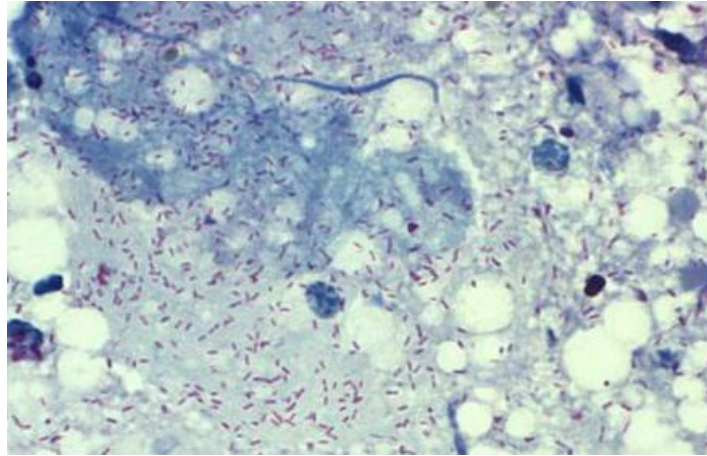


Figura 2. Microfotografía de la tinción de Gimenez en saco vitelino revelando la presencia de las bacterias *Rickettsia rickettsii* (Fuente: http://eol.org/data_objects/3602455 visitado 13 de febrero de 2013).

Composición química y metabolismo

Rickettsia posee una pared celular compleja, con lipopolisacáridos (LPS), contiene peptidoglicanos, consisten en ácido glutámico, alanina, y ácido diaminopimérico, en una relación molar de 1.0:2.3:1.0 (Brenner *et al.*, 2005), los ácidos teicoicos no han sido detectados (Brezina *et al.*, 1973).

Las bacterias son capaces de sintetizar proteínas y pueden producir adenosina de trifosfato (ATP) mediante el ciclo de Krebs. Parece que actúan como parásitos energéticos que utilizan el ATP de las células del hospedero mientras esté disponible (Murray *et al.*, 2006).

Las células de los hospederos contribuyen con los sustratos primarios glutamato, glutamina y piruvato, factores como ATP, NAD, la coenzima A y aminoácidos, para la manutención de la integridad morfológica durante el crecimiento y la multiplicación por fisión binaria (Brezina *et al.*, 1973; Dreher-Lesnick *et al.*, 2008).

Estructura antigénica

El género presenta una proteína común de 17-kDa identificada en todas las especies se cree que sea una lipoproteína, parte de esta se encuentra en la superficie expuesta. Se ha

especulado que pueda desempeñar un papel de protección (Hun-Opfer, 2008; Zavala *et al.*, 2009).

Todas las rickettsias tienen dos proteínas de superficie; una proteína de membrana externa rickettsial B (rOmpB) de 135-kDa, y una proteína de membrana rickettsial A (rOmpA) de 190- 200 kDa como constituyente menor, es muy similar entre todas las rickettsias del GFM (Barba, 2009; Dasch, 1981; Hun-Opfer, 2008; Policastro y Hackstadt, 1994).

Tanto OmpA y OmpB contienen epítomos especie específicos (SPAs) (Barba, 2009) los cuales proveen las bases para la serotipificación de las rickettsias (Bernabeu-Wittel y Segura-Porta, 2005).

Genoma

Posee ribosomas y ambos genomas ADN y RNA, (Barba, 2009) el tamaño del genoma de las rickettsias es cuatro veces más pequeño que el genoma de bacterias entéricas y de bacterias de forma libre (1.0 a 1.4 Mb para la mayoría de *Rickettsia* y de 4.8 Mb para *E. coli*) (tabla 2), consiste de un cromosoma circular simple (Andersson *et al.*, 1998; McLeod *et al.*, 2004; Roux *et al.*, 1997).

Las secuencias genómicas de las rickettsias del grupo tifo presentan una alta homología (80 % a nivel de ADN) en el ancho del genoma (Bechah *et al.*, 2010; Dreher-Lesnick *et al.*, 2008).

Tabla 2. Filogenómica comparativa del género *Rickettsia*.

Grupo rickettsial	<i>Rickettsia spp.</i>	Tamaño de genoma (bp)	No. De genes	% G + C	% de Codificación
GFM	<i>Rickettsia rickettsii</i>	1 257 710	1 346	32.4	78.5
GT	<i>Rickettsia typhi</i>	1 111 496	877	29	76.3
GT	<i>Rickettsia prowazekii</i>	1 111 523	872	28.9	76.2

(Adaptado de Brenner *et al.*, 2005; McLeod *et al.*, 2004; Gillespie *et al.*, 2009).

Taxonomía

La clasificación taxonómica se basaba en las características morfológicas, ha tenido varios cambios en 9a. edición del Manual de Bacteriología Determinativa de Bergey, en la Sección 9, se conformaba dentro de la clase Alphaproteobacteria, dentro del orden Rickettsiales dividido en tres familias, *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae*, y *Anaplasmataceae* (Brenner *et al.*, 2005; Weinert *et al.*, 2009).

Dumler *et al.*, en 2001 en un artículo publicado en el *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* proponen la reorganización de las especies de *Ehrlichia*, a través de la eliminación de los géneros de la familia *Rickettsiaceae* y la incorporación de las especies dentro de la familia *Anaplasmataceae*.

Así los géneros: *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia*, *Wolbachia* y *Aegyptianella* se incorporan a la Familia *Anaplasmataceae* dentro del orden *Rickettsiales* en la (figura 3) los recuadros presentados en el árbol filogenético se encuentra diferenciados de acuerdo a; el *Phylum* de color rojo, el Orden de color anaranjado, la familia de color verde, el género de color azul y las especies de color morado.

La especie actualmente denominada *Anaplasma phagocytophilum* engloba las especies, denominadas *Ehrlichia equi* y *Ehrlichia phagocytophilum* el agente de la ehrlichiosis granulocítica humana (EGH) (Dumler *et al.*, 1995)

Esta clasificación se ha modificado en los últimos años por los estudios, basados en el análisis del gen para la subunidad 16S rRNA, útil para la identificación a nivel de género, el estudio de este gen no proporciona la identificación a nivel de especie, permitiendo la reclasificación entre el orden *Rickettsiales*, (tabla 3) (Raoult y Roux, 1997; Roux *et al.*, 1997), por otro lado *Rochalimaea* se ha combinado con *Bartonella* y removido de la familia *Rickettsiaceae*, *Coxiella* ha sido removido de la familia *Rickettsiaceae* dando lugar al orden “*Legionellales*” (Brenner *et al.*, 2005).

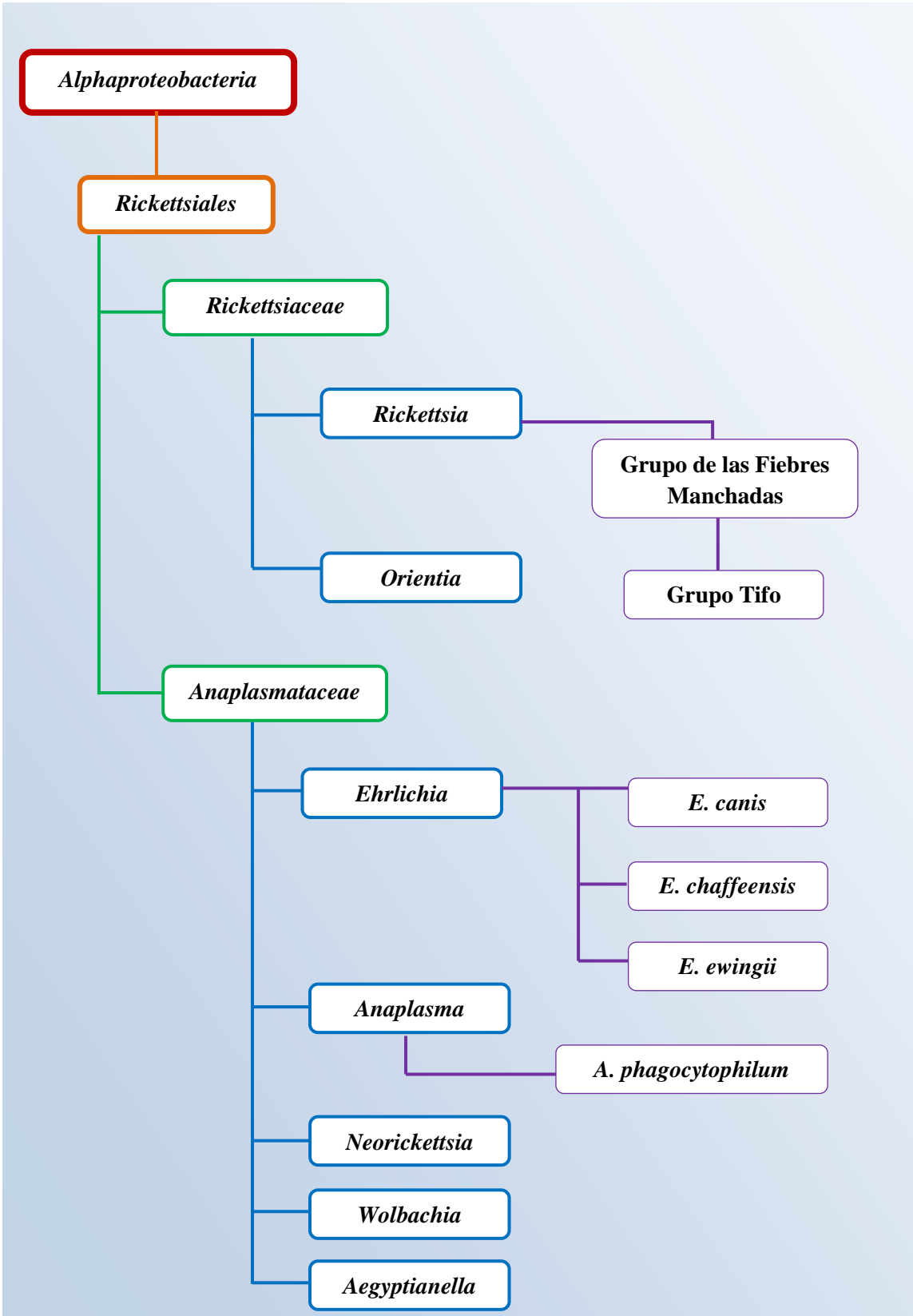


Figura 3. Árbol filogenético y relación de los miembros del orden *Rickettsiales* (Basado en Brenner *et al.*, 2005)

Tabla 3. Clasificación taxonómica moderna de la familia *Rickettsiaceae*.

Reino		Bacteria			
Phylum	<i>Proteobacteria</i>				
Clase	<i>Alphaproteobacteria</i>				
Orden	<i>Rickettsiales</i>				
Familia	<i>Rickettsiaceae</i>				
Género	<i>Rickettsia</i>			<i>Orientia</i>	
Grupo	Ancestral	(GT) Tifo	Transicional	(GFM) Grupo de fiebres manchadas	Grupo tifo de los matorrales
Especies	<i>Rickettsia belli</i> y <i>Rickettsia canadensis</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i> y <i>Rickettsia typhi</i>	<i>Rickettsia akari</i> , <i>Rickettsia felis</i> , <i>Rickettsia australis</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Rickettsia parkeri</i> , <i>Rickettsia conorii</i> Algunas otras	<i>Orientia tsutsugamushi</i>

(Adaptado de Brenner *et al.*, 2005; Gillespie *et al.*, 2009; Weinert *et al.*, 2009; Mansueto *et al.*, 2012).

La familia *Rickettsiaceae* se encontraba constituido por bacterias gram negativas *Coxiella*, *Rickettsia*, y *Rochalimaea*. *Rickettsia tsutsugamushi* dio lugar a un nuevo género: *Orientia* ahora conocido como *Orientia tsutsugamushi* del Grupo tifo de los matorrales, con una sola especie, las características de diferenciación entre *Rickettsia* y *Orientia* de acuerdo a su estructura exterior (tabla 4) (Brenner *et al.*, 2005; Tamura *et al.*, 1995).

Actualmente la familia *Rickettsiaceae* consiste en dos géneros: Género 1: *Rickettsia* y el Género 2: *Orientia* (Tamura *et al.*, 1995).

Tabla 4. Diferenciación de los géneros de la familia *Rickettsiaceae*.

	<i>Rickettsia</i>	<i>Orientia</i>
Componentes de la pared celular		
LPS	+	-
Peptidoglicanos	+	-
OmpB	+	-
Lipoproteína prevista de 17 kDa	+	-
Proteína de 56 kDa	-	+
Mol % G + C de DNA	29 -33	28.1 – 30.5
+ : 90 % o más de las cepas son positivas		
- : 90 % o más de las cepas son negativas		
(Adaptado de Brenner <i>et al.</i> , 2005).		

Las especies del género *Rickettsia*, se han dividido en los grupos (tabla 5), Grupo de las fiebres manchadas (GFM) constituido por más de 20 especies siendo la más patógena *Rickettsia rickettsii*; Grupo tifo (GT), conformado por *Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowazekii* (Scola y Raoult, 1997).

Tabla 5. Características epidemiológicas de *Rickettsia* de mayor interés clínico en México.

Agente causal	Entidad clínica	Virulencia	Vector/hospedero	Distribución geográfica	Escara	Exantema
(GFM) <i>Rickettsia rickettsii</i>	Fiebre manchada de las montañas rocosas	++++	Garrapatas /humanos/ mamíferos	América	No	Maculopapuloso afectando a palmas y plantas
<i>Rickettsia parkeri</i>	Fiebre manchada de las montañas rocosas	++	Garrapatas /humanos/ venado cola blanca	Costa este de Estados Unidos	Si	Maculopapuloso afectando a palmas y plantas
(GT) <i>Rickettsia typhi</i>	Tifo murino	+++	Pulgas/humanos /roedores	Universal	No	Maculopapuloso sin afectar a palmas y plantas
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifo epidémico	++++	Piojo/humano	Universal	No	Maculopapuloso sin afectar a palmas y plantas

(Adaptado de Bernabeu-Wittel y Segura-Porta, 2005; Parola *et al.*, 2005).

Distribución

Estas enfermedades prevalecen a lo largo del mundo (figura 4), con cierta delimitación geográfica por el tipo de reservorios y vectores involucrados, el tifo exantemático surge como una enfermedad emergente, asociado a la guerra, pobreza, hacinamiento, mientras que el tifo murino por falta de saneamiento ambiental y las malas condiciones higiénicas (aseo corporal y limpieza del entorno), el grupo de las fiebres manchadas se encuentra estrechamente relacionada con alteraciones del ecosistema (vegetación y fauna), expansión de pastizales, incremento del número de perros, continuando los problemas de salud públicos potenciales en nuevas áreas debido a la dispersión (Azad, 1990; Barba, 2009; Martín del Campo *et al.*, 2010).

Entre las especies de *Rickettsia* que con mayor frecuencia causan enfermedad y amenazan la vida de los humanos (*Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia parkeri*, *Rickettsia typhi* y *Rickettsia prowazekii*), esta última fue la primer arma biológica, desarrollada por la Unión Soviética, durante los años 30's, producida en polvo y formas líquidas para el uso como aerosol, han sido clasificadas por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y el CDC como un potencial agente para el bioterrorismo, debido a la disponibilidad de los vectores en la naturaleza y a que no se encuentra disponible una vacuna (McLeod *et al.*, 2004; Renesto *et al.*, 2005; Svraka *et al.*, 2006; Walker, 2009; Zhu *et al.*, 2005).

La distribución de *Ehrlichia* es principalmente en la parte norte del Ecuador (figura 5) *Ehrlichia chaffeensis*, se aisló en 1991 en los Estados Unidos, en 1999, se encontró que *Ehrlichia ewingii*, el agente de la ehrlichiosis granulocítica canina, también puede causar la enfermedad en los humanos encontrándose principalmente en Norteamérica (Parola y Raoult, 2001).

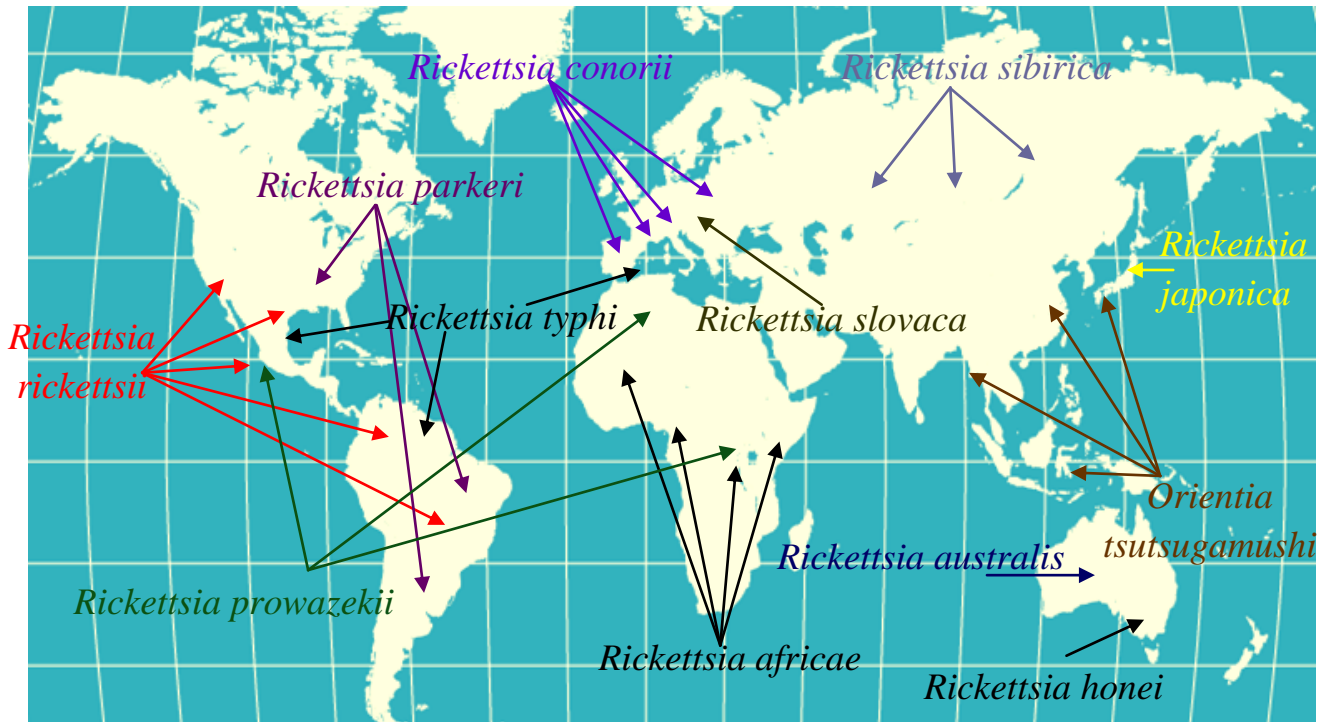


Figura 4. Distribución geográfica mundial del género *Rickettsia* (Basado en Jensenius *et al.*, 2004; Walker, 2007).

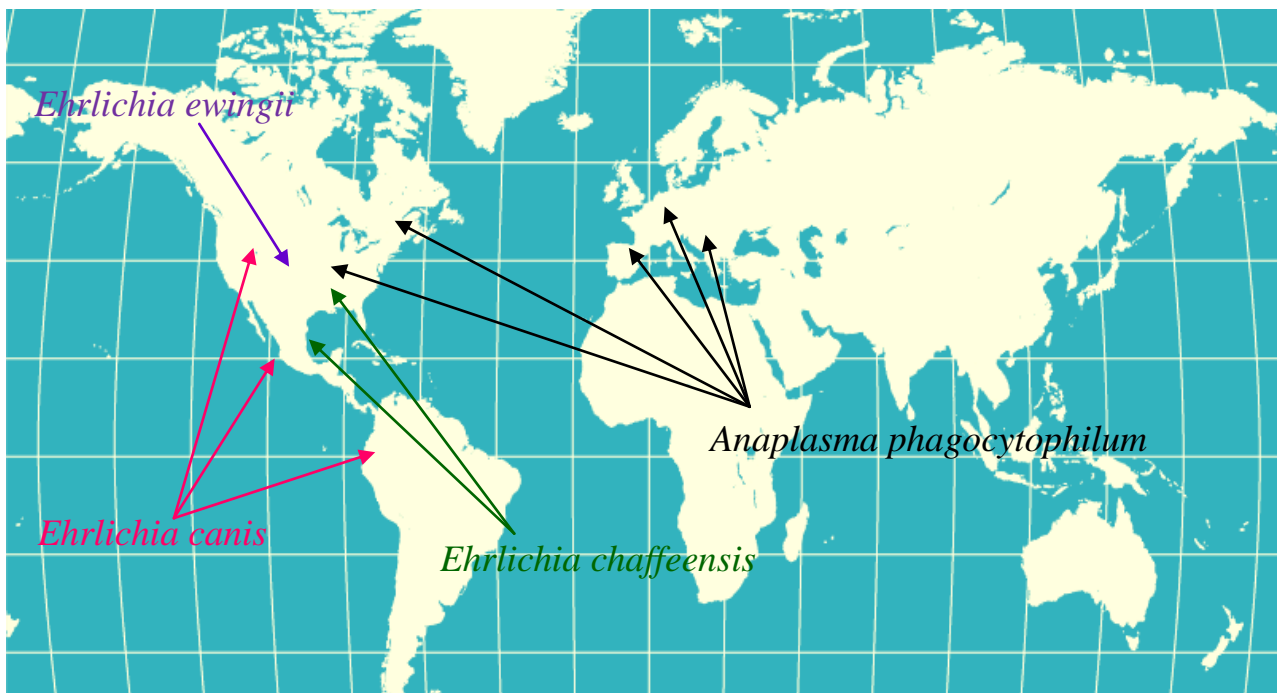


Figura 5. Distribución geográfica mundial del género *Ehrlichia* (Basado en Azad y Beard, 1998; Parola y Raoult, 2001; Walker, 2007).

Patogenia

La patogenicidad de las rickettsias involucra 2 eventos importantes:

- El primer evento considerado está dentro del vector, debe encontrarse infectado con *Rickettsia*, el microorganismo se mantiene vivo en las células del hospedero, utilizando la energía de estas para replicarse y sobrevivir (Riley *et al.*, 2010; Walker, 2007).

Las rickettsias del GFM necesitan poder escapar de la barrera del intestino de la garrapata, diseminándose a las glándulas salivales y ser transmitido cuando se alimenta del hospedero vertebrado, mientras que en las rickettsias del GT se multiplica en el epitelio del intestino medio, lesionándolo y son expulsadas al lumen intestinal para ser excretadas en las heces de pulga o piojo, siendo introducidas en las heridas por medio del rascado (McLeod *et al.*, 2004).

La célula blanco de la *Rickettsia* lo constituyen el endotelio: la capa de células planas que recubre toda la vasculatura, considerado como un órgano con múltiples funciones de regulación de angiogénesis, homeostasis, permeabilidad, intercambio de líquidos y electrolitos, tono vascular, inmunidad e inflamación (tabla 6).

- El segundo evento de patogénesis, comienza cuando la *Rickettsia* produce una rápida diseminación hacia el endotelio vascular, después de la inoculación dérmica siendo un paso crítico para establecerse e infectar (Morón *et al.*, 2001; Martínez *et al.*, 2005).

Se han documentado por experimentación algunas enzimas involucradas para la entrada de *Rickettsia*, como lo son la activación de fosfoinositol 3-quinasa (PI3 - K), Cdc42, (una pequeña GTPasa), la ligasa de ubiquitina c-Cbl, tirosinas de la familia Src, la quinasa de adhesión focal (FAK), todas las proteínas del hospedero para la entrada no se encuentran elucidadas todavía (Mansueto *et al.*, 2012).

Tabla 6. Secuencia patogénica en las infecciones por *Rickettsia*.

Paso patogénico	Características
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 nódulos linfáticos regionales. Torrente sanguíneo de todos los órganos.
Célula u órgano blanco	Endotelio, macrófagos, posiblemente hepatocitos??? Diseminación de la infección endotelial por todos los órganos como son cerebro y pulmones, afectando órganos vitales.
Evasión de la defensa del hospedero	Escape por medio del fagosoma Selección por resistencia Interferón- γ . Diseminación de célula a célula.

(Tomado y modificado de Barba, 2009; Rydkina *et al.*, 2005).

Interacción de las rickettsias con las células del hospedero

Algunos estudios sobre el GFM (*Rickettsia rickettsii* y *Rickettsia conorii*) (figura 6), indica que la interacción mediante un complejo formado por un ligando/receptor unido a las células endoteliales del hospedero (Ku70 presente en las células de los mamíferos) es un receptor involucrado para que la *Rickettsia* entre a las células del hospedero (Mansueto *et al.*, 2012; Martínez *et al.*, 2005).

La *Rickettsia* se unen al receptor Ku70 de células endoteliales a través de la proteína de membrana externa B (OmpB), estas interacciones entre Ku70-OmpB a la membrana celular induce la expresión de mas Ku70, permitiendo mayor adhesión de OmpB y consecuentemente la invasión de las rickettsias a células del hospedero no fagocitadas (Hun-Opfer, 2008; Morón *et al.*, 2001).

Reclutando a la ubiquitina ligasa c-Cbl, para la entrada futura de *Rickettsia* a las células por lo que se lleva a cabo una ubiquitinización de Ku70 y la célula no entra en apoptosis.

La infección por *Rickettsia* en las células endoteliales activa el factor nuclear kB, que inhibe la apoptosis y media la producción de citocinas pro inflamatorias, produce la IL-6,

IL-8, y la proteína quimiotáctica de monocitos 1. Este retraso de muerte de las células endoteliales permite el crecimiento intracelular de la *Rickettsia* (Walker, 2007).

Entonces la *Rickettsia* se internan mediante fagocitosis, entrando en el citosol de la célula del hospedero, donde toma los nutrientes, adenosina de trifosfato, aminoácidos y nucleótidos, disponibles para el crecimiento y para evitar la fusión fagolisosomal y morir, en este momento las rickettsias deben escapar del fagosoma. La *Rickettsia* secreta fosfolipasa D y la hemolisina C, codificados por los genes *pld* y *thyC* respectivamente (Parola *et al.*, 2009; Walker & Ismail, 2008).

En el citosol, expresan una proteína de superficie conocida como RickA, la cual es responsable de la activación de la proteína relacionada con actina 2/3 (Arp2/3), es activado por tirosina quinasas de la familia src, el grupo de la fiebre manchada activan e inducen la reestructuración del citoesqueleto por la polimerización de la actina (Barba, 2009; Brenner *et al.*, 2005; Martínez y Cossart, 2004; Riley *et al.*, 2010; Raoult y Roux, 1997).

En el grupo de la fiebre manchada, los filamentos de actina (filopodio) propulsan a la *Rickettsia*, deformando la membrana celular, entonces se invagina en la célula adyacente. La alteración de ambas membranas celulares permiten a la *Rickettsia* entrar en la célula de al lado sin estar expuestos al medio ambiente extracelular. (Gouin *et al.*, 2004; Parola *et al.*, 2009; Renesto *et al.*, 2005; Riley *et al.*, 2010; Walker, 2007; Walker & Ismail, 2008).

Las rickettsias del grupo Tifo como *Rickettsia prowazekii* no estimula la movilidad basada en la actina y *Rickettsia typhi* exhibe sólo la movilidad errática, entonces se acumulan en cantidades masivas dentro del citoplasma hasta la lisis celular, entonces las células endoteliales revientan liberándose las bacterias en el torrente sanguíneo (Barba, 2009; Raoult y Roux, 1997; Walker, 2007; Mansueto *et al.*, 2012).

- Proteína Ku70
- c - Cbl
- Fosfoinositol 3-quinasa (PI3 - K)
- Cdc42

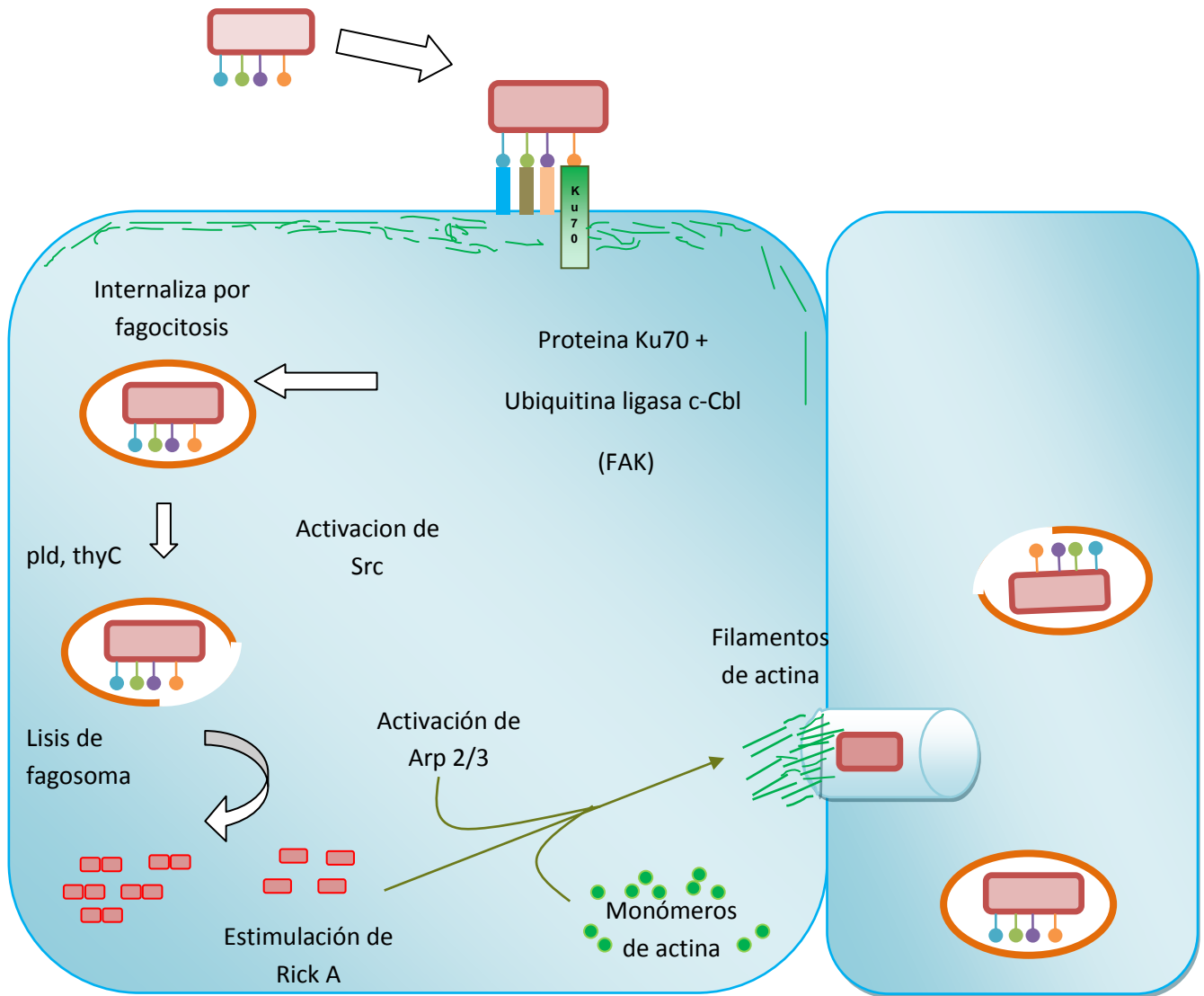


Figura 6. Pasos iniciales de la patogenia de la *Rickettsia* (Adaptado de Mansueto *et al.*, 2012; Riley *et al.*, 2010; Walker, 2007; Walker & Ismail, 2008).

Mecanismos patogénicos de *Rickettsia*

El principal efecto fisiopatológico de las infecciones y el daño subsecuente por las rickettsias es aumentar la permeabilidad vascular, debido a la interrupción de las uniones adherentes entre las células endoteliales infectadas, desarrollado por los espacios inter endoteliales y una acumulación de fluido en el espacio intersticial circundante que culmina en el volumen de sangre disminuida y shock hipovolémico (Barba, 2009; Walker, 2007).

Hay evidencia de que la infección por *Rickettsia* provoca un estrés oxidativo con un daño en las membranas de la célula del hospedero a través de la peroxidación lipídica en animales infectados experimentalmente, pero a medida en que este mecanismo sea aclarado los hallazgos patológicos de rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada y la posibilidad de otros mecanismos patogénicos, entre los que se encuentran los efectos de las citocinas, otros mediadores, o las células T citotóxicas, sigue sin determinarse (Walker, 2007).

El incremento de la permeabilidad vascular se manifiesta como exantema hemorrágico, perturbación respiratoria, falla renal y defectos neurológicos diversos. La naturaleza de la vasculitis y el grado de trombosis y necrosis varían de acuerdo con la especie de *Rickettsia*.

Las disminuciones en perfusión del riñón que se debe a la hipovolemia también pueden llevar a una insuficiencia renal aguda, mientras el goteo vascular en los espacios alveolares en los pulmones daña el intercambio de gas que lleva a una hipoxemia.

Dentro de la fiebre manchada, los rangos de mortalidad en la era pre antibiótica eran tan elevados como 70 a 80%, los cuales han disminuido, actualmente de 2 a 15%. La probabilidad de mortalidad depende de la edad del paciente, tiempo de tratamiento y el oportuno diagnóstico (Barba, 2009).

Los pacientes con FMMR desarrollan un estado procoagulante resultado de que la *Rickettsia* ha provocado una lesión endotelial, la liberación de factores procoagulantes, y la activación de la cascada de coagulación con la generación de trombina, la activación plaquetaria, el aumento de los factores fibrinolíticos, y el consumo de los anticoagulantes.

A pesar de que las complicaciones hemorrágicas y trombóticas no son comunes, la presencia de trombina podría jugar un papel en la permeabilidad vascular creciente, como se ha demostrado por experimentos in vitro utilizando monocapas de células endoteliales.

Las investigaciones en un modelo de ratón, inoculado con *Rickettsia* del GFM, reveló una severa lesión endotelial multifocal, alterando el sistema de coagulación con las siguientes características; aumentando la generación de trombina, disminuyendo los niveles de factor VII, el aumento de la actividad procoagulante del factor V, disminución de la actividad de precalicreína y el activador del plasminógeno tisular, no se observó alteraciones en la coagulación intravascular diseminada (Walker, 2007).

Inmunología

Aunque el mecanismo de defensa del hospedero no es del todo conocido, algunos estudios han señalado que en una infección inicial de *Rickettsia*, las células asesinas naturales NK son activadas inhibiendo el crecimiento de *Rickettsia*, en asociación con la producción de IFN- γ , el mayor componente de inmunidad parece estar mediado por linfocitos T citotóxicos (CD8+), constituyen el mecanismo potencial de eliminación de las células infectadas por la *Rickettsia* (Barba, 2009; Hun-Opfer, 2008; Walker, 2007; Zavala *et al.*, 2004).

Las células endoteliales infectadas responden a la infección alterando la expresión de varias proteínas, como: factor tisular, factor inhibidor de plasminógeno, selectina E, interleucina -1 (IL-1), interleucina -6 (IL-6) e interleucina -8 (IL-8) (Hun-Opfer, 2008)

Los anticuerpos a epítomos en particular OmpA y OmpB aparecen cuando la infección está controlada, pero al parecer no pueden hacer nada en una infección primaria, sin embargo, los anticuerpos a estas proteínas no aparecen hasta después del tratamiento y que la recuperación del paciente haya ocurrido. Los linfocitos T (CD8+), quizás activado por la presentación de antígeno de células endoteliales (ECs), en asociación con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 1 (MHC-I), contribuye a la inmunidad proteccionista a rickettsias (Mansueto *et al.*, 2012; Walker, 2007; Walker, 2009).

Género *Rickettsia*

3.1. - *Rickettsia rickettsii*

3.1.1.- Agente etiológico

El agente causal de la FMMR es *Rickettsia rickettsii* es la especie más patógena del GFM (Barba, 2009).

3.1.2.- Nombres conocidos

Fiebre manchada de las montañas rocosas, tifo transmitido por garrapatas, fiebre maculosa del Nuevo Mundo, Fiebre petequial, tifo petequial, tifo de garrapatas.

En México la enfermedad ha sido llamada fiebre de Choix, fiebre pinta, Fiebre de Sinaloa de México y fiebre manchada; en Brasil se conoce como fiebre de São Paulo o Minas Gerais, en Colombia Fiebre Petequial de Tobia (Fernández-Rubio, 1999; Rivers y Horsfall, 1965).

3.1.3.- Reservorios

Pequeños mamíferos silvestres, roedores, ganado, perros, las infecciones en los animales suelen ser subclínicas.

Los animales domésticos, como el perro son un importante eslabón en la transmisión de la infección, llevan las garrapatas infectadas en las etapas inmaduras y adultas, al humano y a los domicilios en áreas suburbanas, el humano suele ser un hospedero accidental (Chin, 2001).

3.1.4.- Vectores

Las garrapatas duras infectadas cumplen la función de vector y reservorio de *Rickettsia rickettsii*, se alimentan de animales vertebrados, pero cuando el hombre invade áreas infestadas de garrapatas, encuentran en él otra opción para alimentarse.

La garrapata del perro americano (*Dermacentor variabilis*) es el vector principal de *Rickettsia rickettsii* en el este de Estados Unidos y la garrapata del bosque de las Montañas Rocosas (*Dermacentor andersoni*) es el mayor vector en la región de las Montañas Rocosas y Canadá (Murray *et al.*, 2006).

La garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) parece ser el vector primario de *Rickettsia rickettsii* es una de las garrapatas más distribuidas en todo el territorio mexicano (Eremeeva *et al.*, 2011; NOM-032-SSA2-2010).

Y comúnmente en menor número *Amblyomma cajennense* encontrada en la costa del golfo de México en el estado de Veracruz (Bustamante *et al.*, 1947).

La garrapata *Amblyomma cajennense* en América Central y América del Sur (Barba, 2009).

3.1.5.- Clasificación de las garrapatas

Aproximadamente son conocidas 878 especies de garrapatas, divididas en 3 familias, específicamente *Argasidae* (garrapatas blandas), *Ixodidae* (garrapatas duras) y *Nutalliellidae*. Las primeras 2 familias de importancia médica y veterinaria, como transmisoras de enfermedades al humano y pérdidas económicas al ganado (Anderson y Magnarelli, 2008).

Las garrapatas duras se clasifican en el Phylum *Arthropoda*, en la clase *Arachnida*, subclase *Acari*, en el orden o superorden *Parasitiformes*, y en el suborden *Ixodida*.

Los miembros del suborden *Ixodida* son artrópodos hematófagos, alimentándose en alguna o en todas sus etapas de desarrollo, antes de mudar, se alimentan por días a

semanas. *Amblyomma*, *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Rhipicephalus* catalogándose como ectoparásitos obligados.

En México, se encuentran 89 de las 866 especies de *Ixodida* en el mundo, lo que apenas hace un 10.30% de diversidad. Son llamadas garrapatas duras, por la presencia de una placa dorsal (denominada escudo y otros más pequeños y posteriores llamados festones) debido a su cutícula más quitinizada, tienen un ritmo lento de alimentación (Anderson y Magnarelli, 2008; Dantas-Torres, 2010).

3.1.6.- Características generales de las garrapatas

La estructura de las garrapatas se encuentra formada por el capítulo (gnatosoma) y el cuerpo (idiosoma). El cuerpo de las garrapatas es alargado, oblongo (figura 7), en los adultos no alimentados el tamaño del cuerpo, incluido el capítulo, puede medir desde poco más de 2 mm, hasta los 30 mm. El idiosoma se subdivide en el podosoma, el cual soporta los 4 pares de patas y el poro genital, y en el opistosoma, región posterior donde se encuentran las placas espiraculares y la apertura anal (figura 8) (Anderson y Magnarelli, 2008; Marquardt, 2005).

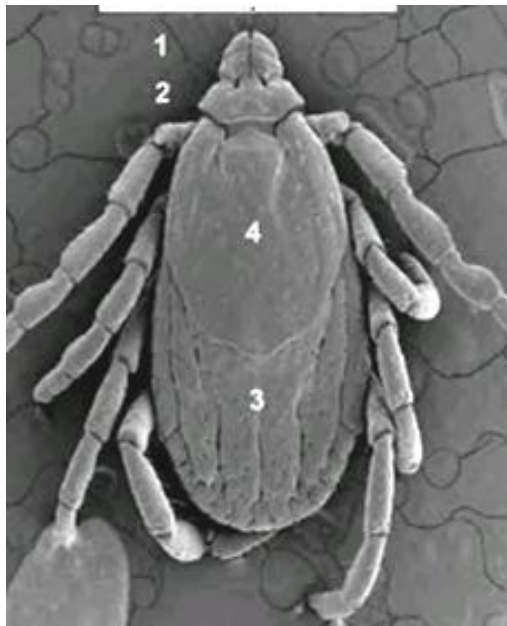


Figura 7. Morfología externa de la garrapata hembra *Rhipicephalus sanguineus* en vista dorsal. 1, capitulo; 2, base del capítulo con áreas porosas; 3, idiosoma; 4, escudo (Tomado y modificado de Márquez-Jímenez *et al.*, 2005).



Figura 8. Morfología externa de la garrapata hembra *Rhipicephalus sanguineus* en vista ventral. 1, capitulo; 2, idiosoma; 3, orificio genital; 4, placa respiratoria; 5, surco anal (Tomado y modificado de Márquez-Jímenez *et al.*, 2005).

Se diferencian de los insectos, porque presentan cuatro pares de patas, la ausencia de antenas las cuales son reemplazadas por quelíceros los cuales son apéndices cefálicos adaptados a la captación de alimento, tienen la cabeza y el tórax fusionados (figura 9).



Figura 9. Garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en vista dorsal: a) macho y b) hembra ingurgitada (Proporcionado por el laboratorio de entomología del InDRE, 2012).

El capítulo sostiene las partes bucales, los quelíceros que son apéndices en forma de pinza ya sean dentados o no (utilizados para cortar y rasgar la piel), los palpos con funciones quimio sensoriales y con una tercera pieza bucal el hipostoma con el que se fijan al hospedero, en la superficie dorsal del tarso en la pata I, se encuentra una cavidad diminuta que contiene numerosas sedas quimiorreceptoras llamada órgano de Haller y tiene función olfatoria y detecta corrientes de aire y olores (Anderson y Magnarelli, 2008), las glándulas salivales de la garrapata secreta una sustancia conocida como cemento y que sirve para fijar a la garrapata en su hospedero, dicha sustancia se disuelve después que la garrapata culmina su alimentación. Todas estas piezas bucales funcionan como una cabeza (figura 10 y 11) (Anderson y Magnarelli, 2008).

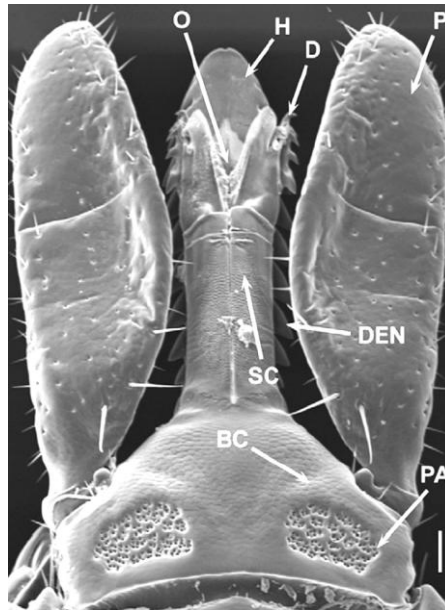


Figura 10. Microfotografía electrónica de barrido de la morfología dorsal del capítulo de una garrapata adulta. BC, Capítulo base; D, dígitos de quelíceros, DEN, apéndice externo del hipostoma; H, superficie interna del hipostoma; O, Abertura del canal de alimentación; P, palpo; PA, área porosa; SC, eje de quelíceros. Barra de medición 500 μ m (Tomado de Anderson y Magnarelli, 2008).

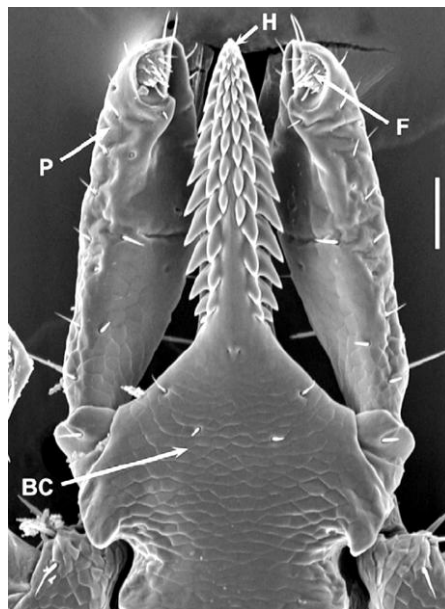


Figura 11. Microfotografía electrónica de barrido de la morfología ventral del capítulo de una garrapata adulta. BC, base del capítulo; F, segmento del palpo; H, superficie externa del hipostoma; P, palpo. Barra de medición =500 μ m (Tomado de Anderson y Magnarelli, 2008).

3.1.7.- Distribución.

La FMMR se distribuye extensamente por toda América, es una enfermedad endémica, afecta a personas expuestas a lugares infestados por garrapatas, como áreas con árboles, césped sin podar (Jensenius *et al.*, 2004).

La enfermedad tiene una clara distribución entre los meses de abril y octubre (primavera – verano), es la época que corresponde con el periodo de máxima actividad de las garrapatas duras (Murray *et al.*, 2006), su mayor frecuencia se observa en zonas rurales o suburbanas, donde los perros pueden ser portadores de garrapatas infectadas por *Rickettsia rickettsii* y entrar en contacto con la población menor de 15 años (Martínez-Medina *et al.*, 2005; Pickering, 2000).

Distribución geográfica. La enfermedad se ha encontrado en Brasil (Minas Gerais, Rio de Janeiro y São Paulo), el oeste del Canadá, Colombia, Costa Rica, Panamá, todo el territorio de Estados Unidos de América, en México se encuentra en la mayor parte del país principalmente, Baja California Norte, Chiapas, Coahuila, D.F., Durango, Estado de México, Guerrero, Jalisco, Morelos, Oaxaca, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Veracruz, Yucatán, Zacatecas (figura 12).

No se ha identificado la infección fuera de América. En México y EEUU es más frecuente a final de primavera, rara vez se ha presentado en invierno (Fernández-Rubio, 1999; Guerrant *et al.*, 2002; Martín del Campo *et al.*, 2010).

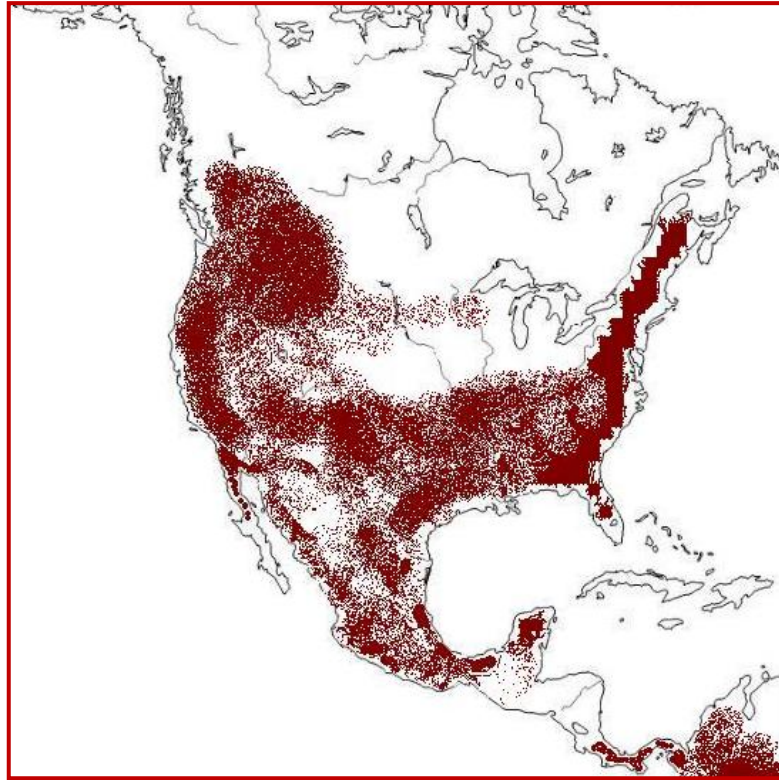


Figura 12. Mapa de la distribución en América del norte de *Rickettsia rickettsii* (Basado en Bustamante y Varela, 1947; Guerrant *et al.*, 2002; Parola *et al.*, 2005).

3.1.8.- Infección en el artrópodo

La infección causada por *Rickettsia rickettsii* en las garrapatas, es sistémica, sin daño aparente a la garrapata hospedera, infectando y multiplicando en casi todos los órganos, en las células epiteliales del estómago superior, las glándulas salivares, y también se encuentra en la hemolinfa del ectoparásito, los machos lo transmiten mediante fluidos corporales o espermatozoides durante el periodo de reproducción (da Silva Costa *et al.*, 2011).

El microorganismo puede ser transmitido de las formas inmaduras a las adultas (transmisión transtadio) y de una garrapata a su descendencia cuando los ovarios y los huevos de la garrapata son infectados (transmisión transovárica) y además, puede ocurrir transmisión horizontal por medio de un mamífero infectado que desarrolle una rickettsemia de suficiente magnitud como para infectar otras garrapatas. La garrapata

infectada lleva la bacteria durante toda su vida, manteniendo el microorganismo a través de muchas generaciones de garrapatas, transmitiendo al agente por medio de la saliva mientras se alimenta de la sangre (Anderson y Magnarelli, 2008; Barba, 2009; da Silva Costa *et al.*, 2011; Kaufman, 2010).

3.1.9.- Ciclo biológico de las garrapatas

El ciclo de vida en las garrapatas es hemimetábolo o incompleto. Las garrapatas duras presentan cuatro etapas en su ciclo de vida: huevos, larva, ninfa y adulto (figura 13). La reproducción y mudas están reguladas por la temperatura, humedad e ingestión de sangre (Anderson y Magnarelli, 2008).

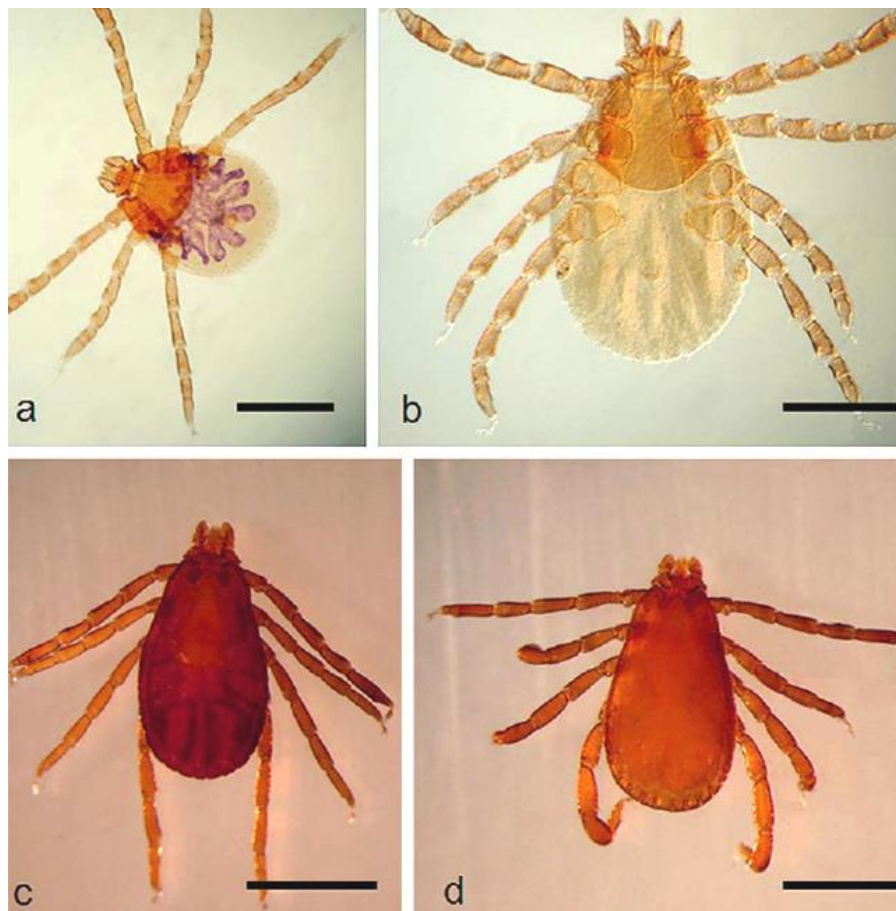


Figura 13. Etapas inmaduras y maduras de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*.

a: larva, (Barra=400 μ m); b: ninfa, (Barra = 0.5 mm); c: hembra, (Barra = 1 mm); d: Macho, (Barra = 1 mm) (Adaptado de Dantas-Torres, 2010).

El conjunto del periodo de pre-oviposición y oviposición puede alcanzar de 17 a 27 días en las cuales ovipositará alrededor de 3000 a 4000 huevos (Dantas-Torres, 2010; Sosa, 2011), tienen una forma globosa y son de color café-amarillento (figura 14), cuando comienzan a salir individualmente comienzan a secretar una sustancia pegajosa con la que se van recubriendo, permitiendo evitar la desecación y se mantienen todos unidos en una masa gelatinosa (Patton y Evans, 1929), la hembra muere poco después de haber completado la oviposición. El macho continúa alimentándose intermitentemente y copula con varias hembras.



Figura 14. Oviposición de *Rhipicephalus sanguineus*: (a); algunas hembras poniendo huevos bajo condiciones de laboratorio (26 °C de temperatura, humedad al 80 %), (b); aumento de imagen (a), la flecha señala el detalle de los huevos (Adaptado de Dantas-Torres, 2010).

La larva, que emerge del huevo, (primera fase) tiene 6 patas (figura 15), salida del cascarón normalmente necesita unos días para endurecer su exoesqueleto hecho de quitina, antes de salir en busca de un hospedero del cual alimentarse, la larva muda pasando a la etapa de ninfa donde adquiere un par de patas más, completando sus 8 patas, esta ninfa al seguirse alimentando llegará al estado adulto.

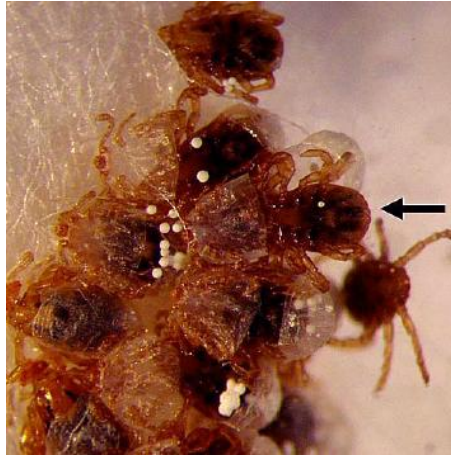


Figura 15. Ninfa de *Rhipicephalus sanguineus* (flecha) (Adaptado de Dantas-Torres, 2010).

La hembra adulta ingurgitada pesa de 100 a 250 mg, pero los machos no lo hacen, mientras que el tamaño de una hembra en ayuno es de 1.5 a 2 mm de ancho y de 3.0 a 4.0 mm de largo, al alimentarse las ninfas aumentan de tamaño, pero son más pequeñas que los adultos (Gary *et al.*, 2007; Sosa, 2011).

Los huevos de las garrapatas hembras infectados con *Rickettsia rickettsii* desarrollan larvas infectadas, las cuales al alimentarse en roedores pequeños los infectarán con las rickettsias presentes en su saliva. En el caso de larvas no infectadas que se desarrollan a partir de huevos no infectados, cuando se alimentan de un animal infectado, dependiendo de la magnitud y la duración de la rickettsii del hospedero infectado, la larva no infectada entonces puede ingerir alguna cantidad de *Rickettsia rickettsii* comenzando una infección.

Cuando la garrapata portadora se encuentra con el humano transmite la enfermedad mediante las piezas bucales especializadas para la succión al alimentarse de sangre (figura 16), ocurren una serie de fenómenos de reactivación, transformando a las bacterias *Rickettsia rickettsii* de un estado durmiente a uno virulento de elevada peligrosidad.

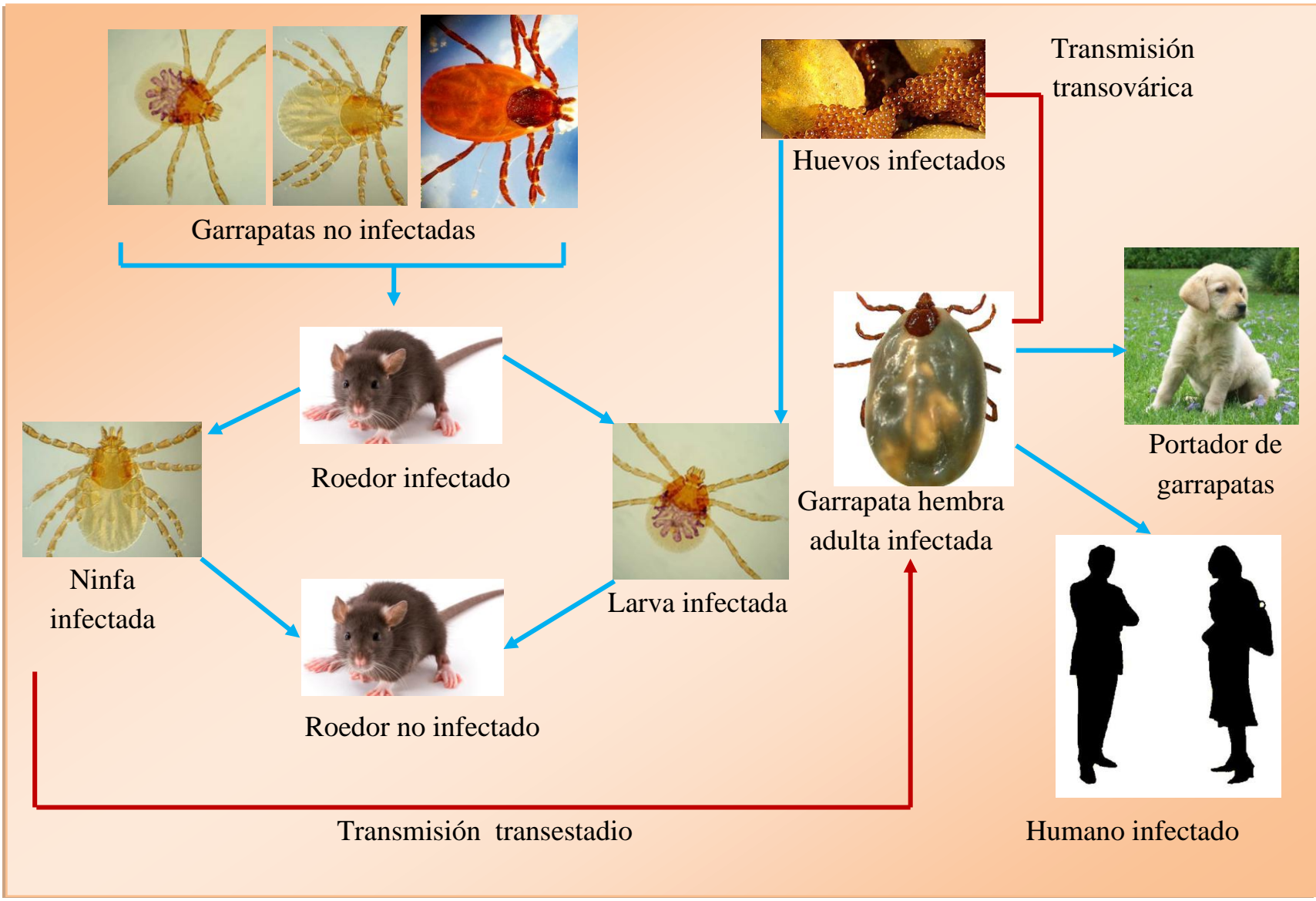


Figura 16. Ciclo de vida de *Rickettsia rickettsii* en la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* (Adaptado de Walker & Ismail, 2008)

La *Rickettsia* penetra en la piel del humano mediante la saliva por una picadura de la garrapata infectada, se disemina por vía linfohemática hasta la circulación sistémica. Durante el ataque, la garrapata secreta una sustancia parecida al cemento que forma un cono en la superficie de la epidermis que se extiende hasta el estrato corneo. Los capilares y los vasos sanguíneos pequeños se laceran, creando una pequeña hemorragia, en forma de un charco de sangre, la garrapata succiona la sangre y otros fluidos, en muchos casos, pasa inadvertido el contacto con las garrapatas la cual es indolora (Dantas-Torres, 2010).

3.1.10.- Periodo de incubación

Generalmente es de 1 semana, variando entre 2 y 14 días. Parece estar relacionado con el inoculo de bacterias Un periodo de incubación más corto suele asociarse a infecciones más severas (OPS/OMS, 2004; Pickering, 2000)

Otra manera de adquirir la infección por contacto con tejidos o fluidos de la garrapata, mediante inhalación de aerosoles contaminados (se han reportado solamente casos en laboratorios), con menor frecuencia, la *Rickettsia* puede penetrar por la piel lesionada por medio de las heces o los tejidos de la garrapata cuando se la aplasta al tratar de desprenderla (Murray *et al.*, 2006; Pickering, 2000).

3.1.11.- Patogenia

La fiebre manchada de las montañas rocosas es esencialmente una infección intracelular generalizada específica de pequeños vasos sanguíneos periféricos. En pacientes no tratados, las rickettsias circulan en sangre durante la primera semana y generalmente parte de la segunda después de la infección (Rivers y Horsfall, 1965).

Invade primero el núcleo celular del endotelio capilar multiplicándose, destruyendo las células, la lesión se distribuye en forma centrípeta a lo largo de la intima de vasos poco mas grandes (arteriolas) invaden y destruyen las células musculares lisas. Con la muerte celular se presenta necrosis de íntima y media de vasos sanguíneos provocando trombosis y extravasación de la sangre. Formándose micro infartos, principalmente en la piel, tejido

celular subcutáneo y sistema nervioso central, a medida que se desarrolla el padecimiento aparece acumulación perivascular de macrófagos mononucleares y las lesiones vasculares toman un carácter proliferativo granulomatoso (Rivers y Horsfall, 1965).

La fiebre manchada de las montañas rocosas es reconocida como una de las enfermedades infecciosas más severas. En muchos aspectos es semejante al tifo, con la diferencia en la duración de la fiebre, la gravedad del padecimiento y el momento de aparición y localización de la erupción. Del segundo al cuarto día del padecimiento aparece generalmente una erupción característica que a veces tarda en presentarse hasta el quinto o sexto día, parecido a un moteado observado en el inicio del sarampión. La erupción aparece primero en tobillos y muñecas extendiéndose rápidamente a piernas, brazos y tórax (Rivers y Horsfall, 1965).

Las lesiones son al principio maculares, tornándose maculopapulares, formándose petequias bien delimitadas, las lesiones son más pronunciadas en las extremidades afectando palmas y plantas a veces cara y cuero cabelludo. Al principio de la enfermedad, las manchas son menos marcadas durante las remisiones febriles matutinas, pero progresivamente se vuelven más acentuadas cada día hasta que definitivamente son petequiales en todos los tipos de infección (figura 17).

La extensión de la erupción se completa generalmente en dos o tres días, cubriendo todo el cuerpo, las lesiones no desaparecen a la presión, excepto en las primeras etapas del padecimiento, resaltando por aplicación de torniquetes.

En casos graves, las lesiones son confluentes, rojo oscuras o púrpuras y a menudo necróticas. Estas grandes zonas pueden afectar todo el cuerpo, el sitio de erupción antigua permanece pigmentado, durante meses, desapareciendo posteriormente a medida que el paciente se va recuperando.

La fiebre manchada de las montañas rocosas produce más daño en la piel, tejido celular subcutáneo y cerebro que ninguna otra enfermedad rickettsial (Rivers y Horsfall, 1965).



Figura 17. Erupciones típicas en pacientes con FMMR (Adaptado de Parola, 2007; http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rmsf/Natural_Hx.htm y http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/05022002/00005/PHIL_1962_lores.jpg visitado 13 de Febrero de 2013).

3.1.12.- Cuadro clínico

La tríada clínica clásica de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas consiste en fiebre, cefalea y erupción cutánea, los cuales a menudo aparecen súbitamente.

El exantema (rash) aparece entre el tercero y el sexto día después del inicio de los síntomas. La erupción inicialmente es eritematosa y macular, posteriormente puede volverse, como una lesión macular de 1-5mm, y representa el foco de la infección vascular acompañada de vasodilatación.

La erupción es el signo más característico de la enfermedad; se presenta en más de 80% de los casos y se inicia por las muñecas y los tobillos. Al término de la primera semana pueden aparecer síntomas nerviosos tales como agitación, insomnio, delirio y coma. En la segunda semana de la enfermedad se pueden presentar complicaciones circulatorias y pulmonares (Hun-Opfer, 2008; Pickering, 2000).

En 10% de los casos no hay erupción cutánea: esta presentación de la infección ha sido denominada “fiebre sin manchas de las Montañas Rocosas” y, en estos casos, el diagnóstico es supremamente difícil.

La mayoría de los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas presenta trombocitopenia como consecuencia del secuestro de plaquetas y su destrucción en la microcirculación; la alteración en las pruebas hepáticas (elevación de transaminasas) también es común y ambos hallazgos pueden ser claves para el diagnóstico.

El líquido cefalorraquídeo LCR suele mostrar pleocitosis linfocitaria y un ligero aumento de las proteínas, con un electroencefalograma que puede mostrar alteraciones corticales no focales. Los hallazgos de laboratorio que se asocian con compromiso grave son la elevación de los azoados y de la cinasa de creatina (producida por el daño muscular secundario a la vasculitis).

3.2. - *Rickettsia parkeri*

3.2.1.- Agente etiológico

A partir del año 2004 fue confirmada la infección por *Rickettsia parkeri* siendo el miembro más reciente del grupo de las fiebres manchadas en el Hemisferio Occidental y se encuentra asociado con la enfermedad en los humanos (Paddock *et al.*, 2004; Parola *et al.*, 2005; Whitman *et al.*, 2007; Wright *et al.*, 2011).

3.2.2.- Nombres conocidos

En 1939, el entomólogo y rickettsiologo R. R. Parker informó el aislamiento de una bacteria recuperada de las garrapatas de la Costa de Golfo, denominada *Rickettsia parkeri*, asociada a enfermedades transmitidas por garrapatas, identificándolo como “el agente del maculatum” (Paddock *et al.*, 2004; Romer *et al.*, 2011).

3.2.3.- Reservorios

La garrapata se encuentra relacionada con los ciervos blancos, otros pequeños mamíferos silvestres, ganado, siendo los animales domésticos como perros y gatos quienes transportan a las garrapatas al humano (Azad y Beard, 1998).

3.2.4.- Vectores

Rickettsia parkeri es transmitida por las garrapatas del género *Amblyomma*, frecuentemente (*Amblyomma maculatum*) (figura 18), en la Costa del Golfo en Estados Unidos (Parola *et al.*, 2005; Wright *et al.*, 2011).

Rickettsia parkeri también se ha encontrado en la garrapata estrella solitaria (*Amblyomma americanum*) (Goddard, 2003), estudios preliminares sugieren que en *Amblyomma*

cajennense puede sobrevivir *Rickettsia parkeri* (Medina *et al.*, 2006), también la investigación reportado que *Amblyomma triste* puede servir como vector en Sudamérica (Parola *et al.*, 2005).



Figura 18. Garrapata macho *Amblyomma maculatum* transmisor de *Rickettsia parkeri* (Adaptado de Paddock *et al.*, 2008 y <http://tolweb.org/images/Acari/2554> visitado 13 de Febrero de 2013).

3.2.5.- Ciclo biológico de *Amblyomma maculatum*

El ciclo consta de la interacción de tres hospederos, todas las mudas ocurren fuera de estos, en el ciclo natural (figura 19), el microorganismo puede ser transmitido de las formas inmaduras hasta el estadio adulto (transmisión transestadio), ya que se puede alimentar de un mamífero infectado y posteriormente al ir mudando pueden infectar a reservorios no infectados hasta llegar al humano como hospedero accidental al invadir zonas con infestación de garrapatas o cuando el perro transporta las garrapatas al domicilio, las garrapatas hembra mediante la transmisión transovárica, mantiene el microorganismo por varias generaciones.

El escudo es más pequeño en la hembra, cubriendo sólo una pequeña región de su abdomen dorsal, a diferencia de su contraparte masculina. Esta característica le permite a la hembra expandir su abdomen considerablemente, produciendo una apariencia hinchada después de ingerir sangre del hospedero. Estas garrapatas tienen cuatro pares de patas, colocándolo en la clase de los arácnidos (Anderson y Magnarelli, 2008).

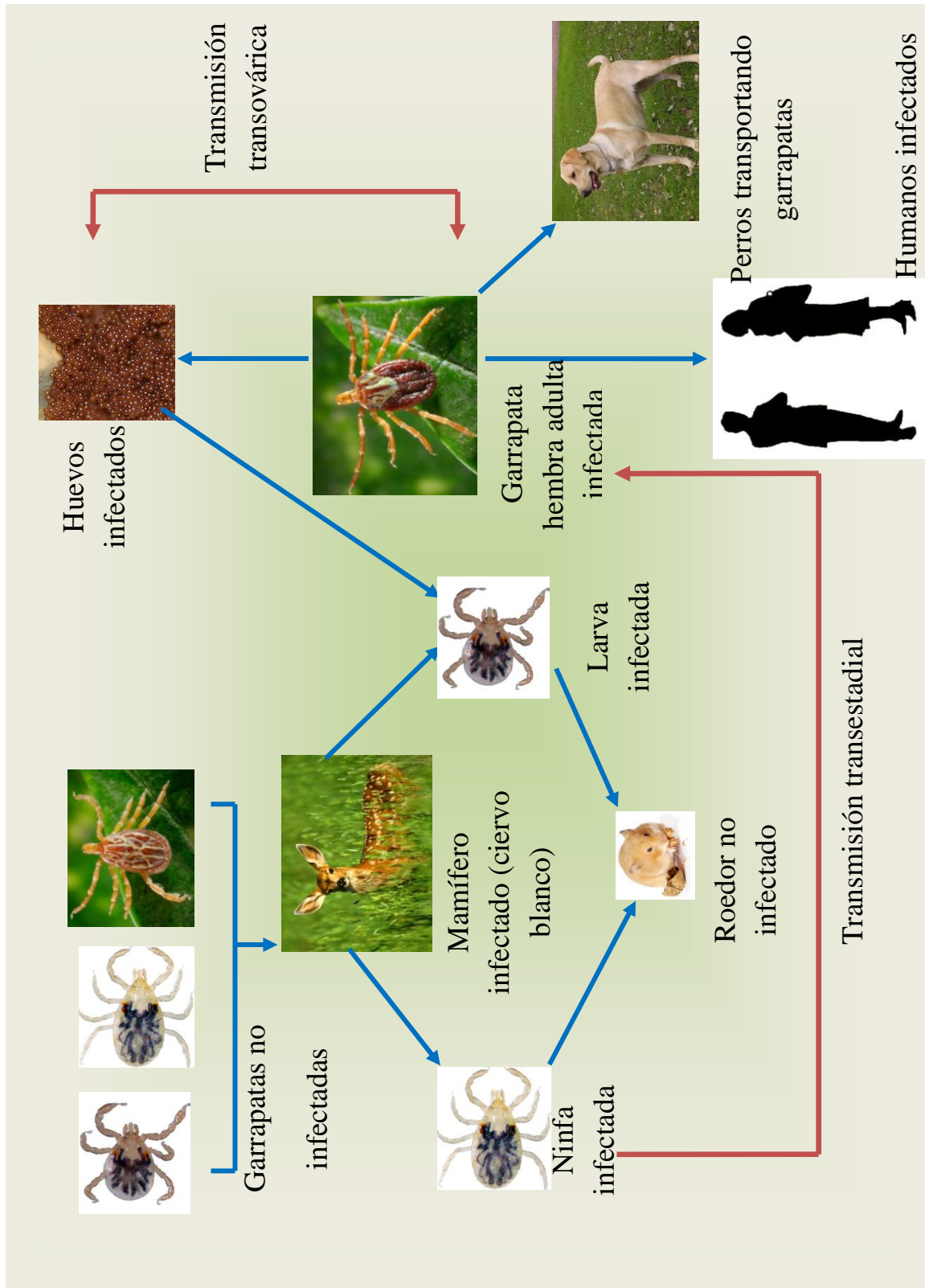


Figura 19. Ciclo de vida de *Amblyomma maculatum* vector de *Rickettsia parkeri* (Adaptado de Paddock *et al.*, 2008; http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/10876/10876_lores.jpg visitado 2 de febrero de 2013).

3.2.6.- Distribución.

En Estados Unidos se ha encontrado en la Costa del Golfo (figura 20), desde Alabama, Arkansas, Georgia, Kansas, Kentucky, Mississippi, Oklahoma, Carolina del Sur, Tennessee, Texas, Virginia, confirmándose un caso en el año 2007 en Florida, (Wright *et al.*, 2011).

En México la garrapata *Amblyomma cajennense* se encuentra en el estado de Nuevo León, Tamaulipas y Veracruz principalmente (Medina *et al.*, 2005; Parola *et al.*, 2005).

En regiones de Sudamérica incluyendo Argentina, el Delta del Paraná, Brasil y Uruguay (Jensenius *et al.*, 2004; Paddock *et al.*, 2004; Romer *et al.*, 2011).

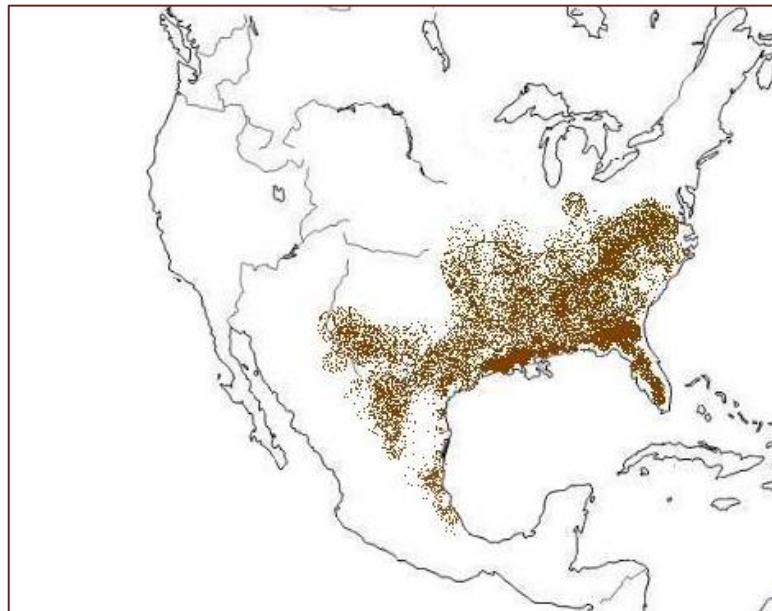


Figura 20. Mapa de la distribución en América del Norte de *Rickettsia parkeri* (Adaptado de Paddock *et al.*, 2008).

3.2.7.- Periodo de incubación.

En el escaso número de casos confirmados, los síntomas aparecen de 2-10 días con una duración media de 5 días después de que la garrapata se haya encontrado adherida a la piel (Paddock *et al.*, 2008; Romer *et al.*, 2011; Whitman *et al.*, 2007).

3.2.8.- Patogenia

Es una infección intracelular generalizada específica de pequeños vasos sanguíneos periféricos. Invaden el núcleo celular del endotelio capilar multiplicándose, destruyendo las células, invaden y destruyen las células musculares lisas. *Rickettsia parkeri* utiliza la motilidad basada en actina de las células del hospedero (Rivers y Horsfall, 1965).

A diferencia de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR), los casos de *Rickettsia parkeri*, presentan escaras después de un ataque de fiebre por 0 – 4 días. Con múltiples escaras, no pruriginosa, con un halo eritematoso, aproximadamente de 1 cm por 1 cm, visiblemente, se asemeja a una llaga o grano en el sitio de la infección (figura 21), a menudo es el primer síntoma (Whitman *et al.*, 2007).

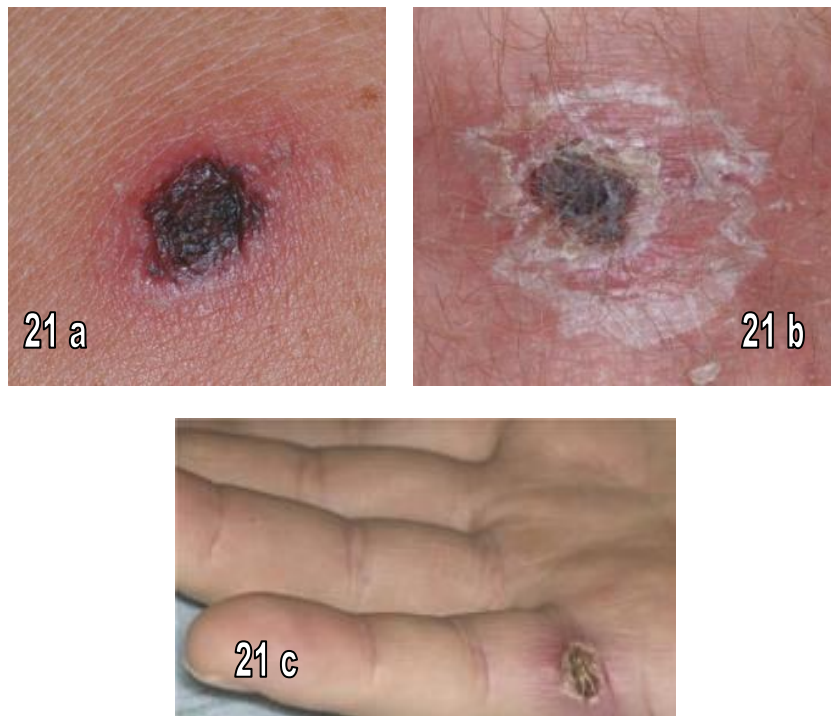


Figura 21a, b y c. Diferentes tipos de escaras en pacientes con *Rickettsia parkeri* (Adaptado de Paddock *et al.*, 2008).

Los síntomas también incluyen fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular y erupción generalizada, de color rosado como el salpullido maculopapular débil y difuso, desarrollándose en el tronco y extendiéndose a las extremidades (figura 22), incluyendo

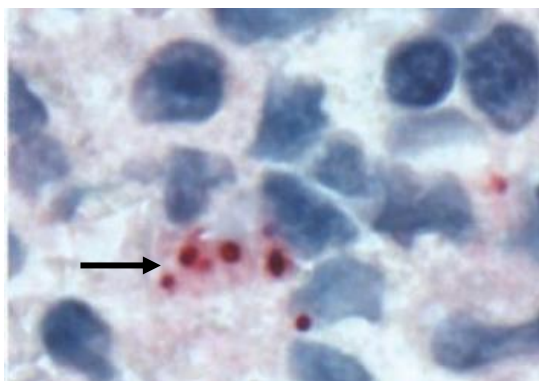
palmas y plantas del pie (Parola *et al.*, 2005) *Rickettsia parkeri* parece ser una enfermedad menos severa que la FMMR.



Figura 22. Lesiones cutáneas de un paciente con rash vesicular por *Rickettsia parkeri* (Adaptado de Romer *et al.*, 2011).

En la histopatología de una lesión pápulo vesicular se muestra una leve inflamación perivascular superficial sin eosinófilos (Whitman *et al.*, 2007).

Se encontraron predominantemente en el citoplasma de células mononucleares (figura 23). En la mayoría de las escaras, las rickettsias se encontraban esparcidas, relativamente abundantes mediante la identificación por la tinción inmunohistoquímica en la lesión (Paddock *et al.*, 2008).



Figuras 23. Forma de cocobacilos (color rojo) de *Rickettsia parkeri* en el citoplasma de las células mono nucleares inflamatorias de una escara (Adaptado de Paddock *et al.*, 2008).

3.2.9.- Cuadro clínico.

Es una enfermedad relativamente apacible, con fiebre leve (temperaturas medias de, 39.2° C; en un rango de 37.7° C – 40.3 ° C) persistiendo de 2 – 11 días., dolor de cabeza, mialgias difusas y artralgias, lesiones maculopapulares y múltiples escaras en las extremidades.

El resto del examen físico es normal, estudios del laboratorio normales excepto los niveles de la enzima hepática aminotransferasas de aspartato por 10 U/L arriba de los normales. Los otros datos hematológicos y los resultados bioquímicos dentro de los rangos de la referencia (Romer *et al.*, 2011; Whitman *et al.*, 2007)

3.3.- *Rickettsia typhi*.

3.3.1.- Agente etiológico.

El Agente etiológico es *Rickettsia typhi* (Pickering, 2000).

3.3.2.- Nombres conocidos.

Tifo endémico, tifo murino, tifo de la pulga, tifo de la rata, tifo urbano, *Rickettsia typhi* anteriormente conocido como *Rickettsia mooseri* (Rivers y Horsfall, 1965).

3.3.3.- Reservorio.

El ciclo clásico de infección en la naturaleza por transmisión del tifo murino rata – pulga – rata y accidentalmente rata – pulga – humano, no existe contagio hombre – pulga – hombre (Azad, 1990; Gillespie *et al.*, 2009; McLeod *et al.*, 2004).

La rata gris (*Rattus norvegicus*), Berk, 1769: conocida como rata noruega, rata de las alcantarillas, rata gris o parda, se encuentra distribuida en todos los continentes y la rata negra (*Rattus rattus*), Lin, 1758, entre otros pequeños mamíferos los cuales coexisten con pulgas de rata.

3.3.4.- Vector.

La pulga *Xenopsylla cheopis*, presente en la rata gris y la rata negra, una vez infectada permanecerá infectada hasta su muerte (Azad, 1990).

3.3.5.- Clasificación de las pulgas.

Las pulgas se clasifican en el *Phylum Arthropoda*, en la clase *Insecta*, orden *Siphonaptera*; Familia *Pulicidae* género *Xenopsylla* especie *cheopis* (Salceda-Sánchez, 2004).

Se estima que existen 1790 especies, de las cuales el 93% parasitan a mamíferos y sólo el 7% a aves. Se han registrado cerca de 136 especies de sifonápteros en México, su importancia medica y veterinaria deriva de sus hábitos alimenticios, produciendo severas irritaciones en la piel del hospedero (Salceda-Sánchez, 2004).

Las pulgas son ectoparásitos hematófagos obligados en la etapa adulta, específicos de especie, ocasionalmente pueden atacar a otras, incluyendo al hombre.

3.3.6.- Características generales de las pulgas.

Son hematófagas exclusivamente en su etapa adulta, se alimentan de sangre de mamíferos y aves y que pasan gran parte de su vida sobre el hospedero, son muy sensibles a las vibraciones y corrientes de aire a las que reaccionan con el salto, que es su mejor sistema defensivo (Salceda-Sánchez, 2004).

Los adultos son de color oscuro miden 1 a 8 mm de longitud total, las hembras son algo mayores que los machos, tienen ojos simples, con un aparato bucal picador chupador; antenas cortas y claviformes, alojadas en pequeñas fosas llamadas escrobas, tienen tres pares de patas bien desarrolladas y las posteriores están adaptadas para el salto, el abdomen tiene ocho segmentos visibles y los dos últimos reducidos.

Son pequeñas, sin alas y aplanadas lateralmente, la pulga *Xenopsylla cheopis* se diferencia de otras pulgas porque carece de ctenidio pronotal y ctenidio genal estos son parecidos a peines con espinas, tienen el borde frontal ligeramente redondeado (figura 24) (Fernández-Rubio, 1999; Marquardat, 2005).

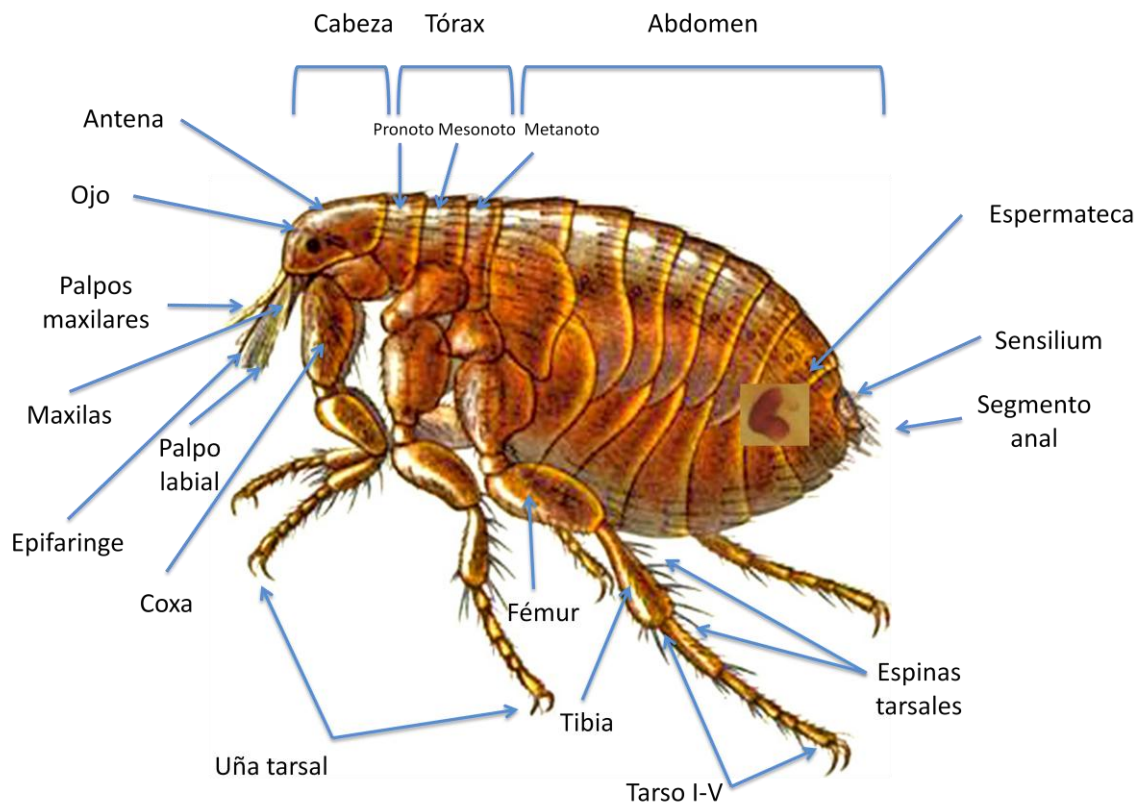


Figura 24. Morfología de pulga hembra *Xenopsylla cheopis* (Adaptado de Marquardt, 2005).

Los órganos bucales consisten en el labro el cual es un esclerito pequeño carece de importancia taxonómica; una epifaringe; un par de maxilas, consisten cada una de un estipo que generalmente es triangular y lleva el palpo maxilar, el cual está formado por cuatro segmentos y una lacinia que tiene bordes finos o toscamente dentados y es tan larga como la epifaringe; ésta y las dos lacinias maxilares forman juntas el tubo perforante causando una microherida con estructuras parecidas a cuchillos. En el labio, del que solamente los palpos labiales tienen importancia taxonómica; generalmente constan de cinco segmentos, aunque este número puede reducirse a dos rara vez excede de cinco.

A los caracteres externos pueden agregarse otros internos, en el macho el aparato genital se llama aedeago, la mayoría de las pulgas pueden identificarse sin recurrir a este, por otro lado la parte más importante de los genitales femeninos es la espermateca, la cual es característica de cada especie.

Los adultos pueden sobrevivir mucho tiempo, semanas o incluso meses, alejados del hospedero pero sus huevos necesitan unas condiciones ambientales precisas para desarrollarse. Los machos son más activos que las hembras (Fernández-Rubio, 1999).

3.3.7.- Distribución.

El tifo murino por *Rickettsia typhi* es una de las principales causas de rickettsiosis, esta se encuentra distribuida ampliamente en todo el mundo, siendo más común en áreas costeras cálidas donde se encuentran grandes poblaciones de ratas, los movimientos posteriores de las ratas infectadas de las zonas costeras hacia mercados y depósitos de basura, llevando consigo las pulgas, siendo la incidencia mayor en el verano y otoño, cuando las pulgas de las ratas son más activas, las infraestructuras decadentes y la densidad de la población alta de ratas, promueve el éxito biológico y su capacidad de adaptación (Azad, 1990; Cowan, 2000; McLeod *et al.*, 2004; Zavala *et al.*, 2009).

Distribución geográfica. En países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, en Estados Unidos desde la frontera con México hasta la costa del golfo de México, Perú y Venezuela (Gillespie *et al.*, 2009; Jensenius *et al.*, 2004).

En México se han distribuido en los estados de Baja California, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Sonora, Sinaloa, Tamaulipas, Zacatecas y en la Ciudad de México (figura 25) (Aguilar, 2011; Bustamante y Varela, 1947; Guerrant *et al.*, 2002).

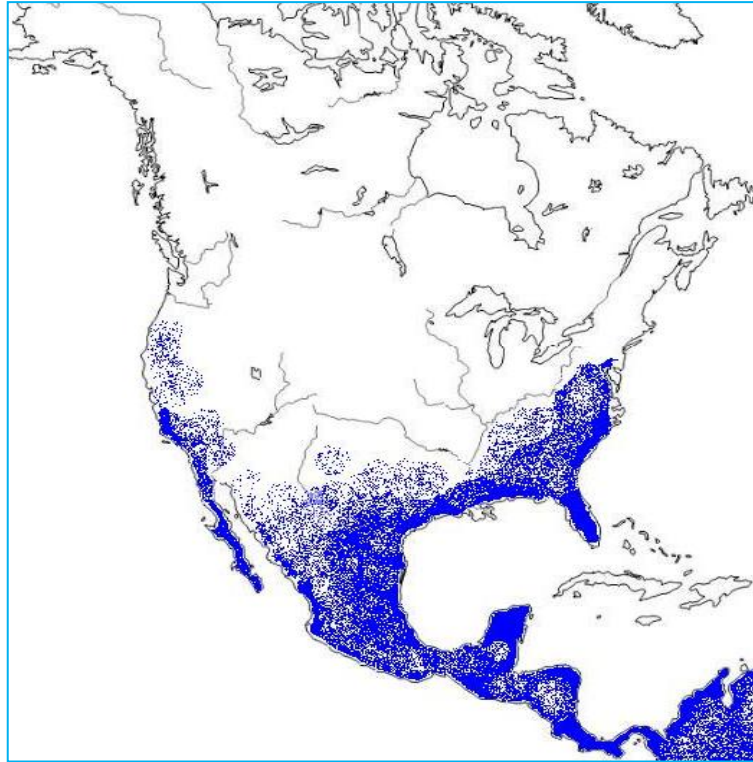


Figura 25. Mapa de la distribución en América del Norte de *Rickettsia typhi* (Basado en Aguilar, 2011; Bustamante y Varela, 1947; Guerrant *et al.*, 2002).

3.3.8.- Infección en la pulga

La triada de *Rickettsia* – pulga – rata parece ser de comensalismo porque el daño no afecta a las ratas ni a las pulgas, una vez infectada, la pulga se mantiene infectada de por vida, su vida promedio y su capacidad de reproducción no se ve afectada por la infección. *Rickettsia typhi* infecta a *Xenopsylla cheopis* y estas transmiten el microorganismo por vía transovárica a toda su descendencia (Azad, 1990).

La pulga se infecta al ingerir sangre de ratas infectadas, el microorganismo se multiplica en el epitelio del intestino medio, siendo un proceso rápido la entrada en estas células epiteliales, en las primeras horas después de que la pulga succiona la sangre infecciosa.

En el citoplasma de las células del intestino medio, ocurre la replicación de *Rickettsia* por fisión binaria, y se libera en el lumen intestinal, sin causar daño aparente a la pulga (McLeod *et al.*, 2004) para posteriormente ser excretadas en las heces durante toda su

vida, de esta manera infecta a nuevas ratas a través de erosiones de la piel que el animal se produce al rascarse (Azad, 1990).

Normalmente, no pueden descubrirse rickettsias en las células del epitelio del intestino medio de pulgas infectadas hasta 3 – 4 días. Durante este periodo inicial, la infección se limita a un grupo pequeño de células de epitelio del intestino medio, aumentando exponencialmente después de un tiempo (Azad, 1990).

La infección de rata a rata se transmite por medio de su pulga *Xenopsylla cheopis*. El agente sobrevive mucho tiempo en las heces de la pulga y la infección puede producirse dentro de las madrigueras contaminadas por contacto con las mucosas (conjuntiva, boca) o por inhalación (Azad, 1990).

3.3.9.- Ciclo biológico de las pulgas

El ciclo de vida de los sifonápteros es holometábolo lo presentan aquellos insectos que pasan por cuatro fases (huevo, larva, pupa y adulto) que son morfológicamente muy diferentes entre sí, es decir que no se parecen prácticamente en nada, la mayoría de las pulgas tarda de 30 – 75 días para completar su ciclo de vida (figura 26).

Los huevos de la pulga son lisos, esféricos u ovalados, de color claro y lo bastante grandes para poder apreciarlos a simple vista, se encuentran formados de quitina lo que impide su desecación, estos son ovipositados cuando la hembra sube al hospedero para alimentarse, como no son pegajosos, caen al suelo cerca de la madriguera, donde podrán desarrollarse, los huevos abren en 2 a 4 días, surgiendo las larvas (Salceda-Sánchez, 2004).

Las condiciones del microclima necesarias para el desarrollo y eclosión de la larva son de 18 ° C a 27 ° C de temperatura, con una humedad relativa o mayor de 70 ° C, este medio se puede encontrar en grietas del piso, alfombras, tapetes, jardines, tapicería de muebles, etc.

Las larvas son alargadas, finas, con forma de cresa, constan de 3 segmentos torácicos y 10 abdominales, cada uno de ellos provistos de unos pelos largos, el último segmento abdominal lleva dos ganchos denominados riostras anales, utilizados para adherencia o para locomoción. Durante este periodo larvario sufren dos mudas mas que le permiten aumentar su tamaño de 2 mm hasta 5 – 6 mm de largo (Marquardt, 2005).

Cuando la larva se desarrolla completamente se envuelven en un capullo formado por una sustancia pegajosa a la que se le adhieren partículas de polvo y desechos que se encuentran alrededor formándose una pupa en el interior de este capullo, alrededor de 5 a 14 días emergen las pulgas adultas o pueden permanecer en reposo en el capullo hasta detectar vibración (movimiento de personas o mascotas), por el desarrollo del tercer par de patas (Salceda-Sánchez, 2004).

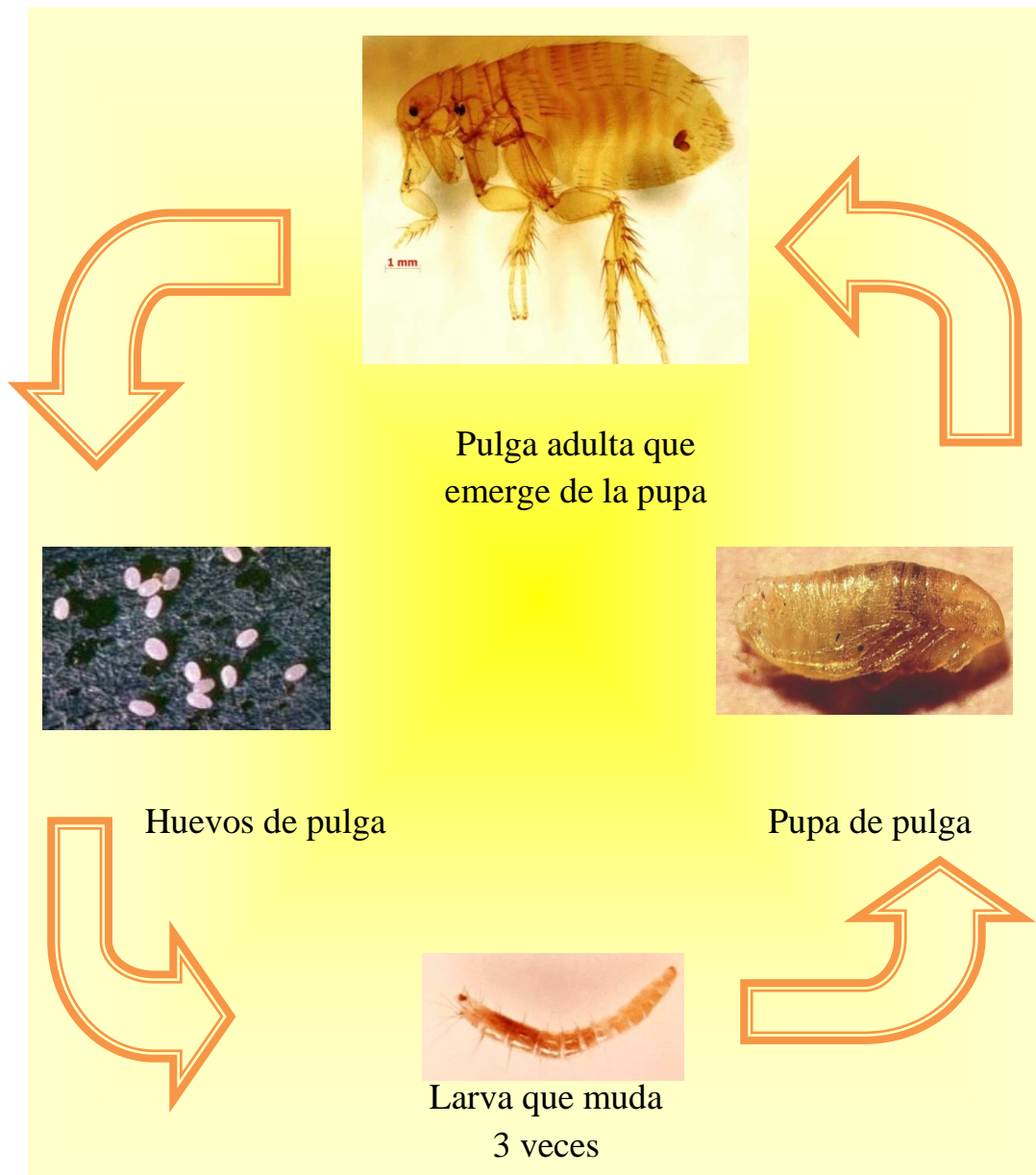


Figura 26. Ciclo de vida de los sifonápteros (Salceda-Sánchez, 2004).

La mayoría de las pulgas pasa el invierno en el estado de larva o pupa con mejor supervivencia y crecimiento durante inviernos cálidos y húmedos y la primavera (Azad y Beard, 1998).

El ciclo clásico de infección en la naturaleza por transmisión del tifo murino rata – pulga – rata y accidentalmente rata – pulga – humano de *Rickettsia typhi* incluye los siguientes tres pasos (figura 27).

- a) Los hematófagos al alimentarse adquieren las rickettsias de los hospederos rickettsemicos como las ratas
- b) Las rickettsias sufren la replicación masiva dentro del hospedero artrópodo.
- c) Transmiten las rickettsias a un hospedero susceptible, como mamíferos incluyendo al humano.

Las heces de las pulgas sirven como fuente de infección por *Rickettsia typhi*, después de la deposición, entran al hospedero por heridas, piel irritada, los microorganismos invaden las células endoteliales. La transmisión también puede ocurrir a través de la inhalación de aerosoles de materia fecal (McLeod *et al.*, 2004).

La transmisión al hospedero vertebrado se da como resultado de la contaminación probablemente por los resultados de la contaminación de la piel, tracto respiratorio, o conjuntiva del hospedero con el excremento de la pulga infectado o tejidos de la pulga.

3.3.10.- Periodo de incubación.

De 6 a 14 días, con un promedio de 12 días, raramente dura más de 2 semanas (Murray *et al.*, 2006; Pickering, 2000).

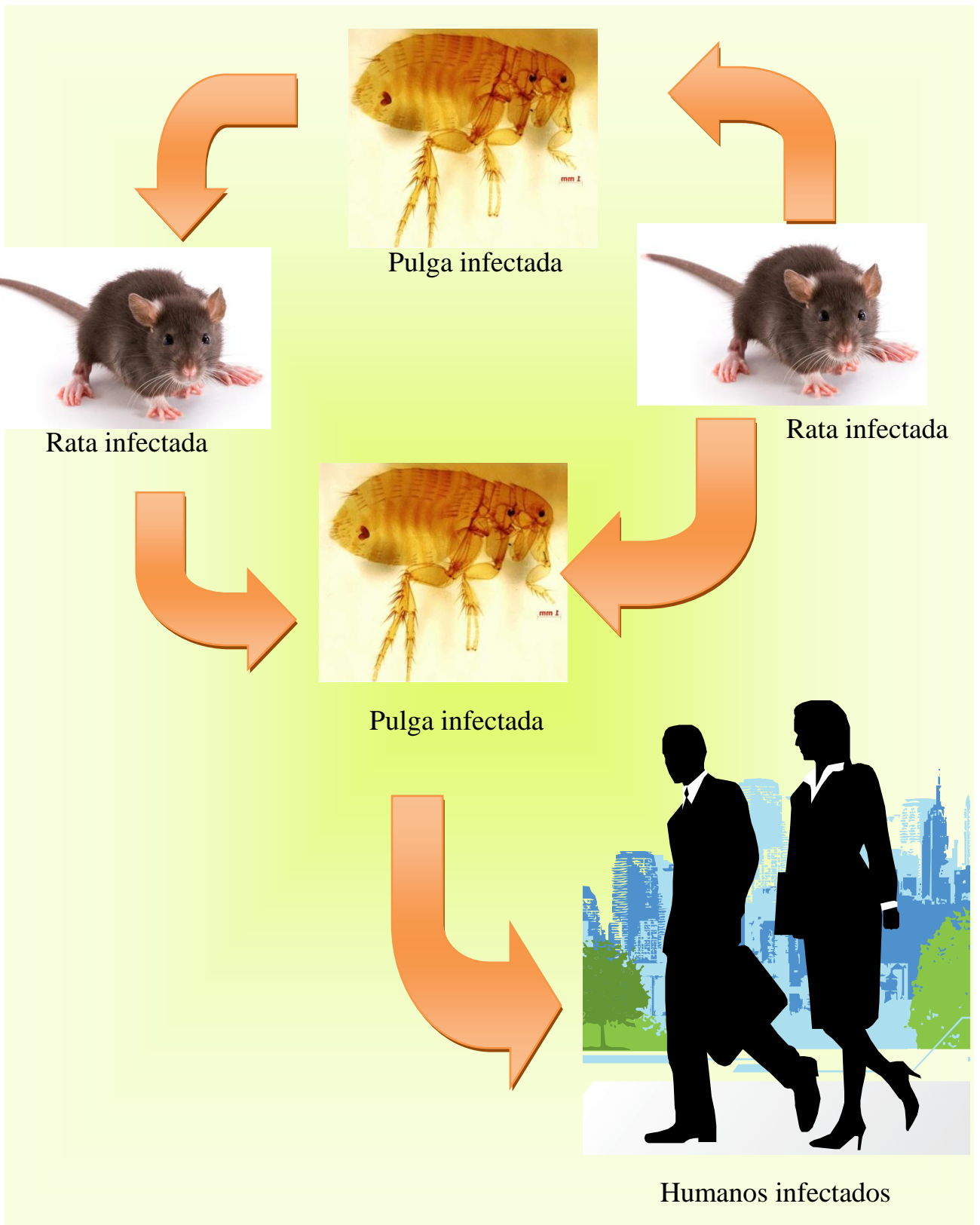


Figura 27. Ciclo clásico de transmisión del tifo murino (Azad y Beard, 1998).

3.3.11.-Patogenia

La patología del tifo murino en humanos probablemente es similar a la del tifo epidémico (transmitido por piojos), sin embargo es más leve, con un inicio menos abrupto, hay pocos datos al respecto, debido a que se han realizado pocas autopsias en casos de tifo murino comprobado. Si no hay datos epidemiológicos o de laboratorio es imposible (en base solo a los hallazgos clínicos) determinar si un paciente tiene tifo murino. Sin embargo el tifo murino es relativamente benigno con mortalidad escasa excepto en pacientes mayores de 50 años. Los síntomas son menos severos que el tifo epidémico, el rash es de menor duración, las lesiones cutáneas. Son raras las complicaciones como, parotiditis, necrosis cutánea, gangrena de extremidades, otitis media, bronconeumonía, daño al SNC, miocardio y riñones. El periodo febril se termina con un descenso brusco después de 9 a 14 días (Rivers y Horsfall, 1965).

A los 5 ó 6 días del comienzo de la fiebre aparece la erupción macular, que se observa primero en el tronco y luego en las extremidades, pero que no afecta la palma de las manos ni la planta de los pies o la cara. La sintomatología incluye también tos, nerviosismo, náusea y vómitos

3.3.12.- Cuadro clínico.

En niños pequeños la enfermedad es leve. La fiebre alta (40 a 41°C) puede acompañarse de cefalea persistente y mialgias. Debilidad, y un salpullido que, si el presente, normalmente se distribuye centralmente en el tronco. La erupción es típicamente macular o maculopapular, puede permanecer discreta, con lesiones escasas y sin hemorragia (Azad, 1990; McLeod *et al.*, 2004; Murray *et al.*, 2006; Pickering, 2000).

3.4. - *Rickettsia prowazekii*.

3.4.1.- Agente etiológico.

El agente etiológico del tifo epidémico, es *Rickettsia prowazekii*.

3.4.2.- Nombres conocidos.

Fiebre de las cárceles, fiebre de la guerra, fiebre de la inanición, fiebre de los campos y fiebre de los barcos, además de Fleckfieber (conocido así en Alemania) o typhus exanthématique (llamado en Francia), tifo epidémico, tifo histórico, tifo exantemático, tabardillo en España, tifo transmitido por piojo del cuerpo (*Pediculus humanus var. corporis*) y tifo clásico endémico y europeo (Schultz y Morens, 2009).

La enfermedad recrudescente por *Rickettsia prowazekii* (enfermedad de Brill-Zinsser) benigna años después del primer ataque (Mercado *et al.*, 2006; Morón *et al.*, 2001; Murray *et al.*, 2006; Rivers y Horsfall, 1965).

3.4.3.- Reservorio.

En 1963 se descubrió un reservorio extrahumano del agente del tifo epidémico, al aislarse *Rickettsia prowazekii* de ardillas voladoras en el este de los EE.UU. Sin embargo no se ha determinado la importancia de la ardilla voladora (*Glaucomys volans volans*) como reservorio (Azad y Beard, 1998; Gillespie *et al.*, 2009; Zhu *et al.*, 2005).

3.4.4.- Vector.

El principal vector es el piojo del cuerpo humano, *Pediculus humanus var. corporis*. Al contrario de lo que ocurre con la mayor parte de las otras infecciones por *Rickettsia*. Los humanos son la fuente mayor del microorganismo que se transmite de persona a persona por el piojo. En ausencia de este no ocurre la diseminación de persona a persona (Cowan, 2000; Murray *et al.*, 2006).

Aunque no hay ninguna evidencia directa que los piojos de cabeza pueden actuar como los vectores, las pruebas experimentales han mostrado que ellos pueden actuar como los vectores de *Rickettsia prowazekii*. El primer requisito es que el agente etiológico *Rickettsia prowazekii*, debe estar presente (Gallardo *et al.*, 2011; Robinson *et al.*, 2003).

3.4.5.- Clasificación de los piojos.

Hay cerca de 900 especies de piojos en América del Norte y encima de 3,000 mundial.

Los piojos se clasifican en el *Phylum Arthropoda*, en la clase *Insecta*, subclase *Pterygota*, en el orden *Anoplura* de la familia *Pediculidae*, género *Pediculus*, especie *humanus*, subespecie *corporis*.

3.4.6.- Características generales de los piojos.

Los piojos son insectos ectoparásitos hematófagos, la adaptación a esta vida ectoparasitaria determinó cambios morfológicos profundos, como la disminución de las alas (o su ausencia), reducción de los ojos, aplanamiento del cuerpo en sentido dorso-ventral, forma alargada y segmentos antenales relativamente cortos, integumento denso y, frecuentemente, un garfio tarsal único en cada pata, separado por un amplio esternón, tienen sus piezas bucales adaptadas con el fin de penetrar y perforar la piel del hospedero y absorber la sangre, que es su único alimento (Fernández-Rubio, 1999).

La hembra mide de 3 a 4 mm y el macho de 2 a 3 mm (figura 28). Deposita sus huevos en las fibras de las ropas. En todas las especies estudiadas hay tres estadios ninfales y la duración de este ciclo es de sólo un mes.



Figura 28. Diferencia de tamaño del género *Pediculus humanus var. corporis*; a: hembra y b: Macho (Proporcionado por el laboratorio de entomología InDRE, 2012).

En *Anoplura* las piezas bucales están muy modificadas, la hipofaringe, las dos maxilla y el labium son de forma alargada, como delgados estiletes. Faltan los palpos, lo que hace difícil la interpretación de las partes bucales.

En reposo los estiletes están retraídos en una bolsa dentro de la cabeza, con sus dos ápices protegidos, dorsal y lateralmente, por un labrum de aspecto alargado. El labrum está provisto de dientes recurvados y cuando el piojo se alimenta esos dientes penetran rápidamente en la piel del hospedador, fijando al insecto mientras que el labium, que termina en tres lóbulos aserrados, se sitúa en un pequeño vaso sanguíneo. La saliva contiene elementos anticoagulantes pasa dentro de la herida a través de un tubo hueco la hipofaringe y la sangre es aspirada al tubo digestivo a través de un canal alimentario formado por las dos maxilas enrolladas transversalmente y soldadas ventralmente (Fernández-Rubio, 1999).

3.4.7.- Distribución

El tifo epidémico es una de las más viejas y peligrosas plagas en la humanidad, sin embargo, es más frecuente en regiones frías o en el invierno, en lugares de más de 2000 metros de altura en adelante, es transmitida por el piojo corporal humano localizándose generalmente en las fibras de la ropa del individuo. Tienen preferencia por las superficies rugosas y por el olor de las telas, de otros piojos o sus excretas, se encuentra asociada a la guerra, hambre, miseria humana e inadecuadas condiciones sanitarias favorecen la proliferación y transmisión por piojos (Márquez Morfín, 1994)

Distribución geográfica. La enfermedad se describe en Centro y Sudamérica, con focos esparcidos por México en 12 entidades: México, Oaxaca, Chiapas, Guerrero, Michoacán, Nuevo León, Hidalgo, Puebla, Querétaro, San Luis Potosí, Tlaxcala y Veracruz (figura 29).

Bolivia y Ecuador, África en Etiopía, Burundi y Ruanda, con una menor frecuencia, en Estados Unidos y numerosos países de Asia. Teniendo brotes ocasionales en todo el mundo (Fernández-Rubio, 1999).

Algunas infecciones han sido causadas por la aspiración de heces desecadas y pulverizadas de piojos infectantes permaneciendo infectivas hasta por tres meses, pero en las epidemias en comunidades cerradas, las heces secas mediante aerosoles pueden inhalarse (Cowan, 2000; Renesto *et al.*, 2005; Robinson *et al.*, 2003).

Sin embargo, los pacientes con el tifo recrudesciente pueden ser considerados como los depósitos para *Rickettsia prowazekii*, posiblemente puede haber sido el mecanismo dónde *Rickettsia prowazekii* se diseminó por el planeta (Guillespie *et al.*, 2009).

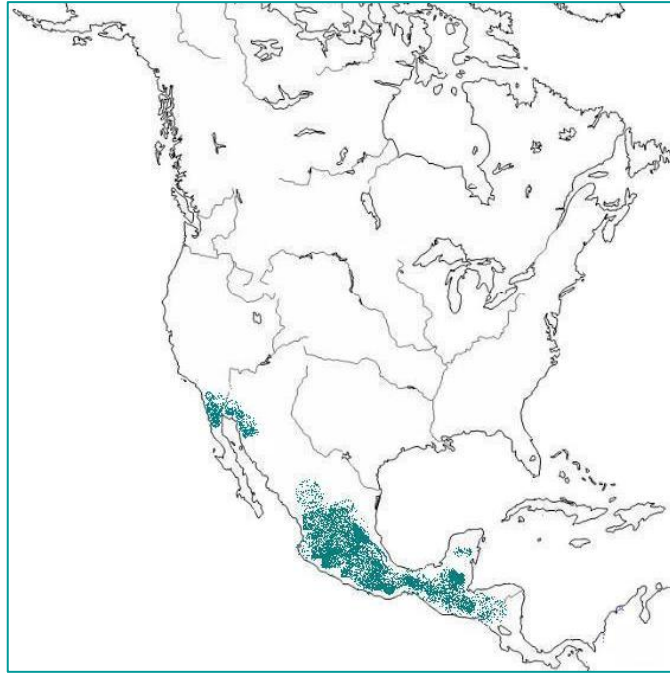


Figura 29. Mapa de la distribución en América del Norte de *Rickettsia prowazekii* (Basado en Guerrant *et al.*, 2002).

3.4.8.- Infección en el piojo.

Los pacientes son infectantes para los piojos durante el periodo febril y quizá durante dos a tres días después de que se ha normalizado la temperatura, entonces el piojo absorbe aproximadamente 1 μ L de sangre del hospedero con cada comida alimentándose de 4–6 veces por día. Al alimentarse constantemente adquiere las rickettsias del hospedero rickettsemico (Guillespie *et al.*, 2009).

Es entonces cuando el piojo adquiere el microorganismo por picadura al humano enfermo, y se multiplica en el epitelio intestinal destruyendo las células de su porción media y pasando en gran número a sus heces (figura 30).



Figura 30. Piojo del cuerpo hembra en vista lateral alimentándose de la piel (Adaptado de http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/9216/9216_lores.jpg y http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/9214/9214_lores.jpg visitado 13 de febrero de 2013).

Se ha encontrado un gen presente en *Rickettsia prowazekii* el cual promueve la rehidratación celular para favorecer la supervivencia dentro del excremento de los piojos dónde ellos pueden sobrevivir por más de 100 días permaneciendo infecciosos (Renesto *et al.*, 2004).

El piojo invariablemente muere en el término de las dos semanas siguientes a la infección. La *Rickettsia* puede sobrevivir durante semanas en el piojo muerto. De esta manera (transmisión vertical) no se trasmite a su descendencia (Holste *et al.*, 2000; Gillespie *et al.*, 2009; Morón *et al.*, 2001; Murray *et al.*, 2006).

3.4.9.- Ciclo de vida del piojo.

El ciclo de vida del piojo tiene tres etapas: huevo, 3 estadios ninfales y adulto.

Todo el ciclo biológico del piojo transcurre sobre el cuerpo del hospedador (figura 31). Ya que prefiere temperaturas ambientales entre 29 y 30°C y no demasiada humedad.

Los huevos denominados también liendres son difíciles de ver, las liendres son puestas por la hembra adulta en la base del pelo más cercano a la piel. (1) miden de 0.8 mm por 0.3 mm, ovals, generalmente de color amarillo a blanco. Las liendres en 1 semana salen del huevo (6 a 9 días), manteniéndose viables a 6 mm de la piel.

Las condiciones prácticamente constantes del hospedador facilitan la puesta de huevos durante todo el año y la densidad de la población parasitaria puede ser muy alta (Fernández-Rubio, 1999; Gillespie *et al.*, 2009)

Ninfas: del huevo sale la ninfa. (2) El cascarón de la liendre se vuelve amarillo opaco más visible unido al pelo. La ninfa parece un piojo adulto, sin embargo es de tamaño aproximado a una cabeza de alfiler. Las ninfas maduran después de tres mudas (3, 4), convirtiéndose en adultos aproximadamente a los 7 días después de eclosionar. Tanto adultos como ninfas se alimentan de sangre y fallecen si no lo hacen al menos una vez a la semana.

Adultos: el piojo adulto es del tamaño de una semilla de ajonjolí, tiene 6 patas (cada una con garras), con un color entre gris y blanco (5). Las hembras son generalmente más grandes que los machos y pueden poner hasta 8 liendres por día. Los piojos adultos pueden vivir hasta 30 días en el cuerpo de una persona.

La preferencia de piojo de cuerpo para una temperatura más baja le obliga a abandonar a un paciente febril y buscar a otro hospedero. Este atributo es un factor mayor en la transmisión de tifo y es responsable de una epidemia dentro de las poblaciones humanas (Gillespie *et al.*, 2009)

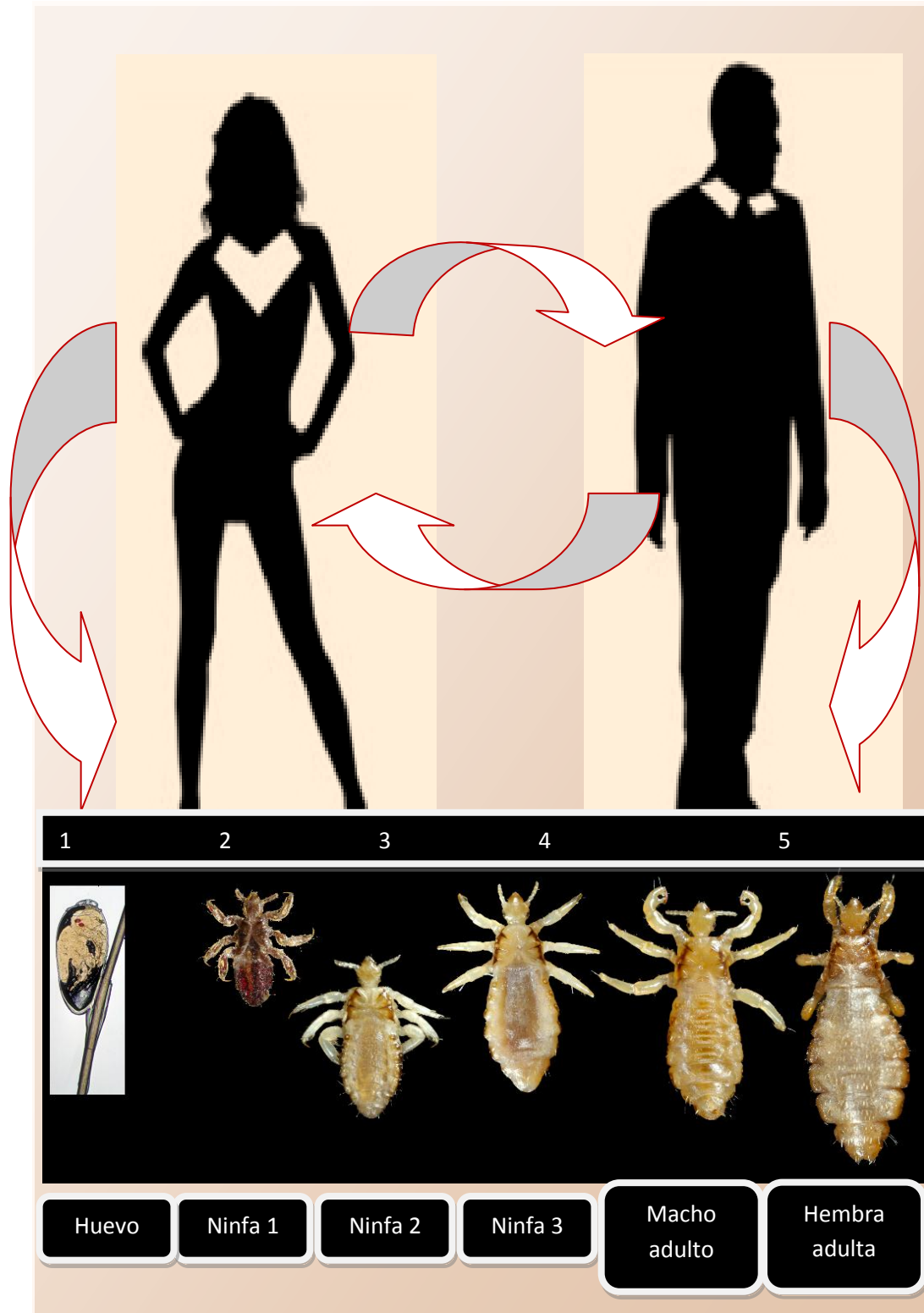


Figura 31. Ciclo biológico del piojo *Pediculus humanus var. corporis* (Adaptado de CDC

Fuente: <http://www.cdc.gov/parasites/lice/body/biology.html> y

http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/10854/10854_lores.jpg 20 de Noviembre de 2012).

El piojo al alimentarse de una persona, defeca sobre la piel, el piojo es infectante porque expulsa rickettsias en sus heces durante dos a seis días después de haber ingerido la sangre infectada, y antes si se le aplasta sobre la piel, entonces es introducido por en los sitios de picadura a través de excoriaciones, el rascado, por la conjuntiva y membrana mucosa (Holste *et al.*, 2000; Morón *et al.*, 2001).

3.4.10.- Periodo de incubación.

De 1 a 2 semanas, con un promedio de 12 días (Pickering, 2000).

3.4.11.- Patogenia.

No hay hallazgos característicos de tifo en la autopsia excepto lesiones de piel; puede observarse en caso de existir, bronconeumonía, cambios miocárdicos, y petequias en tejidos subcutáneos y cerebro. Raramente se encuentra gangrena simétrica de extremidades y trombosis de grandes vasos. La patología microscópica del tifo es muy característica, las rickettsias se multiplican en las células endoteliales que recubren vasos pequeños, las células afectadas aumentan de volumen proliferando, las lesiones vasculares son muy numerosas en la piel, sistema nervioso central y miocardio (Rivers y Horsfall, 1965).

Los primeros síntomas son malestar, escalofríos, cefalea, debilidad y algias generalizadas, en los primero 3 días la temperatura puede fluctuar de normal a 39 ° C, pero después del tercer día se encuentra en un rango de 39 °C a 41 °C, progresando a la muerte o la recuperación del paciente. La cefalea aumenta en intensidad y puede ser generalizada o localizada a región frontal; la cefalea es una de las características más constantes del tifo.

Los dolores en músculos del dorso y piernas pueden ser muy aparatosos. La aparición de erupción generalizada entre el cuarto y séptimo día es un rasgo característico; antes de la erupción puede haber eritema transitorio muy intenso o al revés, piel de apariencia marmórea algunas veces debido al moteado subcutáneo. La erupción característica que aparece primero sobre el tronco se dispersa en uno o dos días siguientes sobre todo el

cuerpo a excepción de la cara y palmas de las manos y pies que solo se afectan en enfermos muy graves, las lesiones se encuentran raramente sobre paladar blando (Rivers y Horsfall, 1965).

Al principio las lesiones cutáneas son máculas o maculopápulas de dos a cuatro milímetros de diámetro rosadas que pasan a rojo intenso y de bordes indefinidos. La más ligera presión las hace desaparecer totalmente. Esta erupción se ha llamado “rash uniforme” (figura 32) (Rivers y Horsfall, 1965).

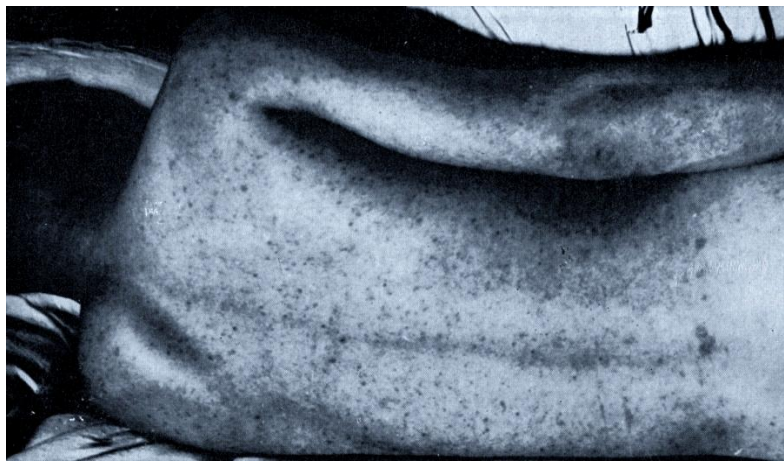


Figura 32. Paciente con erupción tífica producida por *Rickettsia prowazekii* (Tomado de Rivers y Horsfall, 1965)

En los primeros días el pulso puede ser menos frecuente que el correspondiente a su temperatura alta, pero al final de la primera semana y por el resto de la enfermedad la frecuencia del pulso es proporcional a la temperatura. La presión es generalmente baja con periodos breves de hipotensión intensa, la frecuencia respiratoria está aumentada en proporciones superiores a las lesiones torácicas.

En la segunda semana, las lesiones dérmicas se oscurecen adquiriendo un tono rojizo o rojo morado, no desapareciendo a la presión, en pacientes en quienes la enfermedad es median o grave, las lesiones generalmente son visibles hasta el final del periodo febril. En muchos casos graves al eritema se agregan petequias o aun zonas hemorrágicas (figura 33). En general, después de la recuperación no hay evidencia de eritema; en casos raros, sin

embargo, durante varios meses se observan áreas de pigmentación café. En caso de deceso el eritema generalmente persiste, particularmente en áreas declives, post mortem.

El periodo crítico lo componen la segunda y tercera semanas de evolución, en las cuales aparece postración, imposibilidad para ingerir alimentos sin ayuda, sordera y aturdimiento que puede progresar al estupor o coma; el estupor puede verse interrumpido por breves episodios de delirio en que los pacientes se animan o violentan para luego caer en apatía.



Figura 33. Paciente con erupciones petequiales en la segunda semana de infección de tifo
(Tomado de Beltrán, 2010)

3.4.12.- Cuadro clínico

Inicia con fiebre alta, escalofríos y mialgias, acompañado de cefalea intensa y malestar general abruptamente.

La erupción cutánea aparece 4 a 7 días después, empezando en el tronco y diseminándose a los miembros, pero sin afectar palmas y plantas, es una erupción macular, Estas lesiones maculares palidecen por presión, volviéndose petequial o hemorrágica, para después desarrollar áreas pigmentadas.

No hay presencia de diarrea, pero con frecuencia estreñimiento, con frecuencia hay vomito. La gravedad es mayor en personas de mayor edad y menor en niños. Se presenta insuficiencia miocárdica y renal cuando la enfermedad es severa.

La enfermedad de Brill-Zinsser es una recidiva del tifo epidémico que se presenta años mas tarde del episodio inicial, pueden permanecer inactivos durante años o décadas en pacientes que se recuperan de la infección primaria, se desconocen los factores que reactivan la *Rickettsia*, la enfermedad recrudescente es similar a la infección primaria, siendo más leve y de duración corta (Bechah *et al.*, 2010; Gillespie *et al.*, 2009; Pickering, 2000).

Género *Ehrlichia*

Ehrlichia canis fue descrita en 1935 por Donatien y Lestoquard, quienes la denominaron *Rickettsia canis*. El género *Ehrlichia* se designó en 1945 en honor a Paul Ehrlich.

Actualmente, se ha informado que *Ehrlichia* es patógena para los humanos. El primer caso humano de ehrlichiosis en monocitos se describió en 1987 y se asumía que era debido de *Ehrlichia canis*, el agente de la ehrlichiosis canina (Dumler y Bakken, 1995).

Morfología

El género *Ehrlichia* son cocos gramnegativos, se tiñen de azul oscuro a púrpura con la tinción de Romanovsky, específicamente las de Wright y Giemsa, normalmente redondeados, aunque pueden ser bastante pleomórficos y presentar un tamaño variable entre 0,2 y 1,5 μm mientras que en la tinción de Gimenez se tiñen pobremente (Dumler y Bakken, 1995).

Su pared celular apenas contiene peptidoglicanos, a diferencia de *Rickettsia* y de *Orientia*, su membrana externa es fina y sin engrosamientos, aunque en *Anaplasma phagocytophilum*, dicha membrana presenta abundantes pliegues que la distinguen de otras ehrlichias como *Ehrlichia chaffeensis* y *Neorickettsia sennetsu*, en la tabla 7 se encuentran otras características del género (Popov *et al.*, 1998). (Dumler y Bakken, 1995; Rikihisa, 1991).

Tabla 7. Características de las especies de *Ehrlichia*

Especies	<i>E. canis</i>	<i>E. chaffeensis</i>	<i>E. ewingii</i>	<i>A. phagocytophilum</i>
Hospederos	Perros, humanos	Humanos, perros, ciervos, venado cola blanca.	Perros, ciervos, venado cola blanca, humanos	Humanos, caballos, rumiantes, ratón de patas blancas, perros, gatos, ciervos, venado cola blanca.
Células infectadas usualmente	Monocitos	Monocitos	Granulocitos (Neutrófilos)	Granulocitos, células endoteliales
Presente en sangre periférica	++	++	+	++
Distribución geográfica	Mundial	Norte América, Sur América, Europa	Norte América	Norte América
Vectores	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Dermacentor variabilis</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes pacificus</i> , <i>Ixodes ricinus</i>

(Adaptado de Brenner *et al.*, 2005; Rikihisa, 2011).

Patogenia del género *Ehrlichia*.

La infección por *Ehrlichia* se produce tras la ingestión de sangre en el hospedero por la garrapata, provocando inflamación y liberación de mediadores químicos que, a su vez, producen una quimiotaxis positiva de células inflamatorias (Rikihisa, 1991; Theis y Budwiser, 1997).

La supervivencia en los fagocitos mononucleares requiere la habilidad de evadir la respuesta inmune innata y adquirida.

Reprimiendo la producción de interleucinas IL-12, IL-15 e IL-18; ya que tienen el papel fundamental en la estimulación de TH1 y de células NK que producen el IFN γ , qué

promueve los macrófagos, IL-12 e IL-15 también activa la destrucción de células infectadas con las bacterias intracelulares por las células NK y linfocitos T citotóxicos. Así, la represión de IL-12, IL-15, e IL-18 puede ayudar para evadir la inmunidad innata y adquirida del hospedero (Mansueto *et al.*, 2012).

Ehrlichia exhibe dos tipos de células ultra estructurales: Las células de *Ehrlichia* de aspecto reticulado que representan la reproducción bacteriana y las formas infecciosas, respectivamente. La forma celular electrodensa se liga a la superficie celular del hospedero, rápidamente se internaliza y completa el ciclo de desarrollo dentro de 72 horas (Mansueto *et al.*, 2012).

Ehrlichia vive en el endosoma e inhibe su maduración para evadir la fusión con los lisosomas y la destrucción por las enzimas lisosomales, inhibiendo la transcripción de genes involucrada en el tráfico de la membrana y fusión lisosomal.

Cuando se lleva a cabo la infección por *Ehrlichia*, y mayor sea el número de monocitos/macrófagos, mayor probabilidad de infectar estas células, confinándose a vacuolas de la membrana citoplásmica, reproduciéndose para formar micro colonias, llamadas mórulas que contiene de 1 a 400 organismos aproximadamente (figura 34) (Dumler, 1997; Mansueto *et al.*, 2012).

El mecanismo por el que *Ehrlichia* se libera a las células del hospedero no se ha establecido totalmente. Se ha demostrado que *Ehrlichia* se transporta a las células vecinas a través del filopodio celular durante las fases iniciales de infección pero es liberado por la ruptura de la membrana celular adyacente a la mórula durante la fase tardía de la infección (Mansueto *et al.*, 2012).

Una ventaja de transporte de *Ehrlichia* a través de la filopodia es que el patógeno evade el sistema inmune del hospedero de célula a célula (Mansueto *et al.*, 2012).

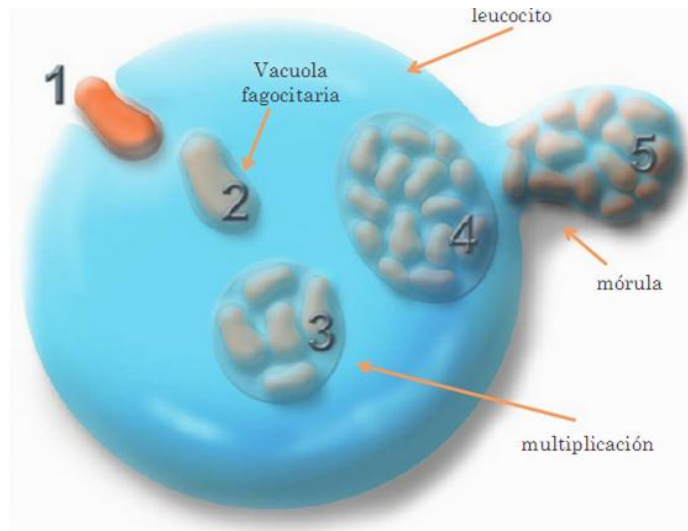


Figura 34. Entrada de *Ehrlichia* a la célula mononuclear y formación de la mórula (Mansueto *et al.*, 2012).

Tras un periodo de incubación que, según diversos estudios, puede variar de ocho a veinte días (Ewing y Buckner, 1965), se produce la diseminación de los agentes ehrlichiales por la circulación sanguínea y linfática (Buhles *et al.*, 1974). El potencial patogénico del organismo se ve favorecido por la movilidad de los macrófagos que pueden diseminar la infección por todo el organismo.

3.5.- *Ehrlichia canis*

La Ehrlichiosis Monocítica Canina (EMC) fue reconocida por primera vez en Argelia, en el Instituto Pasteur en 1935 por Donatien y Lestoquard, ante la presencia de una enfermedad febril, que condujo a la muerte a 4 de 5 perros parasitados intensamente por garrapatas (Núñez, 2003).

El agente patógeno fue denominado *Rickettsia canis*, Moshkovskii en 1945 le asignó el nombre de *Ehrlichia canis* en honor al bacteriólogo alemán Paul Ehrlich.

3.5.1.- Agente etiológico

Ehrlichia canis, produce en los perros la enfermedad llamada Ehrlichiosis Monocítica Canina (EMC) y en los humanos produce la enfermedad Ehrlichiosis Monocítica Humana (EMH) (Dumler y Bakken, 1995).

3.5.2.- Nombres conocidos

Enfermedad del perro rastreador, pancitopenia canina tropical, fiebre hemorrágica canina, tifo canino (Sosa, 2011).

3.5.3.- Reservorios

Además del perro doméstico, roedores y venados se consideran hospederos reservorios el coyote, la zorra y el chacal.

3.5.4.- Vectores

Ehrlichia canis se ha reconocido como una especie zoonótica transmitida principalmente por la garrapata café del perro (figura 35), *Rhipicephalus sanguineus*, considerando el papel del perro como probables centinelas de la enfermedad.



Figura 35. *Rhipicephalus sanguineus* hembra como transmisor de *Ehrlichia canis*
(Proporcionado por el laboratorio de entomología del InDRE, 2012).

3.5.5.- Ciclo biológico de *Ehrlichia canis*

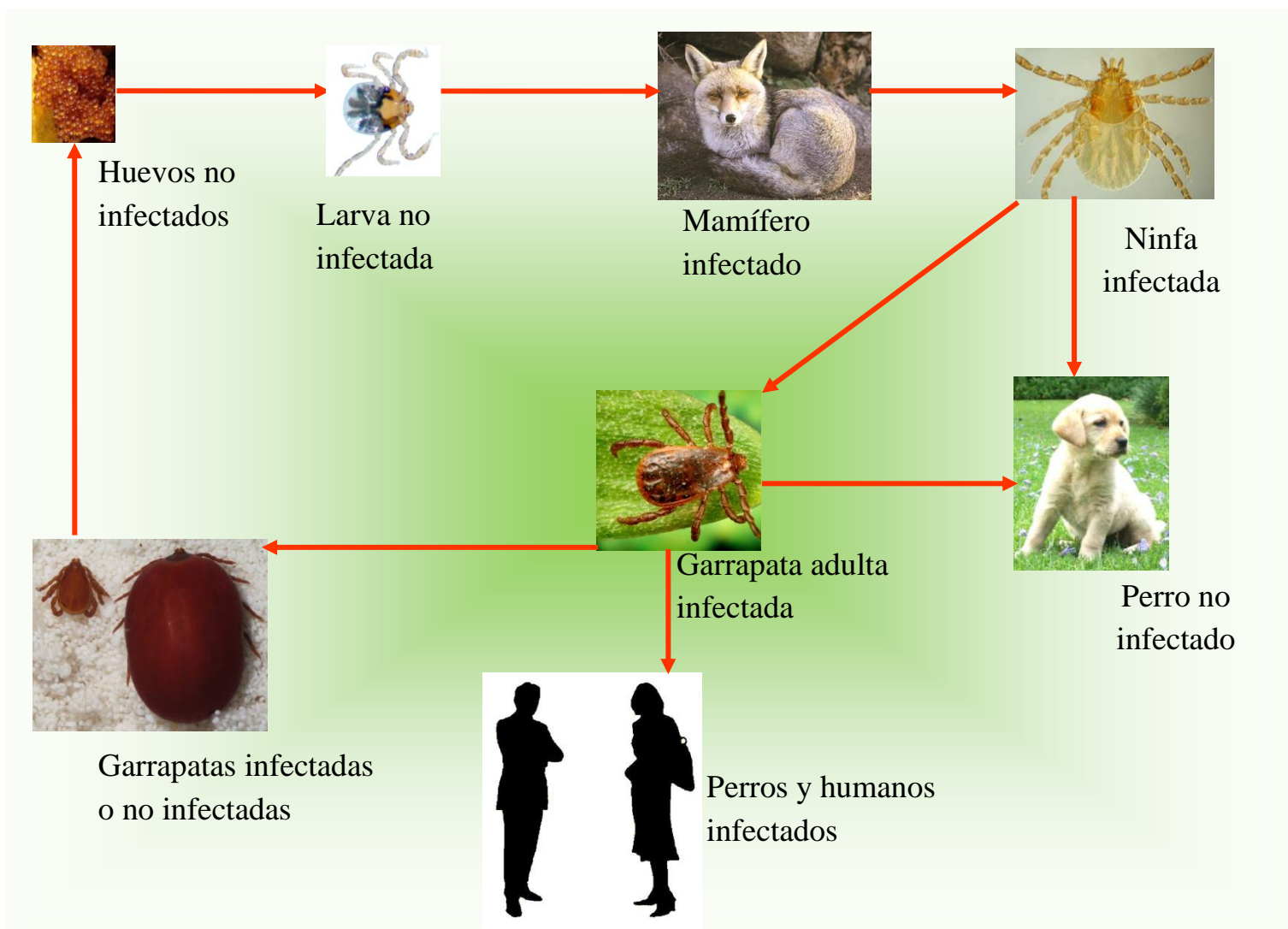
Ciclo de vida de *Rhipicephalus sanguineus*, se lleva a cabo por la interacción de tres hospederos, todas las mudas ocurren fuera de estos. Las larvas y ninfas se alimentan sobre los perros por un periodo de 3 a 7 días respectivamente, mientras que la garrapata hembra requiere de 7 a 12 días para completar su alimentación. Los machos pueden permanecer más tiempo sobre el hospedero. La muda de larva a ninfa dura de 8 a 11 días de duración, la muda de ninfa a adultos, requiere de 11 a 23 días (Sosa, 2011)

La transmisión de *Ehrlichia canis*, en la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* es de tipo transtadial, de un estadio a otro (larva, ninfa, adulto), sin que se haya podido demostrar hasta el momento la existencia de transmisión transovárica.

Las garrapatas al alimentarse de un perro enfermo, ingieren las ehrlichias, por medio de las secreciones de las glándulas salivares contaminadas con *Ehrlichia canis*, que pasan a faringe, esófago, diseminándose desde el intestino a las glándulas salivares, pudiendo de esta manera ser transmitida la enfermedad a un perro sano, es mucho más frecuente si la garrapata se fija a perros en fase aguda de la enfermedad, en esta fase es cuando se encuentran un mayor número de leucocitos infectados en sangre (figura 36).

Se ha demostrado que las garrapatas pueden sobrevivir como adultos 155 a 568 días sin alimentarse y transmitir la infección por 155 días después de infectarse. Este fenómeno permite a las garrapatas sobrevivir durante el invierno e infectar a los hospederos en la primavera siguiente (Sosa, 2011)

Figura 36. Ciclo de vida de *Rhipicephalus sanguineus* como vector de *Ehrlichia canis*.



3.5.6.- Distribución

En los años 40 se describen diversas infecciones por este agente en África e India, en los años 50 en las Antillas Holandesas y a partir de los años 60 se describe la enfermedad en Singapur, Vietnam, Estados Unidos y Europa (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2005).

En la década de los 60, perros militares destacados en Vietnam sufrieron una enfermedad caracterizada por hemorragias, emaciación y una elevada mortalidad.

Se ha reportado la presencia en cuatro continentes, proliferando en regiones tropicales y subtropicales, la seroprevalencia en perros es variable en el continente americano, En Estados Unidos es del 0.6 %, mientras que en México es de 49.3 % (Núñez, 2003)

En México en 1996 se describe el primer caso de ehrlichiosis, encontrándose posteriormente en 25 estados del país (Tlaxcala, Nayarit, Zacatecas, Campeche, San Luis Potosí e Hidalgo con poca prevalencia). Las garrapatas son más abundantes durante las estaciones cálidas, y la mayoría de los casos agudos de EMC ocurren durante esos períodos (Núñez, 2003; Sosa, 2011).

3.5.7.- Patogenia

La infección del hospedero ocurre cuando una garrapata ingiere sangre y las secreciones contaminan el sitio donde se alimenta, en un periodo de incubación de 8 a 20 días, el microorganismo se multiplica en células mononucleares (figura 37 y 38), estas células infectadas se marginan en los vasos pequeños migrando dentro de los tejidos endoteliales, induciendo vasculitis (Ruiz, 2006; Ramírez, 2010).

Se introduce en los leucocitos por endocitosis mediada por un receptor o por fagocitosis, multiplicándose por la membrana del leucocito uniéndose una con otra formando la mórula. En este proceso de multiplicación se forman mórulas de 3-6 μm con varias granulaciones.

Generalmente hay una sola inclusión por célula, el siguiente paso las mórulas se disgregan en cuerpos elementales una vez que la célula infectada se rompe, con la

dispersión de sus elementos de 0.2 a 0.4 μm en el medio extracelular, invaden nuevas células las cuales son transportadas por la circulación sanguínea, hasta instaurar la parasitemia (Ramírez, 2010).



Figura 37. *Ehrlichia canis* con inclusiones (mórula) dentro del citoplasma de un monocito
(Fuente <http://www.vet.uga.edu/VPP/clerk/Bockino/> visitado 20 noviembre 2012)

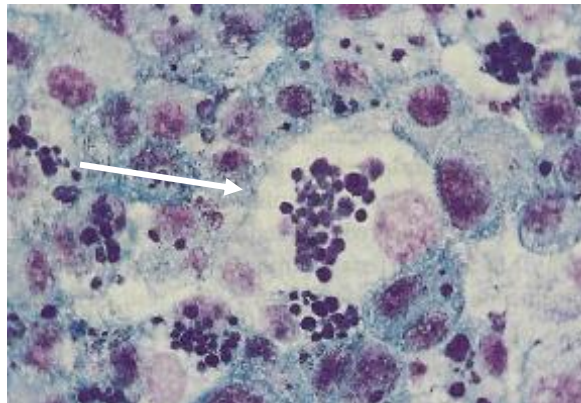


Figura 38. Numerosas mórulas (flecha), de *Ehrlichia canis* en células de cultivo DH82
(Adaptado de Murray *et al.*, 2006).

3.5.8.- Periodo de incubación

Los animales demoran de 8 a 20 días generalmente aparece primero un incremento de temperatura. El momento óptimo para localizar monocitos parasitados es durante esta fase febril, después demuestran manifestaciones clínicas, dividida en tres fases, aguda, subclínica y crónica (Ruiz, 2006; Ramírez, 2010).

3.5.9.- Signos clínicos

Fase aguda: comúnmente se encuentran garrapatas en el perro en este tiempo, que dura de 2 - 4 semanas durante el cual el microorganismo se multiplica dentro de los leucocitos mononucleares infectados. Posteriormente colonizan los órganos del sistema fagocítico mononuclear como el bazo, hígado, médula ósea y los nódulos linfáticos (Ruiz, 2006).

Puede presentar manifestaciones clínicas inespecíficas como: depresión, letargia, anorexia, fiebre, esplenomegalia, pérdida de peso, náuseas, vómito, pueden presentar tendencias al sangrado como: petequias, y equimosis en la piel o membranas mucosas, y ocasionalmente epistaxis, se encuentra también leucopenia y anemia, como consecuencia de la respuesta inflamatoria (Ruiz, 2006).

Fase subclínica

De 7 a 12 semanas hasta años después, durante este periodo el animal recupera peso, pareciendo normal, con trombocitopenia moderada, leucopenia, anemia variable y resistente, si los pacientes infectados son inmunocompetentes eliminaran las bacterias de otra manera, continuaran con una fase crónica (Ruiz, 2006; Rihikisa, 1991)

Fase crónica

Hay un deterioro de la producción medular de elementos sanguíneos, provocando hemorragias, epistaxis, edema periférico visible en las extremidades posteriores. Entre los hallazgos hematológicos más frecuentes se encuentran trombocitopenia severa, leucopenia, los perros pueden encontrarse en esta fase hasta 5 años después (Benavides y Ramírez, 2003; Rihikisa, 1991; Sosa, 2011).

Manifestaciones clínicas de ehrlichiosis en humanos

Aparecen 2 semanas después de que la garrapata se alimento del humano, Los signos clínicos son similares a la FMMR, incluyendo fiebre, artralgia, mialgias, cefalea, agotamiento o malestar general, anorexia, náusea, vómito, diarrea, tos, neumonía, exantema. Las transaminasas hepáticas (aminotransferasa de aspartato y aminotransferasa de alanina), lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva se encuentran elevadas (Adrianzen *et al.*, 2003; Rihikisa, 1991).

3.6.- *Ehrlichia chaffeensis*

3.6.1.- Agente etiológico

Ehrlichia chaffeensis es el principal agente etiológico de Ehrlichiosis Monocítica Humana (EMH), en humanos y perros, infectando a monocitos y macrófagos (Paddock y Childs, 2003; Pérez *et al.*, 2006).

3.6.2.- Nombres conocidos

Ehrlichiosis Monocítica Humana (EMH) o Ehrlichiosis Monocitotropico Humano.

3.6.3.- Reservorios

Los ciervos de cola blanca son una fuente importante de sangre para el adulto y las fases inmaduras de *Amblyomma americanum*, siendo los reservorios principales reconocidos para mantener el ciclo de transmisión de esta *Ehrlichia* en la naturaleza, las cabras domesticas y el perro pueden servir de hospedero para todos los ciclos de vida de estas garrapatas. Los perros sirven de vehículo para el transporte de garrapatas de varios hábitats en el ambiente hacia el área peri domestica (Brenner *et al.*, 2005; Paddock y Childs, 2003).

3.6.4.- Vectores

Principalmente la garrapata estrella solitaria *Amblyomma americanum* (figura 39 a), y posiblemente *Dermacentor variabilis* (figura 39 b), estas garrapatas se encuentran predominantemente en los bosques, un segundo lugar de crecimiento es en zonas arboladas con densa vegetación (Dumler y Bakken, 1995).



Figura 39. Vectores de *Ehrlichia chaffeensis* a) *Amblyomma americanum*, b) *Dermacentor variabilis* (Adaptado de http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/8683/8683_lores.jpg visitado 13 de febrero de 2013)

3.6.7.- Ciclo de vida de *Amblyomma americanum*

Los adultos y ninfas son notablemente muy activos durante los meses de abril a junio, el nivel de actividad disminuye conforme el verano progresa. La larva puede adquirir el patógeno de un mamífero vertebrado infectado por primera vez al alimentarse de la sangre.

Las larvas no infectadas obtienen sangre de un hospedero vertebrado con bacteremia (como, el ciervo de cola blanca), se infectan y mantienen las ehrlichias hasta la fase de ninfa. Entonces las ninfas infectadas pueden transmitir *Ehrlichia chaffeensis* a los otros hospederos susceptibles (ciervo de cola blanca) o a los humanos, al igual que las garrapatas adultas infectadas (figura 40).

La transmisión transtadial de larva a ninfa y adulto es la única transmisión del agente patógeno *Ehrlichia chaffeensis* a partir del ciervo, no hay ningún otro dato, que sugiera que la transmisión ocurra transovarial, esta ausencia de transmisión no se ha demostrado en los estudios de las especies estrechamente relacionadas como *Ehrlichia canis* y su vector, *Rhipicephalus sanguineus* (Paddock y Childs, 2003).

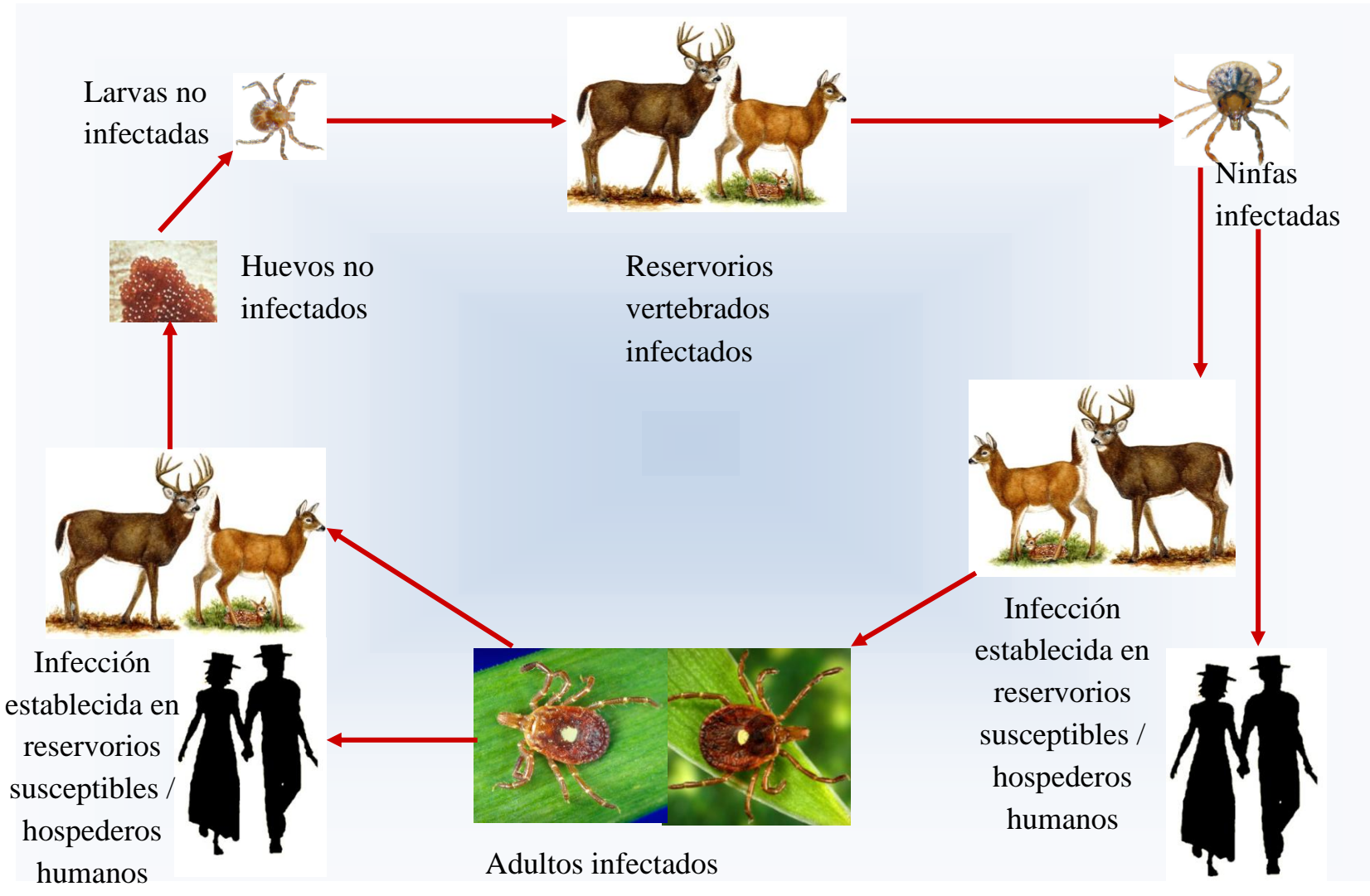


Fig. 40. Ciclo biológico de *Rhipicephalus sanguineus* como vector de *Ehrlichia chaffeensis* (Adaptado de Paddock y Childs, 2003).

3.6.8.- Distribución

Debido a la distribución geográfica del vector, sólo se han descrito casos de ehrlichiosis canina por *Ehrlichia chaffeensis* en Estados Unidos (Kordick *et al.*, 1999).

Las estimaciones de la incidencia de EMH indican una región de riesgo más alto de Texas central a través de Oklahoma y este de Missouri a Virginia y todos los estados al sur, en los Estados Unidos dónde se encuentra el vector y con la frontera con México en los estados de Baja California Norte, Tamaulipas y Nuevo León (Paddock y Childs, 2003).

3.6.9.- Patogenia

La patogénesis de EMH es poco entendida, las lesiones patológicas de ehrlichiosis son diferentes de las vasculitis de *Rickettsia*, a pesar de la presentación clínica en un defecto en la integridad del sistema microvascular, la vasculitis no está presente.

En los hospederos *Ehrlichia chaffeensis* infecta predominantemente las células del sistema fagocítico mononuclear, estas células infectadas son los monocitos; sin embargo, se han descrito infecciones en otros tipos celulares, como; linfocitos, promielocitos, metamielocitos, neutrófilos segmentados y en banda (Paddock y Childs, 2003).

En la tinción de sangre periférica de un paciente con EMH, se observan las inclusiones basófilas (mórula) dentro del citoplasma de un monocito (figura 41, célula inferior). Cada mórula consiste en un racimo de *Ehrlichia chaffeensis* contenido en una vacuola.

Los resultados en patologías en los pulmones de estos pacientes pueden incluir hemorragia intra alveolar, daño alveolar difuso, y neumonitis intersticial y edema. (Paddock y Childs, 2003)

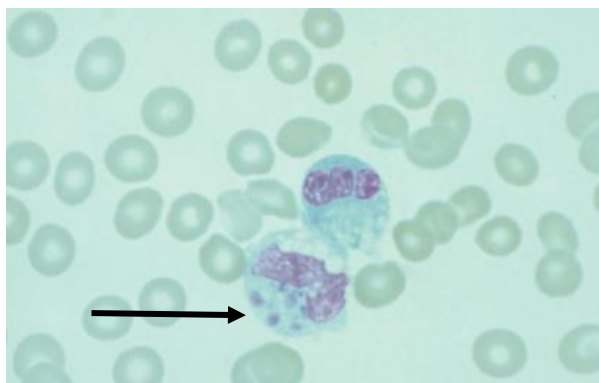


Figura 41. Tinción de sangre periférica (célula inferior) con la tinción de Wright observándose la mórula (Tomado y adaptado de Paddock y Childs, 2003).

3.6.10.- Periodo de incubación

La duración de EMH dentro de 1 a 2 semanas (con una media de 9 días), después de exposición con la garrapata infectada, los pacientes experimentan un malestar, o síntomas gastrointestinales, desarrollando un ataque súbito de fiebre ($> 39^{\circ}\text{C}$) (Paddock y Childs, 2003)

3.6.11.- Signos clínicos

Los pacientes con EMH de 3 a 4 días después del inicio de los síntomas y la presentación de los rasgos clínicos; incluyen fiebre, dolor de cabeza, mialgias, náusea, artralgias, y malestar. Durante el curso de la enfermedad, otras manifestaciones de enfermedad multisistémicas se desarrollan en un 10 a 40% de pacientes, faringitis, linfadenopatía, cambios en el estado mental

Menos frecuentemente manifestaciones incluyen las conjuntivitis, disuria y el edema periférico. Las petequias, máculas, maculopápulas y el eritema difuso. el rash generalmente ocurre en el curso de enfermedad (5 días después del inicio) y puede involucrar las extremidades, el tronco, cara o, raramente, las palmas y plantas del pie (Paddock y Childs, 2003)

Moderada leucopenia se observa en aproximadamente 60 a 70% de pacientes durante la primera semana de la enfermedad, con las disminuciones que ocurren en la cuenta total de linfocitos. Una relativa y absoluta linfocitosis (aproximadamente 45 a 85% de la cuenta total de leucocitos) observándose en la mayoría de los pacientes durante la recuperación.

La mayoría de presente de los pacientes con un hematocrito normal; sin embargo, la anemia se desarrolla en el futuro, dentro de 2 semanas del inicio de la enfermedad. Ligeramente los niveles de las transaminasas hepáticas se elevan en 80 a 90% de pacientes en algún punto durante su enfermedad.

La EMH normalmente es diagnosticada en la mayoría de adultos, y la mayoría de pacientes es de 40 años de edad. Frecuentemente se diagnostican los hombres más que las mujeres en todos los grupos de edad, con una proporción varón a mujer de 2:1. Infecciones descritas en los niños comprenden un fragmento pequeño de los casos totales.

La mayoría de los casos de EMH ocurre como infecciones esporádicas. En actividades recreativas o profesionales que ponen a los individuos en los hábitats naturales infestados por las garrapatas como los factores de riesgo.

3.7. - *Ehrlichia ewingii* y *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum*

3.7.1.- Agente etiológico

Tanto *Ehrlichia ewingii* como *Anaplasma phagocytophilum*, son especies responsables de la ehrlichiosis granulocítica humana, infectan neutrófilos en humanos y algunas veces, eosinófilos caninos (Pusterla *et al.*, 1998; Massung *et al.*, 2000).

3.7.2.- Nombres conocidos

Anaplasma phagocytophilum es responsable de la Anaplasmosis Granulocítica Humana (AGH), fiebre por garrapatas, ehrlichiosis equina.

Ehrlichia ewingii, causante de la Ehrlichiosis Granulocítica Humana (EGH) y Ehrlichiosis Granulocítica Canina (EGC) (Rikihisa, 2011).

3.7.3.- Reservorios

El agente etiológico se mantiene en los ciclos enzoóticos de las garrapatas y los animales, los mamíferos desempeñan un papel importante en el mantenimiento y propagación del agente en la naturaleza.

Los hospederos de los estadios inmaduros lo constituyen los mamíferos (caballos, vacas, ovejas, cabras, perros, ratón de patas blancas, siendo los ciervos, venado cola blanca, los reservorios principales de esta *Ehrlichia* como de *Anaplasma* en la naturaleza, tanto las ninfas como los adultos presentan afinidad por las personas (Bakken y Dumler, 2000).

Anaplasma phagocytophilum se ha detectado en especies de vida libre, en áreas boscosas como el ciervo, bisontes, jabalí y el zorro (De La Fuente *et al.*, 2005).

3.7.4.- Vectores

Para *Ehrlichia ewingii*, la garrapata *Amblyomma americanum* es el principal vector (Wolf *et al.*, 2000). Sin embargo, se ha encontrado la infección natural de este agente en otras especies de garrapatas como, *Rhipicephalus sanguineus* y *Dermacentor variabilis* (Murphy *et al.*, 1998).

Los principales vectores de *Anaplasma phagocytophilum* son las garrapatas del complejo *Ixodes*, como lo son; *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* e *Ixodes pacificus* (figura 42), en Estados Unidos.

En todas estas garrapatas la bacteria se transmite transestadio, pero no se ha observado que exista en ellas transmisión transovárica (Dumler y Walker, 2001).



Figura 42. *Ixodes pacificus* e *Ixodes scapularis*, vectores de *Anaplasma phagocytophilum*
(Fuente <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp> y <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>)

3.7.5.- Ciclo de vida de *Anaplasma phagocytophilum*

En la figura 43 se propone el ciclo de vida de *Anaplasma phagocytophilum* no se puede transmitir de garrapatas adultas infectados *Ixodes sp.* a los huevos. Las garrapatas en la etapa de larva, ninfa o adulto puede adquirir las bacterias de *Anaplasma phagocytophilum* a través de la alimentación de sangre en los animales infectados. Una vez infectada la etapa larval o de ninfa, por *Anaplasma phagocytophilum* se mantiene en las garrapatas a través de la metamorfosis y muda a la etapa siguiente y transmitida a los animales a través de la alimentación de sangre cuando el hospedero vertebrado es susceptible. Los seres humanos son susceptibles no son una parte normal del ciclo de vida de *Anaplasma phagocytophilum* (Rikihisa, 2011).

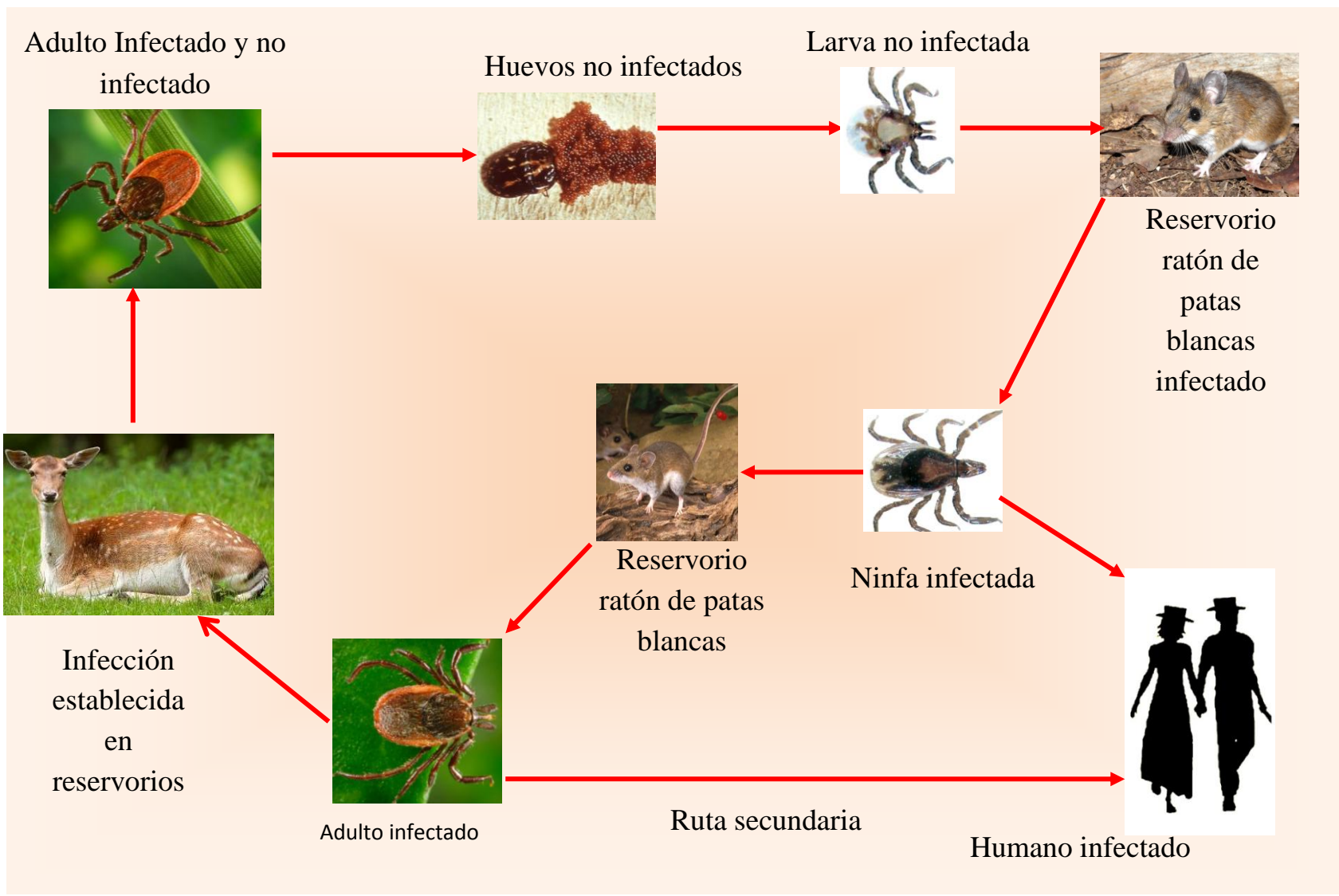


Figura 43. Ciclo biológico de *Ixodes scapularis* como vector de *Anaplasma phagocytophilum* (Adaptado de Rikihisa, 2011).

3.7.6.- Distribución

De distribución principal en los Estados Unidos por lo que esta infección se considera actualmente restringida a esta área geográfica, sin embargo debido a que estas garrapatas se encuentran también distribuidas en México, posiblemente se encuentre en el país ya que los reservorios pueden migrar y por la amplia distribución de los vectores (Murphy *et al.*, 1998; Goodman *et al.*, 2003).

3.7.7.- Patogenia

La penetración en los neutrófilos es un proceso de endocitosis mediada por receptores, tras la cual la bacteria queda alojada en el interior de un endosoma citoplasmático multiplicándose por fisión binaria originando unas agrupaciones denominadas mórulas en las que se observan dos tipos de células: unas pequeñas (0,2-0,4 μm), electrodensas y con los ribosomas condensados en el centro, que se denominan “cuerpos elementales”, y otras más grandes (0,8-1,5 μm), de aspecto reticulado y con los ribosomas repartidos por todo el citoplasma, que se denominan “cuerpos reticulados”.

La salida de las bacterias al plasma tiene lugar tras provocar la lisis celular o bien tras la fusión del endosoma con la membrana plasmática de la célula hospedera (Dumler y Walker, 2001). Al encontrarse alojadas en el endosoma escapan a su destrucción por la célula hospedera (fagocitos de la serie blanca especializados en la fagocitosis y destrucción de patógenos) evitando que dicho endosoma se funda con los lisosomas (Rikihisa, 1999). Se desconoce si presentan otros mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador.

Se revelan las mórulas en aproximadamente el 50 % de neutrófilos (figura 44) y en eosinófilos

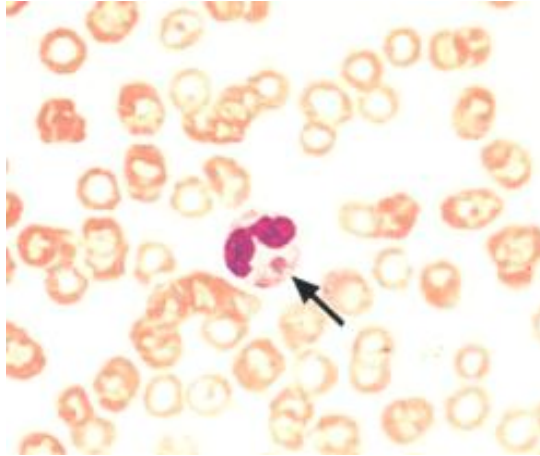


Figura 44. Tinción de Wright en una muestra de sangre periférica en un neutrófilo, revelando una mórula (flecha) (Adaptado de Buller, 1999).

3.7.8.- Periodo de incubación

Es típicamente de 5 a 21 días después de la exposición por garrapatas (con 11 días como media) para las enfermedades granulocíticas humanas (Pickering, 2000)

3.7.9.- Signos clínicos

Estos agentes son capaces de infectar los granulocitos de un gran número de especies diferentes como; caballos, rumiantes, hombres, perros e incluso gatos (Dumler *et al.*, 1995; Engvall *et al.*, 1996; Parola *et al.*, 1998; Madigan y Pusterla, 2000), produciendo ehrlichiosis granulocítica en la especie infectada. La enfermedad puede cursar sin sintomatología o presentar un cuadro leve con signos variados, caracterizado en general por fiebre, letargia, anorexia y pérdida de peso.

Ehrlichia ewingii es el agente causativo de ehrlichiosis granulocítica en los humanos y perros; las infecciones pueden resultar en una moderada enfermedad con fiebre, pancitopenia, y ocasionalmente otras manifestaciones después del contacto con la garrapata.

La alteración hematológica más frecuente es trombocitopenia, pudiéndose observar también anemia. (Goldman *et al.*, 1998; Goodman *et al.*, 2003).

En rumiantes, la enfermedad se caracteriza por fiebre y leucopenia severa (Taylor, 1941) debida a una linfopenia temprana y a una trombocitopenia y neutropenia prolongada con una reducción significativa en la reactividad linfocitaria durante el periodo de rickettsemia que predispone a otras enfermedades bacterianas y virales más graves (Woldehiwet, 1987; Larsen *et al.*, 1994).

En équidos, la enfermedad cursa de manera semejante con fiebre, anorexia, depresión, edema de extremidades, trombocitopenia, leucopenia y anemia (Gribble, 1969).

La enfermedad en perros cursa con sintomatología muy inespecífica como anorexia, letargia, fiebre y trombocitopenia, con la ehrlichiosis granulocítica por *Ehrlichia ewingii*, en la que se ha registrado una predisposición de los machos a la enfermedad (Cohn, 2003).

Características clínicas de la ehrlichiosis granulocítica humana.

La ehrlichiosis granulocítica causada por *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum* es una zoonosis conocida en rumiantes domésticos desde 1932; su historia en humanos es, mucho más breve. Se encuentra descrita como una enfermedad aguda, benigna en la mayoría de las personas, grave en ancianos y asintomática o subclínica en los individuos más jóvenes.

Su presentación clínica cabe calificarla de inespecífica y recuerda a una infección viral de características similares a la gripe, tras la picadura de la garrapata, la enfermedad presenta un periodo de incubación de unos 7 – 10 días, al que sigue una fase aguda con malestar, rigidez, mialgias generalizadas, fuertes cefaleas y fiebre superior a 39 °C. Estos signos van acompañados además por trombocitopenia, leucopenia y una elevación moderada del nivel sérico de las transaminasas hepáticas (Dumler y Walker, 2001).

Solamente del 1 al 10% de los pacientes muestran erupciones eritematosas cutáneas, por lo que algunos autores las incluyen como manifestaciones propias de la EGH, pero

otros consideran que estas erupciones no forman parte del cuadro clínico de esta enfermedad (Bakken y Dumler, 2000).

En el 16% de los pacientes, a las manifestaciones anteriores se añaden otras más graves, como síndromes similares a choques tóxicos y choques sépticos, síndromes respiratorios agudos, miocarditis o manifestaciones neurológicas (polineuropatías desmielinizantes) resultantes de la afectación de diversos sistemas orgánicos (Dumler y Walker, 2001).

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico clínico durante la infección aguda es muy difícil, debido a que la triada considerada clásica de: fiebre, exantema y contacto con artrópodos, no siempre se presenta en los pacientes (Hun-Opfer, 2008; OPS/OMS, 2004).

Hasta la fecha, el diagnóstico de una enfermedad por rickettsias ha sido confirmado por pruebas serológicas se puede hacer con pruebas indirectas y directas (Jensenius *et al.*, 2004; La Scola y Raoult, 1997).

Las pruebas indirectas incluyen la detección de anticuerpos circulantes en plasma, por medio de técnicas como los análisis serológicos, la Inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la reacción de inmunoperoxidasa.

Las pruebas directas son aquellas que detectan el antígeno, los ácidos nucleicos, o que implican el crecimiento del organismo. Incluyendo (PCR), el aislamiento y cultivo de rickettsias en células Vero y la técnica de Shell vial (Morón *et al.*, 2001; Jensenius *et al.*, 2004).

Técnicas indirectas.

Pruebas serológicas (Prueba de Weil - Felix)

Detección de anticuerpos IgM o IgG. Por el método de Weil-Felix o Inmunofluorescencia indirecta (NOM-032-SSA2-2010).

El primer método serológico para infecciones por rickettsias, su uso es poco conocido debido a la falta de sensibilidad y especificidad, aunque se debe utilizar solamente como una primera prueba en laboratorios en hospitales rudimentarios.

La prueba de Weil-Felix se basa en la detección de anticuerpos frente a 3 especies de *Proteus*, los antígenos reaccionan de manera cruzada con los miembros del género *Rickettsia* (La Scola y Raoult, 1997).

La cepa de *Proteus vulgaris* OX2, reacciona con sueros de personas infectadas con rickettsias del GFM, excepto *Rickettsia rickettsii*; la cepa de *Proteus vulgaris* OX19 reacciona con sueros de personas infectadas de GT además de *Rickettsia rickettsii* y la cepa de *Proteus mirabilis* OXK, se demostró que aglutinan con sueros de fiebre de los matorrales por *Orientia tsutsugamushi* (Bennett, 1976; Hun-Opfer, 2008; La Scola y Raoult, 1997).

En el GT y el GFM los anticuerpos comienzan a aparecer 7 y 10 días después de la infección alcanzando el máximo hasta los 14 días, siendo principalmente de la clase IgM (Hun-Opfer, 2008).

En el GT títulos de 1:40 a 1:80 son sospechosos y un título de 1:160 es indicativo de enfermedad. En la FMMR, los títulos no sobrepasan de 1:160 a 1:320 el diagnóstico es considerado para la infección con estos agentes febriles (Bennett, 1976; NOM-032-SSA2-2010).

A pesar de todos sus inconvenientes, la prueba de Weil-Felix sirve todavía como una herramienta de diagnóstico útil y barata, pero tiene que ser interpretado en el contexto clínico correcto (Hun-Opfer, 2008; Parola *et al.*, 2005).

Inmunofluorescencia indirecta (IFI).

IFI adaptado al formato de micro método, la prueba de Inmunofluorescencia tiene la ventaja que se puede adecuar para distinguir anticuerpos IgM e IgG.

Esta técnica tiene como fundamento la reacción del antígeno que se encuentra fijado a una lámina con los anticuerpos que se desarrollan en el hospedero durante y después de la infección. Primero hay una respuesta mediada por anticuerpos (IgM), que progresivamente va siendo reemplazada por una respuesta más específica de anticuerpos IgG (Hun-Opfer, 2008).

Partiendo de la base de que en el suero del hospedero infectado se encuentran anticuerpos específicos contra *Rickettsia rickettsii*, que pueden ser detectados si se dirigen anticuerpos marcados contra estas inmunoglobulinas. Este fenómeno se observa bajo el microscopio de

fluorescencia. La escala de medición para este ensayo son diluciones crecientes que parten de 1/64, 1/128, 1/256, y así consecutivamente hasta obtener el título máximo.

El diagnóstico por este método requiere muestras pareadas, ya que una sola muestra puede indicar el contacto previo con el microorganismo pero no establece un diagnóstico de infección aguda (NOM-032-SSA2-2010).

Inmunoperoxidasa Indirecto (IPI)

Este ensayo se ha desarrollado como una alternativa a la IFI para el diagnóstico de tifo, se evaluó para su uso en el diagnóstico de infecciones debidas a *Rickettsia conorii* y *Rickettsia typhi*. El procedimiento es similar a IFI, reemplazando la fluoresceína con la enzima peroxidasa (tabla 8) algunas consideraciones a tomar para esta prueba.

Tabla 8. Algunas consideraciones sobre la prueba de IP

Ventajas	Desventajas
<p>Los resultados pueden ser leídos con un microscopio de luz ordinaria.</p> <p>El ensayo de IPI proporciona un registro permanente de laminas (La Scola y Raoult, 1997).</p>	<p>No se dispone fácilmente de forma comercial y solo se utilizan en ciertos laboratorios de investigación (Morón <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Solamente ensayos para el grupo tifo de los matorrales, tifo murino, y presumiblemente otras rickettsiosis arrojan resultados similares a IFI cuando los títulos de diagnóstico son ajustados a IgG de 1:128 y el de IgM a 1:32 .</p>

(Adaptado de La Scola y Raoult, 1997).

A pesar de que varias pruebas, como la aglutinación de látex, el inmunoensayo de enzimas (EIA), la prueba de Weil-Felix, la hemaglutinación indirecta, la fijación de complemento, el ensayo de IPI; el ensayo de (IFI) se ha convertido en el método de diagnóstico más ampliamente usado, siendo recomendada por la CDC como prueba estándar (La Scola y Raoult, 1997; OPS/OMS., 2004).

Los anticuerpos aparecen al final de la segunda semana de la enfermedad, llegan al máximo en las dos semanas siguientes y luego declinan lentamente es la prueba de elección para el diagnóstico serológico de enfermedades por rickettsias (La Scola y Raoult, 1997).

Técnicas directas

Los avances recientes en el campo de la biología molecular, y la información ofrecida por la secuencia completa del genoma de varias especies de *Rickettsia* han permitido que los científicos desarrollen ensayos que son más sensibles que los usados en la actualidad y pueden ser usados durante las etapas tempranas de infección (Roux y Raoult, 2000).

Biología molecular (PCR)

Diversas muestras pueden ser utilizadas para amplificación del ADN de rickettsias por PCR: sangre entera (con EDTA o citrato, la heparina inhibe la PCR y es difícil neutralizar), biopsias de piel, tejidos embebidos en parafina, vectores (pulgas, garrapatas y piojos) (Jensenius *et al.*, 2004).

Con el desarrollo de secuenciadores automáticos de nucleótidos, alrededor de 20 genes han sido secuenciados, 5 de ellos han servido para la identificación de las rickettsias.

Genes específicos como el de la proteína de 17 kDa aún no se ha estudiado lo suficiente como para convertirse en una herramienta de identificación, si bien la comparación de secuencia de nucleótidos reveló homologías de 99,8, 88,1 y 88,7% entre *Rickettsia rickettsii* y *Rickettsia conorii*, *Rickettsia typhi* y *Rickettsia prowazekii*, respectivamente, indicando su potencial (Anderson *et al.*, 1987), los genes que codifican dos proteínas de membrana celular externa (rOmpB y rOmpA), el gen *gltA* de citrato sintetasa secuenciado en todas las rickettsias, en la (tabla 9) se mencionan algunas ventajas y desventajas que se tienen al utilizar esta prueba (Jensenius *et al.*, 2004; Roux y Raoult, 2000; Zavala, *et al.*, 2009).

Tabla 9. Ventajas y desventajas de la prueba de PCR

Ventajas	Desventajas
<p>Resultado positivo después de 24 horas, puede ser positivo para los pacientes con tratamiento previo de antibióticos.</p> <p>La técnica de elección temprana para el diagnóstico antes de la seroconversión en el laboratorio, útil para detección de artrópodos</p>	<p>Necesidades de instalaciones para pruebas de biología molecular.</p>

(Adaptado de La Scola y Raoult, 1997).

En el InDRE se está llevando a cabo un procedimiento para la detección de rickettsias, el cual es utilizado por la CDC basándose en un PCR-anidado de punto final, consiste en PCR sucesivos, en cada uno de los cuales se requiere el uso de un par específico de iniciadores en donde el producto de la primera reacción es el DNA blanco, para la segunda reacción. El objetivo principal es detectar el gen de 17 kDa que se encuentra en varias especies de *Rickettsia*. La proteína codificada para este gen es el antígeno común presente en las especies del grupo tifo y del grupo de las fiebres manchadas.

Este PCR anidado utiliza en una fase primaria los primers de R 17-122 y R 17-500. Y en la segunda fase de PCR anidado, los pares de primers específicos, TZ15 y TZ16 para la detección de *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia parkeri* y varias especies relacionadas con el grupo de las fiebres manchadas, por otra parte los primers mas específicos en la segunda fase RPID y RP2 (tabla 10) para la detección de *Rickettsia typhi* y/o *Rickettsia prowazekii*.

Tabla 10. Secuencias de los primers utilizados para el gen de 17 Kda de varias especies de *Rickettsia*.

Primers	Secuencia de primers
R 17 122	5'- CAG AGT GCT ATG AAC AAA CAA GG
R 17 500	5'- CTT GCC ATT GCC CAT CAG GTT G
TZ15	5'-TTC TCA ATT CGG TAA GGG C
TZ16	5'-ATA TTG ACC AGT GCT ATT TC
RPID (forward)	5'- CGG TAC ACT TCT TGG TGG CGC AGG AGG T
RP2 (reverse)	5'- TTC ACG GCA ATA TTG ACC TGT ACT GTT CC

Detección de rickettsias del grupo tifo.

Con el PCR anidado primero se tienen las muestras de DNA las cuales se agregaran para identificar las especies del grupo tifo (TG), las cuales son *Rickettsia prowazekii* y *Rickettsia typhi* en donde se utilizan los iniciadores de RP2 y RPID. Se esperan obtener bandas con 286 pares de bases para RPID/RP2 en los productos de *Rickettsia prowazekii* y *Rickettsia typhi*.

Detección de rickettsias del grupo de las fiebres manchadas

Con el PCR anidado primero se tienen las muestras de DNA las cuales se agregaran para identificar las especies del grupo de las fiebres manchadas (GFM) *Rickettsia rickettsii* utilizando los iniciadores TZ15 y TZ16. Se esperan bandas con 247 pares de bases para estos iniciadores en los productos de *Rickettsia rickettsii*.

Aislamiento y cultivo celular.

Aislamiento de rickettsias.

El aislamiento de *Rickettsia* se puede realizar con varias muestras: la capa leucocitaria de sangre heparinizada, sangre total desfibrinada, coágulo de triturado, plasma, tejidos de necropsia, biopsia de piel, y las muestras de artrópodos (La Scola y Raoult, 1997).

Desventajas principales de la detección por aislamiento de rickettsias.

1. No es la mejor opción para diagnóstico rápido.
2. Rickettsias no pueden ser aisladas a partir de muestras almacenadas inadecuadamente.
3. Esta técnica solo se puede efectuar en laboratorios especializados y de alta seguridad (nivel de bioseguridad 3).
4. Ante la gran dificultad para cultivar la bacteria y el riesgo de infección para el personal de laboratorio, no se requiere aislar el microorganismo.

Cultivo celular

El embrión de pollo era uno de los medios más ampliamente utilizados en el pasado, en la actualidad han sido reemplazados por sistemas de cultivo celular, usando células Vero (riñón de mono verde africano), líneas celulares un fibroblasto de ratón L-929, HEL, y células MRC5 (fibroblastos de pulmón embrionario humano) en medio libre de antibióticos para aislar rickettsias.

Se deben hacer frotis y tinción de Giménez cada dos días en procura para determinar el crecimiento de las bacterias y, generalmente, a los 8-10 días se tiene un crecimiento confluyente (Morón *et al.*, 2001; NOM-032-SSA2-2010).

El cultivo es la técnica diagnóstica más específica, para la obtención de antígenos y para estudiar la sensibilidad a los antibióticos.

Shell vial.

El ensayo de shell vial, desarrollado a partir de un método comercial para cultivo de citomegalovirus, fue adaptado para la detección de rickettsias, en 48 a 72 horas en la mayoría de los casos (Raoult y Roux, 1997).

La técnica de Shell vial utilizando células HEL (diploides humanas de pulmón embrionario) para el aislamiento de las rickettsias a partir de muestras humanas (plasma o tejidos) y hemolinfa de artrópodos. Para un rendimiento óptimo, la sangre debe ser recogida en heparina como anticoagulante, evitando EDTA o citrato de sodio, que conducen a la separación de la monocapa de células de los cubreobjetos.

La etapa de centrifugación después de la inoculación del Shell vial es crítica para la sensibilidad de la técnica, porque mejora la fijación de rickettsias y la penetración de las células. Cada muestra se ensaya por triplicado.

La presencia de las rickettsias en el Shell vial se determina de 5 a 7 días de incubación con tinción de Giménez y la identificación específica por IFA (Hun-Opfer, 2008).

La demora entre el momento de recolección de la muestra y la inoculación en los shell vial es crítica algunas consideraciones al trabajar con esta prueba (tabla 11). Ya que no hay cultivo de las muestras inoculadas en el día del muestreo, pero se mantiene a temperatura ambiente o a 4 ° C fue positiva (La Scola y Raoult, 1997; Morón, *et al.*, 2001).

Tabla 11. Ventajas y desventajas de la prueba de Shell vial.

Ventajas	Desventajas
<p>Caracterización del agente etiológico, siendo esencial para identificación de nuevas especies.</p> <p>Resultado positivo 3 días después de la toma de muestra.</p>	<p>Este procedimiento resulta muy laborioso, los viales necesitan ser inoculados el día en que se tiene la muestra, negativo para pacientes con terapia de antibióticos.</p> <p>Se requiere personal especializado e instalaciones con nivel de bioseguridad 3, por lo que sólo se realiza en laboratorios de referencia o investigación.</p>

(Adaptado de La Scola y Raoult, 1997)

Aislamiento y la detección de rickettsias de artrópodos.

Las garrapatas recolectadas para su uso en los intentos de aislar rickettsias debe mantenerse viva en una caja que retiene la humedad antes de la prueba. Las garrapatas también pueden ser congeladas (Eremeeva *et al.*, 2011).

La prueba de hemolinfa se debe realizar mientras que las garrapatas todavía están vivas. La porción distal de una pierna es amputada, permitiendo la recogida de una gota de hemolinfa, que se puede propagar en un portaobjetos y luego se somete a la tinción de Giménez o métodos histológicos.

La garrapata entonces deben someterse a desinfección de la superficie, y otra gota pueden ser inoculadas en un Shell vial. La garrapata también se puede desinfectar con alcohol yodado y después se tritura en 1 ml de medio de cultivo celular antes de la inoculación en un Shell vial.

En el siguiente cuadro (tabla 12), se muestran algunas otras pruebas de diagnóstico, las cuales se han utilizado en búsqueda de las rickettsias se incluyen las ventajas y desventajas.

Tabla 12. Otras pruebas de diagnóstico disponibles para rickettsias.

Técnica	Ventajas	Desventajas	Conclusión
Histología	Disponible en la mayoría de los laboratorios de patología, resultado positivo 2 días después de la toma de muestra, puede ser positivo para los pacientes con tratamiento previo de antibióticos.	Requiere experiencia del personal. Existe un pequeño número de laboratorios de referencia para asesoría.	Detección e identificación de rickettsias de sangre, tejidos, biopsias cutáneas de lesiones por salpullido de pacientes infectados y artrópodos. Técnica útil para principios de diagnóstico antes de la seroconversión.
Aglutinación de látex	Simple, ningún material extra requerido, disponible comercialmente	Kit caro	En caso de requerirse en el laboratorio, no requiere otro equipo.
ELISA	Alta especificidad y sensibilidad		Útil tanto en los casos de diagnóstico en casos agudos y en seroepidemiología
Western immunoblot	Más específicos y sensibles para pruebas serológicas, detecta anticuerpos tempranos.	Consumo de tiempo	Prueba serológica, para estudios seroepidemiológicos

(Adaptado La Scola y Raoult, 1997)

Varios enfoques se deben tomar en la búsqueda de nuevas enfermedades por rickettsias. En las zonas donde las rickettsiosis, no se han descrito, el primer paso debe ser la recuperación de las rickettsias de artrópodos residentes, con el fin de caracterizar las cepas para las pruebas seroepidemiológicas. En estas regiones la reactividad cruzada entre las rickettsias de los diferentes grupos también pueden ser explotadas como de primera línea para las pruebas serológicas (Eremeeva *et al.*, 2011).

Pruebas para el diagnóstico de ehrlichiosis.

La prueba SNAP® 4DX® Plus, eleva el estándar de cuidado para la detección de parásitos de manera anual. Proporciona un resultado preciso en sólo 8 minutos. Los beneficios de la detección de enfermedades por vectores van mucho más allá del bienestar de un animal.

Con la incorporación de dos nuevas solicitudes para *Ehrlichia ewingii* y *Anaplasma platys*, la prueba 4DX SNAP Plus (figura 45), es la prueba más completa para enfermedades transmitidas por vectores, además de gusano del corazón, enfermedad de Lyme, *Anaplasma phagocytophilum* y *Ehrlichia canis*.

Mediante los protocolos de detección regulares en la práctica, se aumenta la conciencia y la comprensión de enfermedades transmitidas por vectores en la comunidad, construyendo el valor de la práctica con los dueños de las mascotas.

El SNAP® 4DX® Plus posee:

Control Positivo

Ehrlichiosis: (*Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia chaffeensis*)

Anaplasmosis: (*Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platys*, *babesia*, *bartonella*)

Enfermedad de Lyme: (*Borrelia burgdorferi*)

Filariosis: *Dirofilaria immitis*.

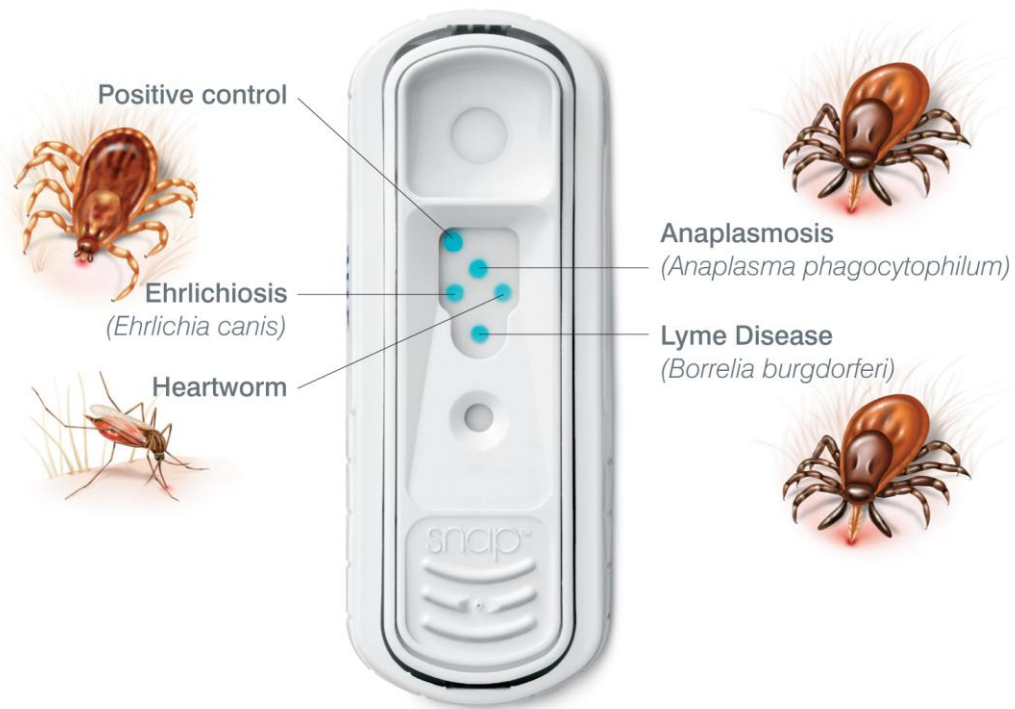


Figura 45. Presentación de SNAP ® 4DX ® Plus (Fuente http://www.idexx.com/view/xhtml/en_us/smallanimal/inhouse/snap/4dx.jsf visitado 25 de Enero de 2013).

Resultados del laboratorio.

Hematología: Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son: trombocitopenia en 60 % de casos, trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipocalemia), con sedimentación eritrocitaria alta y los valores del transaminasas hepáticos son frecuentemente elevados de aminotransferasa de aspartato (AST) y aminotransferasa de alanina (ALT) (Hun-Opfer, 2008).

Diagnóstico clínico diferencial.

Las características clínicas principales son malestar general y fiebre que puede alcanzar 39-40° C en los primeros dos días, cefalea intensa, mialgias, confusión, fotofobia, síntomas inespecíficos pueden ir acompañados de desórdenes digestivos, náusea,

vómito, diarrea, anorexia y tos, los cuales con frecuencia confunden el diagnóstico con una enterocolitis, un abdomen agudo o una neumonía, náusea, vómito y anorexia

Durante la fase inicial deben tenerse en cuenta las siguientes afecciones; influenza, infecciones por enterovirus, fiebre tifoidea, las hemorragias virales que provocan fiebre, mononucleosis infecciosa, infección meningocócica, leptospirosis y, en cuanto a todas las fiebres adquiridas en los trópicos, malaria que siempre debe excluirse por el examen de sangre, cuentan en el diagnóstico diferencial (Morón *et al.*, 2001).

Dependiendo de la localización de síntomas, pueden considerarse bronquitis aguda, pulmonía bacteriana o viral, gastroenteritis, abdomen agudo, y meningoencefalitis.

La determinación de esta enfermedad y otras infecciones sin el antecedente de picadura por los vectores mencionados, el exantema en la FMMR es un síntoma que ayuda a diferenciar la enfermedad, sin embargo es semejante a otras enfermedades, especialmente con la erupción de una forma grave de meningococemia. En la FMMR aparecen las primeras manchas rosadas a nivel de puños, del cuello y en los pies, extendiéndose por todo el tronco. En la meningococemia aparecen primeramente en el tronco, respetando las manos y los pies, realizándose cultivo de LCR y de la sangre de las petequias para investigación de meningococo. En las meningitis hay rigidez de la nuca, signo de Kerning y otros trastornos del sistema nervioso.

El sarampión en el periodo prodrómico se caracteriza por fiebre, coriza, conjuntivitis, tos y el exantema es maculopapular, de distribución característica; comienza en cara y cuello progresa hacia abajo. Por la localización y el tipo de lesiones que componen el exantema las manchas de Koplik. En niños puede guardar similitud con la fase inicial de la FMMR. Las lesiones hemorrágicas no son comunes. La fiebre cede espontáneamente al terminar la primera semana de enfermedad.

Prevención

El peligro de la infección entre las personas residentes en áreas de riesgo disminuye, si se tienen conocimiento sobre los mecanismos de transmisión de la enfermedad y de los hábitos de los vectores (NOM-032-SSA2-2010).

Medidas de control de las garrapatas.

Las garrapatas se controlan de varias maneras, por medio de depredadores (hormigas, roedores, aves y otros), modificando el medio (revestir áreas con cemento, etc.), el clima es una gran ayuda en el control de garrapatas, o bien el uso de medios físicos y químicos

Al tener animales infestados con garrapatas de 3 hospederos, por ejemplo *Dermacentor variabilis*, *D.eversti*, o *Rhipicephalus sanguineus*, las más comunes en perros hay que considerar que los estadios inmaduros (larvas y ninfas) pueden no estar en el hospedero definitivo, para controlar el problema solo en el animal y con productos de corta persistencia (Organo fosforados, Piretroides, Carbamatos, Amidinas), el baño debe de ser seguido ya que el tiempo que tarda una garrapata hembra adulta en alimentarse, repletarse y estar en capacidad de ovipositar suele ser breve.

Frontline® es un producto con base en fipronil, una molécula que pertenece al grupo de los benzilpirazoles, es una nueva familia de insecticidas la cual provee diferentes armas para el control de garrapatas en perros y ganado.

De hecho, Frontline® TOP SPOT mata el 95% de las garrapatas dentro de las primeras 18 horas postratamiento y el 100% dentro de las primeras 48 horas, efecto que se extiende hasta por 28 días, logrando romper el ciclo biológico de las garrapatas de 3 hospederos y evitando las molestias de bañar cada 5 días.

En México Frontline® se encuentra disponible en 2 presentaciones SPRAY (100 y 250 ml) y en forma de Ampolleta para aplicación TOP SPOT (en 4 presentaciones para perros chicos, medianos, grandes y gatos).

Ambas presentaciones proveen un control de garrapatas por un mes, con una sola aplicación sin necesidad de aplicar otro producto en el ambiente.

El Piretroide Deltametrina al 4 % indicado para perros de 7 semanas de edad y mayores, en la presentación de Scalibor Protector Band posee un doble espectro de acción acaricida e insecticida con un poder residual de larga duración, la deltametrina se libera sólo sobre el manto piloso del perro y no en el ambiente (fuente <http://www.msd-salud-animal.mx> MSD salud animal).

Deltametrina se distingue de los otros piretroides por:

- ❖ Una potencia de acción superior.
- ❖ Ninguna toxicidad crónica a 90 días.
- ❖ Sin efecto sobre los diferentes parámetros de la reproducción.
- ❖ Una dosis oral de más de 300 mg/kg no es letal en perros.
- ❖ Distribución solo sobre el perro.
- ❖ No mutagénico, No teratógeno, No cancerígeno.
- ❖ Fácil de colocar, resistente al agua.

Esta indicada contra:

Garrapatas: “*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*” transmisores de enfermedades como borreliosis, babesiosis (piroplasmosis), rickettsiosis y/o ehrlichiosis.

Mosquitos: “Género *Culex*” vectores de dirofilariasis

Flebótomos (Europa) *Lutzomyas* (América) vectores de leishmaniasis

Se requieren entre 10-14 días para alcanzar niveles de dispersión adecuados

La liberación progresiva de deltametrina desde la banda protectora es facilitada por un exclusivo proceso de “carrier” (figura 46). La deltametrina es reemplazada inmediatamente a medida que se elimina de la superficie exterior de la banda protectora. La deltametrina (DTM) es fuertemente atraída por el excipiente, Trifenil Fosfato (TPP). Entre ambos forman un complejo. DTM + TPP. El complejo satura la matriz polimérica de Scalibor Protector Band. Esta saturación resulta en una liberación constante del complejo desde la matriz.

La deltametrina es altamente lipofílica, como resultado, pasa rápidamente a la capa lipídica de la piel del perro cubriendo el cuerpo entero (www.intervet.com.mx)

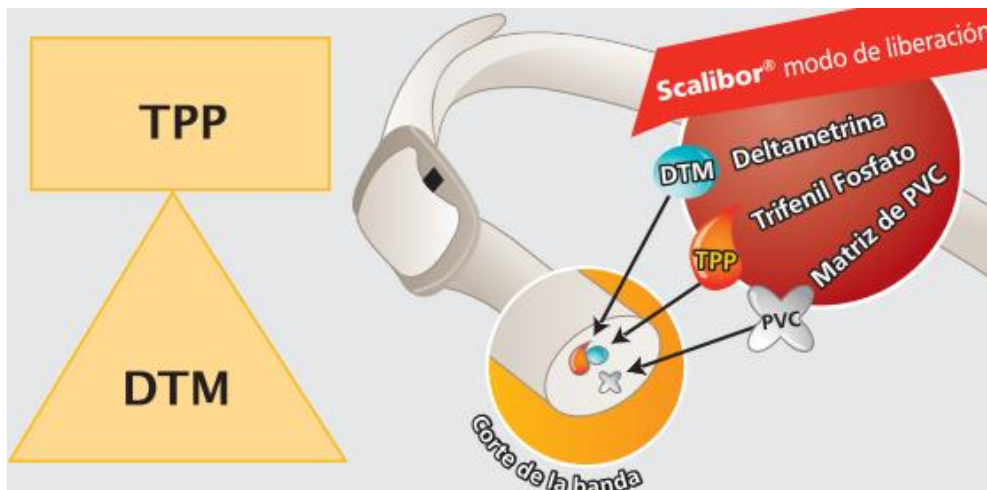


Figura 46. Liberación de deltametrina de acuerdo al corte transversal de la banda protectora

En Hermosillo, Sonora el 18 de diciembre de 2010, promotores de la Secretaría de Salud en el municipio de Hermosillo, acudieron al Poblado Miguel Alemán, a personas que tienen mascotas, para repartir mil collares “mata-garrapatas” para evitar enfermedades como la *Rickettsia*.

Es esencial dar énfasis en evitar lugares infestados con garrapatas, dado que es muy difícil pensar que las personas puedan evitar el contacto con el hábitat de las garrapatas (áreas arboladas, zonas rurales) (tabla 13), personas que viven, trabajen (veterinarios, técnicos, etc.) o disfruten de actividades recreativas en estos ambientes (Dantas-Torres, 2007).

Al llegar a un área infestada con garrapatas las personas deben usar ropas claras para poder observar las garrapatas, ropas protectoras y utilizar repelentes contra garrapatas que contengan el principio activo DEET (dietiloalbutamina), permetrina u otro piretroide pueden aplicarse en la piel, se requiere de aplicación en un rango de 1 a 2 horas para máxima eficacia a las partes expuestas del cuerpo (Cowan, 2000; Jensenius *et al.*, 2004).

Tabla 13. Recomendaciones generales para la prevención de garrapatas.

Evitar hábitats de garrapatas, como áreas muy arboladas, bosques, arroyos, senderos, y los campos.
Adopte las medidas de la protección personales para limitar la posibilidad de exposición de garrapatas.
Frecuentemente examinarse, verificando que no se haya adherido alguna garrapata a su ropa.
Quitar las garrapatas en la ropa apropiadamente para reducir el riesgo de transmisión de <i>Rickettsia rickettsii</i> o <i>Ehrlichia</i> .
Se sugiere inmediatamente después de dejar las áreas infestadas con garrapatas la desinfección de la ropa.

(Adaptado de Dantas-Torres, 2007).

Las personas deben de inspeccionarse ellas mismas así como el cuerpo y las ropas de sus hijos y de mascotas, diariamente después de una posible exposición a garrapatas. Se debe de prestar especial atención a las regiones expuestas, así como la cabeza y el cuello en los niños (Hun-Opfer, 2008; Pickering, 2000).

Esto es particularmente importante cuando se lleven a cabo actividades en las áreas infestadas por garrapatas, particularmente durante los meses (Abril a Septiembre), cuando aumenta sustancialmente la exposición a garrapatas.

La prevención juega el papel más importante en la rickettsiosis entre las que destacan; brigadas de fumigación, limpieza de zonas marginadas, campañas para la vigilancia veterinaria de animales callejeros y roedores, manejo contra infestaciones por garrapata.

Como quitar las garrapatas de la piel.

Debido a que las garrapatas no transmiten la enfermedad hasta que no han estado adheridas al hospedero durante horas o días, es muy importante quitarse las garrapatas tan pronto sean detectadas en la piel, de la siguiente manera (figuras 47):

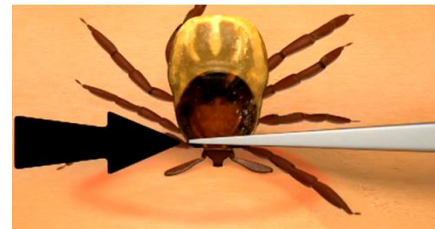
Si no tiene pinzas a su disposición, proteja sus dedos con guantes, papel suave o un pañuelo de papel. No toque la garrapata con los dedos desprotegidos. El organismo que causa la enfermedad puede entrar en su cuerpo a través de un corte en la piel de sus dedos y provocar la enfermedad.

Utilizar unas pinzas de punta fina para agarrar a la garrapata lo más cerca del capítulo y la superficie de la piel del hospedero (figura 47 a, 47 b).

Jalar hacia arriba completamente. Evitar retorcerla o tirarla con violencia, eso puede hacer que las partes de la boca de la garrapata se rompan y queden en la piel (figura 47 c).



(47 a)



(47 b)



(47 c)

Las partes de la boca de la garrapata no transmiten la enfermedad, pero pueden causar una irritación o infección menor, similar a la reacción que ocurre al tener una astilla (figura 47 d, 47e).



(47 d)



(47 e)

Después de retirar la garrapata, limpie bien el área de la picadura y las manos con alcohol, un poco de iodo, o agua con jabón. Coloque una solución antiséptica en el sitio de la picadura (figura 47 f).



(47 f)

Figura 47. Como quitar las garrapatas de la piel mediante unas pinzas (Adaptado de CDC. http://www.cdc.gov/ticks/removing_a_tick.html Visitado el 13 de febrero de 2013).

Evite los remedios populares como; quitarse las garrapatas usando pintura de uñas, vaselina, alcohol o un fósforo caliente no es seguro. El objetivo es eliminar a la garrapata como sea posible, no esperar a que se separe.

Elimine la garrapata ahogándola en alcohol o a través del drenaje o el inodoro.

Seguimiento

Si usted desarrolla una erupción o fiebre dentro de varias semanas de retirar una garrapata, consulte a su médico. Asegúrese de decirle al médico de la picadura de garrapata reciente, cuando ocurrió la picadura, y donde es muy probable que adquiriera la garrapata.

Medidas de control de las pulgas de la rata.

Las infestaciones por pulgas en las mascotas y el hogar ocurren comúnmente, los intentos para eliminarlas pueden ser costosos y prolongados. El uso apropiado de dichos productos puede requerir del desarrollo de un sistema integral para el control de las pulgas.

Para el control de plagas tradicional, el principal objetivo es erradicar una especie no deseable el cual es prácticamente imposible. Por lo que el combate de plagas plantea una solución en lugares infestados por ratas. Una verdadera integración de estas estrategias, tendrá un profundo impacto sobre la población de pulgas y seguramente retardará el desarrollo de resistencia, especialmente aquellas que se basan en un control no-químico.

Sin embargo, la realidad es que, mientras los veterinarios o técnicos capacitados frecuentemente hacen recomendaciones para el control de pulgas, el tratamiento finalmente es llevado a cabo por no profesionales, sino por los dueños de las mascotas. De tal manera, que el tiempo, esfuerzo, conocimientos y costo de implementar un programa de control verdaderamente integral puede ser impráctico.

Se debe recordar que los objetivos del control de pulgas son: matar las pulgas que existen en las mascotas, eliminando además en forma continua, a las pulgas que se adquieren del medio ambiente infestado de pulgas (hogar), y previniendo infestaciones sub-secuentes.

De acuerdo a Horn, define el Manejo Integral de Plagas MIP como una “Estrategia que involucra el uso simultaneo o secuenciado de diferentes métodos de control en el manejo de poblaciones de plagas” (Horn, 1988).

La FAO, define el MIP, como el sistema de manejo de plagas, dentro del contexto del medio ambiente y la dinámica poblacional de las distintas especies que se comportan como plagas, utilizan las técnicas y métodos adecuados de la manera más compatible posible, manteniendo las poblaciones de plagas por debajo del umbral económico y de salud (Pickering, 2000).

El MIP es una metodología de pasos sistemáticos y de retroalimentación de acuerdo a los siguientes pasos:

- a) Identificación de la especie infectante: de acuerdo a los siguientes criterios; especie o roedor presente, la ubicación del daño o el paso del roedor, donde se mueve alimenta y vive, como está la infestación, se genera de esta manera la información de la especie y los factores que favorecen su multiplicación.
- b) Grado de infestación: referido a la distribución y abundancia, dentro de las instalaciones en donde se proyecta combatir al roedor.
- c) Identificación de los factores que favorecen la distribución y abundancia de las ratas de las siguientes maneras: carácter biológico determinando la abundancia o distribución de las poblaciones, de acuerdo a:

Zonas exteriores: utilizando un método de cuadrantes, el cual consiste en tomar o trazar pequeñas superficies evaluando la diversidad de malezas, vegetación y diversos desechos (generación de desechos orgánicos e inorgánicos) cuyo material propicia un medio para la proliferación (Pickering, 2000).

Zonas interiores: depende de la estructura e uso de los inmuebles, registrando el tipo de uso del sitio, material de construcción, grietas en muros y pisos, conductos de aire y evaluación general del inmueble. Algunas características se muestran en la (tabla 14) (Pickering, 2000).

Tabla 14. Diferencias entre el combate MIP y tradicional.

Manejo integrado de plagas	Combate tradicional
Metodología y retroalimentación entre las diferentes etapas y fases del programa.	Requiere erradicar la especie amenazante.
Combate, basado en el conocimiento biológico de la especie y los factores que favorecen su distribución y abundancia.	Uso indiscriminado, afectando a otros eslabones de la cadena.
El programa de manejo integrado de roedores debe ser continuo y permanente.	Acciones estacionales o solamente correctivas, sin sostenimiento de los logros.
Se puede o no aplicar rodenticida de manera racional y utilizando solamente anticoagulantes.	Aplicación solo de rodenticidas, de manera indiscriminada.
Los usuarios intervienen en mantenimiento a su inmueble y en capacitación y asesoría profesional.	No se utilizan herramientas científicas para su combate.

(Basado en Aguilar, 2011; Frutos, 1994; Mallis, 1997)

En los últimos años se ha progresado mucho en los productos utilizables en el control de las pulgas. Por un lado se disponen de adulticidas (aquellos que matan las formas adultas) Por otro, se disponen de productos que impiden que las formas inmaduras (huevos, larvas y pupas) evolucionen al estadio de adulto, siendo además productos muy seguros desde el punto de vista de su toxicidad, entre los que se encuentran los siguientes: (NOM-032-SSA2-2010).

Métodos físicos: Son aquellos que se utilizan para impedir que los animales entren en contacto con zonas contaminadas por pulgas. Estos lugares pueden estar en nuestro propio domicilio, sobre todo si disponemos de jardines, otras construcciones susceptibles de ser visitados por ratas para criar o para pasar parte de su ciclo biológico en ellos (Torres, 1998).

Se comprende entonces la importancia de aplicar medidas que impidan la presencia constante de estas especies en el entorno que se desarrollan los animales domésticos.

Medidas que incluyen desde podar matorrales espesos, la limpieza frecuente de las habitaciones con especial dedicación a las zonas donde habitualmente estén los animales (cama, sofá, etc.), o cerrar habitaciones, hasta impedir que se acumulen objetos o basuras que puedan servir de refugio o fuente de alimento a estos reservorios (Torres, 1998).

Métodos mecánicos: estos métodos incluyen la aspiración y limpieza de pisos desde las esquinas y partes escondidas (zona debajo de los muebles y de las alfombras), con la finalidad de reducir el número de huevos, larvas y pupas que se encuentran en el ambiente, espulgar manualmente a las mascotas para matar con los pulgares a las pulgas siendo los métodos comunes (Torres, 1998).

Métodos químicos: el control químico consiste en el uso de plaguicidas, como el uso de repelentes, reguladores del crecimiento, inhibidores del desarrollo y boratos (Torres, 1998).

Las piretrinas actúan a nivel del SNC de los insectos causando toxicidad, produciendo excitación muscular, convulsiones y parálisis. Tienen acción rápida, pero solo matan al contacto directo, siendo extremadamente sensibles a la luz ultravioleta (descomponen de 2 a 3 horas bajo la luz solar). Las piretrinas y piretroides se encuentran disponibles en aerosoles, polvos para espolvorear y polvos humectantes, ya que estos ingredientes activos son rápidamente degradados, se necesitan aplicaciones más frecuentes en el control de pulgas, principalmente si son expuestos al ambiente o la luz solar (NOM-032-SSA2-2010).

Reguladores del crecimiento (IGR) (Metopreno y carbamato fenoxicarb) son reguladores del crecimiento de los insectos impidiendo la metamorfosis de la larva a adulto, actúan evitando la acción de la hormona juvenil ya que se une a sus receptores. Las vías de aplicación son la aspersión, nebulización o el espolvoreo. No tienen efecto sobre las pulgas adultas o las pupas ya formadas, sin embargo, previenen la maduración de huevos y larvas al estado adulto. El metopreno no se destina a exteriores ya que se degrada con la luz ultravioleta, el carbamato fenoxicarb es estable a la luz. Una práctica lógica en el manejo preventivo de pulgas es la aplicación de estos IGR antes de la temporada de pulgas que inicia con la llegada de la primavera, esta práctica impide que la infestación aumente.

Boratos (Poliborato o Polisorbato de sodio) son partículas finamente molidas introducidas a la alfombra, ingerido el producto actúa como citotóxico dando muerte a las larvas de la pulga (NOM-032-SSA2-2010).

Medidas de control para eliminar piojos

En estos momentos es imposible erradicar totalmente a los piojos o combatirlos sin embargo se deben seguir las siguientes recomendaciones:

Evitar el contacto físico con individuos infestados o sus ropas o ciertos objetos de uso personal como peines, gorras, toallas, ropa de cama, etc.

Examinar periódicamente la cabeza de los niños, especialmente la zona occipital y detrás de las orejas.

Revisar a miembros de la familia que estén en contacto con casos de pediculosis.

El evitar o contrarrestar situaciones de hacinamiento y de condiciones poco sanitarias durante los brotes debe ser una prioridad para disminuir o evitar enfermedades originadas por piojos.

Durante las epidemias, se comparten la ropa, las camas, los sacos de dormir y desgraciadamente, estos elementos aumentan el riesgo de adquirir piojos, por lo que, se tienen que espolvorear los insecticidas en la ropa de la población para el control de los piojos.

Los insecticidas utilizados que contengan los principios activos de como el malatión en polvo seco al 1%, temefos en polvo al 1% o Permetrina, esta última en tratamiento único tiene alto grado de efectividad hasta por dos semanas, debido a la actividad residual del ingrediente activo, es conveniente aplicar un segundo tratamiento una o dos semanas después, porque los huevos de las liendres son resistentes a la mayoría de insecticidas. Se debe cuidar de no aplicar estos insecticidas en la cara, proteger ojos y membranas mucosas. (NOM-032-SSA2-2010; Pickering, 2000).

Existen en el mercado varios productos muy efectivos para esto propósitos, el uso de insecticidas líquidos o sólidos en loción o colonia, de acuerdo al tipo de principio activo, entre los que destacan los siguientes (NOM-032-SSA2-2010).

Ingrediente activo: permetrina

A-200® Lice Control Spray (atomizador para el control de piojos)

PK 7® Complete Lice Killing System (Sistema completo para la eliminación de piojos)

NIX® Equate® Lice Treatment Kit (Estuche para el tratamiento de piojos)

Ingrediente activo: piretrum plus piperonil butoxido

Pronto® Lice Killing Shampoo (Champú para la eliminación de piojos)

PK 7® Lice Killing Shampoo (Champú para la eliminación de piojos)

Ingrediente activo: resmetrina

Paratox® Lice Killing Kit (Estuche para la eliminación de piojos)

Ingrediente activo: Natrum® muriaticum 1X Lice Free® Spray (Atomizador)

Es necesario realizar un segundo tratamiento después de 7 a 10 días del primero para eliminar los piojos recién eclosionados. Sin este segundo tratamiento la infestación continuará.

Para controlar una infestación se necesitará que la ropa de las personas con piojos se deba cambiar con mucha frecuencia, preferiblemente todos los días, y ser lavada en agua jabonosa y caliente durante al menos 10 minutos, para así matar los piojos y sus liendres. Debido a que se encuentran en las costuras y/o pliegues de la ropa que están en contacto con la piel, ya que las hembras fijan las liendres en las fibras de la ropa.

La persona como tal debe recibir un tratamiento de cuerpo entero con un producto químico recomendado para esos propósitos (Fernández-Rubio, 1999).

Para el tratamiento de ropa de cama y muebles que no se pueden lavar o enviar a la tintorería existen productos tales como:

Equate® Bedding Spray (Atomizador para ropa de cama)

Rid® Lice Control Spray (Atomizador para el control de piojos)

Nix® Lice Control Spray (Atomizador para el control de piojos)

Tratamiento

La confirmación del diagnóstico es difícil durante la fase aguda y el tratamiento empírico debe prescribirse lo más pronto posible para la recuperación rápida y prevención de complicaciones, para la mayoría de éstas infecciones (Jensenius *et al.*, 2004; NOM-032-SSA2-2010; Walker, 2010).

Los antibióticos indicados son la doxiciclina, tetraciclinas (terramicina, aureomicina y la acromicina) y cloranfenicol administrados por vía oral o intravenosos en pacientes con vomito o enfermedad severa (NOM-032-SSA2-2010; Parola, *et al.*, 2005).

La doxiciclina se administra en dosis inicial de 200 mg cada 12 horas y posteriormente dosis de 100 mg dos veces al día; una alternativa es tetraciclina 25 a 50 mg/kg/día divididas en 4 dosis, o cloranfenicol 60 a 75 mg/kg/d dividido en 4 dosis (tabla 15). La mayoría de los pacientes mejorará dentro de las primeras 24 h después de administrada la dosis, la terapia recomendada debe continuar por lo menos 3 días después de que la fiebre del paciente ha bajado para evitar recaídas (Jensenius, *et al.*, 2004; NOM-032-SSA2-2010).

Tabla 15. Dosis de antibióticos recomendada para la administración al paciente infectado

Cobertura de paciente	Regímenes seleccionados de antibióticos
Adultos	Doxiciclina, 100 mg. cada 12 h de 5 a 10 días ó 200 mg. diariamente de 3–14 días.
Niños	Doxiciclina, 5 mg/kg/día 12 h para niños por debajo de los 45 Kg O dosis de 100 mg/día para niños arriba de 45 Kg por 5 a 10 días Cloranfenicol, 50 a 75 mg/kg de peso/día cada 12 horas de 5 a 10 días
Mujeres embarazadas	Doxiciclina, 100 mg. cada 12 h por 5 a 10 días

(Adaptado de Parola *et al.*, 2005).

Las tetraciclinas han sido consideradas el medicamento de primera elección para el tratamiento de rickettsiosis pero tienen limitaciones para su uso (Parola *et al.*, 2005).

Se deben evitar durante el embarazo, debido a los riesgos asociados con la interferencia en el desarrollo de dientes y los huesos largos en el feto.

Hay poco riesgo de manchar los dientes, cuando se utiliza la doxiciclina por un tiempo corto (5 – 10 días) (Parola *et al.*, 2005).

El cloranfenicol, se recomienda únicamente en situaciones en las que la doxiciclina esté contraindicada (NOM-032-SSA2-2010; Parola *et al.*, 2005).

Como en el caso de la mujer embarazada

En niños menores de 8 años, a los que se les podrá administrar cloranfenicol.

En pacientes con hipersensibilidad severa a las tetraciclinas, dosis de 50 a 75 mg/kg de peso/día de cloranfenicol pueden ser considerados como una terapia alternativa.

Resistencia a agentes antimicrobianos

Muchas clases de antibióticos de amplio-espectro, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosidos, β -lactámicos, gentamicina, son ineficaces para las infecciones de rickettsias.

Como precaución las sulfas, están contraindicadas ya que el desarrollo de las rickettsias aumenta en presencia de estas, y la enfermedad se torna más grave (NOM-032-SSA2-2010).

La resistencia a Trimetropim – Sulfametoxazol es probable que se deba a la ausencia de enzimas de las vías del ácido fólico, ya que las síntesis de ácido fólico y folínico son el blanco de estos antibióticos (Renesto *et al.*, 2005).

La resistencia a la gentamicina es probable que sea al hecho de que siga siendo extracelular, mientras que las rickettsias son patógenos intracelulares.

Una metalo- β - lactamasa se encuentra en *Rickettsia typhi* y en las otras dos secuencias del genoma de *Rickettsia*. Las rickettsias tienen una pared celular de peptidoglicano que contiene proteínas de unión a la penicilina (*Rickettsia typhi* tiene 6 proteínas de unión a penicilina) mostrando una resistencia relativa a la penicilina y otros agentes antimicrobianos β -lactámicos (Jensenius *et al.*, 2004).

4.- Discusión.

El presente trabajo tiene como finalidad ampliar el panorama sobre que es la rickettsiosis y su importancia como enfermedad, que esta información se encuentre disponible en investigaciones posteriores, pretendiendo invitar a la reflexión sobre las características clínicas y la diferencia con otras enfermedades exantemáticas.

Debido a la gran cantidad de artículos publicados con el término *Rickettsia*, se ha considerado de gran importancia este género, por la diversidad de especies, sin embargo la búsqueda de información requerida en los campos de las especies de mayor importancia en el país, sobre *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia parkeri*, *Rickettsia typhi* y *Rickettsia prowazekii*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia phagocytophilum* se encuentra muy con poca información relacionada con este tema en México y Latinoamérica.

La secretaria de salud dentro del programa de acción sobre enfermedades transmitidas por vectores, en un apartado incluye a las enfermedades transmitidas por artrópodos desde mosquitos, moscas, piojos, chinches, pulgas y garrapatas.

La promoción se orienta hacia el saneamiento básico a los espacios cercanos a las comunidades y al mejoramiento del hábitat para evitar la reproducción de estos vectores, facilitando el contacto entre estos agentes y sus hospederos, en este sentido la participación comunitaria y de las autoridades municipales enfocando a resolver un problema de vivienda digna.

Ante los acontecimientos mundiales en la dispersión de enfermedades, es claro que la población se introduce, con frecuencia en los nichos silvestres, las personas que practican el ecoturismo pueden verse afectadas así como viajeros que desconocen sobre la enfermedad, por el cual se recomienda siempre el uso de ropa protectora y con un repelente que contenga el principio activo DEET, o simplemente, que las enfermedades transmitidas por vectores siguen su evolución natural transformándose en enfermedades graves constituyen un grupo de padecimientos que cada vez más se dispersan en diferentes escenarios con una adaptación sorprendente como en el caso de *Rickettsia parkeri*, quizás en años siguientes pueda encontrarse con más frecuencia en México.

Por ello, se debe de estar pendiente para atender cualquier enfermedad transmitida por vectores, que represente una amenaza para la población del país. Se debe de formar un grupo experto multidisciplinario para el seguimiento y vigilancia tanto en los lugares de trabajo, constituido por sanitarios, biólogos, veterinarios, etc., preparando lineamientos, realizando estudios y diseñar intervenciones eficientes y evitar mayores riesgos.

Aunque han pasado más de 100 años desde que fue descubierto el género *Rickettsia*, y se ha llevado mucha investigación sobre el género y con los informes históricos, las investigaciones recientes en las que Meneses y colaboradores han reportado datos de (2007 – 2009), solamente 25 estados de la Republica se encuentran como casos confirmados con rickettsiosis, relatando el brote ocurrido en el norte del país en Mexicali, Baja California en el año 2009 como un evento importante (NOM-032-SSA2-2010).

Durante el periodo 2008-2010 se presentó con una mortalidad significativa un brote de rickettsiosis en el estado de Baja California, ya que al inicio no se sospechó el diagnóstico de rickettsiosis, dejándolo a un lado, existiendo una elevada morbilidad y mortalidad de este padecimiento 100% prevenible (Field y Seijo, 2011).

Desde el mes de septiembre del 2008, un total de 1453 pacientes que cubrían los requisitos para considerarlos como sospechosos (fiebre, cefalea, mal estado en general), y otros 734 como probables (exantema, mialgias, signos neurológicos, antecedentes de contacto con los vectores) y del 24 de marzo del 2009 a febrero del 2010, detectándose un total de 278 como confirmatorios (Evidencia serológica de elevación de IgG o IgM por inmunofluorescencia) (Bustamante y Pon, 2010).

En 275 casos el agente causal fue por *Rickettsia rickettsii* y en 3 casos por *Rickettsia prowazeki*, presentándose en un 96% en la ciudad de Mexicali (Field y Seijo, 2011).

De acuerdo al SINAVE, en el estado de Coahuila en el periodo comprendido durante 2009 – 2011 se notificaron 2616 casos con una tasa de incidencia del 0.8 % por 100 mil habitantes.

A partir del año 2010 se ha llevado una reunión anual binacional México-Estados Unidos sobre Enfermedades Infecciosas; informando sobre las enfermedades emergentes transmitidas por vectores y de tipo zoonótico, recomiendan llevar a cabo la vigilancia de las rickettsias y mediante el proyecto denominado BIDS (Vigilancia de Enfermedades Infecciosas Fronterizas), se incluye un programa sobre ehrlichias contando con la participación de 10 estados fronterizos (Arizona, Baja California, California, Chihuahua, Coahuila, Nuevo México, Nuevo León, Sonora, Tamaulipas y Texas) además de otros estados localizados fuera de la región fronteriza (Aguascalientes, Chiapas, Hidalgo y Veracruz).

La universidad de Yucatán, desde el año 2011 se realizan trabajos de investigación sobre las especies de rickettsias como *Rickettsia akari*, *Rickettsia felis*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia tiphii* y *Rickettsia rickettsii* esta última relacionada a reportes con desenlaces fatales. A partir de muestras humanas, reservorios y vectores para tener un panorama sobre la diversidad de las rickettsias que están afectando particularmente la península de Yucatán.

La ehrlichiosis es una enfermedad zoonótica emergente, produciendo manifestaciones clínicas hemorrágicas, por las células que infectan (leucocitos, monocitos, macrófagos y granulocitos). Gongora-Biachi y colaboradores en 1999 realizaron el primer reporte en México de una persona proveniente del área rural de Yucatán, que mantuvo contacto con garrapatas cuyo diagnóstico fue una infección producida por *Ehrlichia chaffeensis*, con estos resultados indican que el patógeno se encuentra presente en la región siendo necesaria la vigilancia epidemiológica en esta zona (Reyes-Novelo *et al.*, 2011).

En Yucatán se ha detectado en perros infectados con *Ehrlichia canis* con una seroprevalencia de 44.1% en 120 perros estudiados (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2005), por lo que éstos autores consideran que es una región en la que este patógeno se comporta de manera endémica.

Adicionalmente, Rodríguez-Vivas *et al.*, 2005, identificaron la presencia de mórulas de *Ehrlichia canis* en monocitos en el 5.5% de los perros estudiados.

Aunque la técnica de Weil-Felix fue muy utilizada se encuentra en desuso, debido a reacciones cruzadas con otros grupos, (poca sensibilidad y especificidad), sin embargo es utilizada en laboratorios donde se carece de otro equipo para el diagnóstico.

El uso reciente de nuevas herramientas genómicas (estudios filogenéticos, secuenciación genómica), solo han proporcionado nuevas herramientas en el descubrimiento de nuevos genes, para la descripción de nuevas especies de *Rickettsia*.

Actualmente en el InDRE se está llevando la implementación de la técnica de PCR anidada en base al gen de 17 kDa para el uso como herramienta en el diagnóstico de rickettsiosis, es un ensayo muy regularizado y fácilmente adaptable en cualquier parte, siempre y cuando se tengan los requisitos mínimos para poder realizar esta técnica, y se encuentre como prueba de rutina en los laboratorios del sector salud.

Sin embargo no hay que dejar a un lado la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta para el diagnóstico de enfermedad por rickettsias, considerándose un resultado positivo con títulos de 1:64 (IgM) o mayor para cualquier especie de *Rickettsia*, y con títulos de 1:128 (IgG) o mayor para cualquier especie de *Rickettsia* variando de acuerdo al laboratorio (NOM-032-SSA2-2010).

Actualmente esta enfermedad sigue siendo hasta cierto punto desconocida, por la población en general, inclusive del personal médico, considerándose como una enfermedad rara, hay una variedad en la presentación del cuadro clínico, desde fiebre indiferenciada, fiebre con exantema hasta cuadros sistémicos graves en los pacientes con rickettsiosis con un diagnóstico erróneo y un tratamiento no oportuno para poder aplicar el tratamiento antibiótico adecuado para los pacientes llevando a complicaciones medianas y tardías de un cuadro de rickettsiosis y en algunos casos hasta la muerte.

5.- Conclusiones

Se llevo a cabo una extensa revisión bibliográfica sobre la historia de las rickettsias en México la cual es muy amplia, se describieron los eventos más importantes, el interés que ha tenido desde tiempos de la conquista, desconociéndose al agente causal, la investigación que se emprendió desde comienzos de 1900.

La *Rickettsia rickettsii* es la más patógena de las rickettsias, es transmitida a los humanos por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* asociada con el perro.

La pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*) que causa problemas, siendo el principal transmisor del tifo murino. Esta pulga puede encontrarse en zonas portuarias, almacenes y establecimientos causando problemas al hombre con posterioridad a un control de ratas en dichos lugares.

La infestaciones de piojos como el caso de *Pediculus humanus var. corporis* es el único vector asociado con la transmisión de *Rickettsia prowazekii*, apareciendo en situaciones y condiciones que favorecen su desarrollo, (hacinamiento, guerras, hambrunas, desastres naturales) que llevan a su reaparición.

Aunque las ehrlichias eran conocidas como patógenos de interés veterinario, en los últimos años han tenido el reconocimiento con transmitir la enfermedad por medio de las garrapatas e infectar a los humanos.

El desarrollo de herramientas moleculares está aumentando la comprensión de las ehrlichias y la asociación con las garrapatas, siendo probable que se descubran nuevas ehrlichiosis adicionales en el futuro.

La PCR anidada es una alternativa para el diagnóstico de rickettsiosis, sin embargo hasta que no se encuentre disponible en la mayoría de los laboratorios del sector salud, la Inmunofluorescencia indirecta es la prueba “estándar de referencia”, para el diagnóstico de rickettsiosis.

La vigilancia epidemiológica se debe realizar de manera frecuente para la actualización de estas enfermedades, permitiendo definir el comportamiento que conduzca a identificar las mejores opciones para prevenirlas, evitando mayores riesgos, mediante acciones que disminuyan o eliminen la presencia de los vectores.

Las manifestaciones clínicas y la distribución geográfica de los vectores de erlichias y de rickettsias se encuentran subdiagnosticadas, si no puede identificarse otra causa hacia el cuarto día de estas enfermedades con hallazgos clínicos compatibles, debe de iniciarse inmediatamente el tratamiento con estos fármacos doxiciclina y/o cloranfenicol.

Glosario.

Acaricida: Sustantivo (Del latín, *acarus* = ácaro + *-cide* > *caedere* = matar.) Los compuestos químicos utilizados para matar los ácaros y garrapatas.

Actina: proteína abundante de 43 – Kd que polimeriza para formar filamentos del citoesqueleto.

Agente etiológico: Factor o elemento de naturaleza viva o inerte, responsable de iniciar o perpetuar un proceso mórbido.

Ametábola: Sustantivo (Del griego, *a* = sin + *metabole* = cambio.) Los insectos que se desarrollan sin metamorfosis, el artrópodo que eclosiona del huevo es muy semejante al adulto; es más pequeño y aún no es sexualmente maduro. Este tipo de desarrollo incluye una serie de mudas de cutícula (écdisis) previas a la forma adulta.

Anoplura Leach 1815: (Del griego, *an* = sin + *hoplon* = arma + *oura* = cola.) Piojos chupadores, orden cosmopolita de aproximadamente 250 especies de piojos. Adulto, es de cuerpo pequeño, comprimido dorsoventralmente; ojo compuesto reducido a una faceta o ausente; piezas bucales que consisten en tres, estiletes penetrantes esclerotizados.

Apéndice: Sustantivo (Del latín, *ad* = a + *pendere* = para colgar.) Parte suplementaria o adicional que se ha unido a otra estructura.

Apolisis: Sustantivo (Del griego, *apo* = lejos: *lisis* = aflojamiento.) 1. Separación física de la epidermis de la vieja cutícula antes de la formación de la nueva cutícula. 2. Inter período de muda durante el cual las células epidérmicas del tegumento secretan fluido de muda y la cutícula de prensa.

Artrópodos: Sustantivo (Del griego, *arthrun* = conjunto + *prous* = pie.) 1. Miembro del phylum Arthropoda. 2. Organismo con segmentación metamérica, apéndices articulados y un exoesqueleto quitinoso.

Axénico: Adj. (Del griego, *a* = sin + *xenos* = desconocido +-ic = caracterizada por.) Desarrollar o crecer en condiciones libres de microorganismos.

Base del capítulo: En las garrapatas parte basal del capítulo.

Capítulo: Sustantivo (Del latín, *capitulum* = cabeza pequeña.) 1. Cualquier estructura pequeña "cabeza". 2. Ápice ampliada de la antena. 3. Garrapatas: Acarina. Falsa cabeza.

Ciclo: Sustantivo (Del griego, *kyklos* = círculo. Pl, Ciclos.) 1. Acto biológico recurrente, proceso o fenómeno (por ejemplo, migración, ovulación, respiración). 2. Ciclo de desarrollo de una población (ciclo reproductivo).

Citoesqueleto: Red de filamentos proteicos que se extiende a través del citoplasma de las células eucariotas, proporcionando el armazón estructural de la célula siendo el responsable de los movimientos celulares.

Ctenidio: Sustantivo (Del griego, *ktenos* = peine, *-idion* = diminutivo.) Una fila en forma de peine cortos no espinas inervados (cerdas) en el cuerpo de un insecto.

DDT: Acrónimo de dicloro - difenil - tricloro etano, insecticida organoclorado sintético. El primer compuesto sintetizado en 1873 pero no se reconocen propiedades insecticidas, hasta que es redescubierto en 1939 por el químico suizo Paul Müller (Premio Nobel 1948).

Distal: Adj. (Del latín, *distare* = estar al margen +-*alis* = relacionado con.) 1. Descripción de una estructura cerca del extremo libre de un apéndice. 2. Porción de un segmento más alejado del cuerpo o conexión con el cuerpo.

Dorsal. Adj. (Del latín, *dorso* = de vuelta = +-*alis* = caracterizado por.) Pertenece a la superficie superior.

Ecdisis: Sustantivo (Del griego, *ekdusis* < *ekduein* = desanime, cobertizo; *ekdysai* = tira a >*ek* = salida + *dyein* = entrar +-*sis* = una condición o estado.) Proceso de desprendimiento del tegumento (una capa cuticular externa) durante la muda, por los artrópodos más notablemente insectos.

Eclosion: Sustantivo (Del latín, *e* = salida + *clausos* = cerrada.) Proceso de salida de la cáscara de huevo. Si no surgen correctamente puede dejar una larva o ninfa recién nacida deforme y terminar con la vida antes de tiempo.

Ectoparásito: Sustantivo (Del griego, *ektos* = fuera -*side*+ *parasitos* = parásito.) Un parásito que se desarrolla en la superficie externa del hospedero. Insectos ectoparásitos incluyen las pulgas (larvas y adultos) y piojos (ninfas y adultos). Los vertebrados sirven como hospederos de ectoparásitos.

Endémico: Adj. (Del griego, *endemos* = nativo + *-ic* = de, relacionada con, tener carácter de.) Pertenciente a los organismos de una región geográfica o un hábitat ecológico; organismos nativos de una región.

Enfermedades: Sustantivo (Del Inglés medio, *disese* < *desease*, *desaise* < francés antiguo, *dis-* = ausencia de un estado + *aise* = facilidad.) 1. Cualquier desviación de un estado saludable en un organismo. 2. Un deterioro o alteración en el curso normal de los procesos vitales (actividad, vitalidad, crecimiento, reproducción) en respuesta al medio ambiente (desnutrición, clima), agentes infecciosos (patógenos) o una combinación de factores.

Entomología: (Del griego, *entomon* = muesca, insectos + *logos* = discurso.) Especialidad de la zoología que incluye el estudio de los insectos.

Enzoótica: Adj. (Del griego, *en* = en = + *zoion* = un animal + *-ic* = de, relacionada con, tener carácter de.) Pertenciente a una enfermedad que afecta a los animales.

Epidemia: Adj. (Del griego, *epidemos* = entre personas + *-ic* = de, relacionada con, que tiene carácter de.) Entomología médica. Pertenciente a alguna enfermedad y prevalencia durante un corto período de tiempo. Un brote generalizado y grave de una enfermedad infecciosa.

Exantema: Erupción cutánea de color rojizo.

Exoesqueleto: Sustantivo (Del griego, *exo* = fuera + *skeletos* = duro.) Pared del cuerpo de un artrópodo y los músculos se adhieren a la superficie interior.

Filopodio: Proyección delgada de la membrana plasmática soportada sobre haces de actina.

Garra: Sustantivo (Inglés Antiguo, *clawu* > Inglés Medio, *clawe* = garra.) 1. Un fuerte hueco, órgano multicelular, generalmente vinculado, en el ápice de la pierna de los insectos, estructuras punzantes en los lóbulos del brazo de maxilares. 3. Cualquier proceso afilado y curvo en el ápice de un apéndice.

Genal: Adj. (Del latín, *gena* = mejilla + *-alis* = pertenciente a.) Descriptivo de la estructura o proceso relacionado con Gena.

Gnathal: Adj. (Del griego, *gnathos* = mandíbula + latin, *-alis* = perteneciente a.) Perteneciente a "mandíbulas" o apéndices de alimentación incluyendo mandíbulas y maxilas.

Gnatosoma: Sustantivo (Del griego, *gnathos* = mandíbula + *soma* = cuerpo. PL, Gnathosomas.) Acarina: Porción anterior del cuerpo. Apéndices del gnatosoma incluidos quelíceros y palpos.

Hematófago: Adj. (Del griego, *haima* = sangre + *phagein* = comer + Latin, *-osus* = con propiedad de.) 1. Alimentación de la sangre. Perteneciente a los insectos que se alimentan de sangre.

Hemolinfa: Sustantivo (Del griego, *haima* = sangre + *lympa* = agua.) Líquido extracelular acuoso de la circulación que consiste en agua, sales, glucosa, proteínas y algunas células inmunitarias, microorganismos y parásitos.

Hemimetabolo: Adj. (Del griego, *hemi* = medio = + *metabole* = cambio, latin, *-osus* = completo de.) Insectos con una metamorfosis incompleta y desarrollo con cambios graduales en tamaño y forma de una primera ninfa a un adulto.

Hipofaringe: Sustantivo (Del griego, *hypos* = bajo + *pharyngx* = faringe.) 1. Similar a una lengua, la estructura sensorial que sobresale de la cavidad oral. 2. La superficie superior de Labio que sirve como un órgano del gusto, o una verdadera "lengua".

Hipostoma: Sustantivo (Del griego, *hipo* = bajo + *stoma* = boca.) 1. Parte de la cabeza entre las antenas, compuestos de los ojos y la boca. 2. Garrapatas: parecido a un dardo, estructura que surge de la superficie ventral mediana de la Base del Capitulo.

Holometábolos: Adj. (Del griego, *holos* = todo + *metabole* = cambio + Latin, *-osus* = con propiedad de.) Insectos con una completa transformación durante la metamorfosis, huevo, estadios larvarios (3 mudas), pupa y adultos, distintamente separados en cada etapa. La larva es semejante a un gusano; la pupa, fase de cambios mayores hacia la fase adulta (imago), se encuentra habitualmente dentro de una estructura denominada crisálida, pupario o capullo.

Hospedero: Sustantivo (Del latín, *hospes* = hospedero desconocido, acogida.) Un organismo que suprime los suministros de nutrición o la protección esencial para el desarrollo de otro organismo, denominado parásito.

-iasis: sufijo griego que indica una condición mórbida médica; sufijo para los nombres de las enfermedades.

Infeción: Sustantivo (Del latín, *inficere* = manchar + Inglés, = *-tion* = resultado de la acción o proceso.) Establecimiento de un patógeno o parásito dentro de un hospedero.

Infestación: Sustantivo (Del latín, *infestare* = atacar, molestar.) 1. Acto o proceso de ser infestados. 2. Condición o estado de ser infestado por un gran número de parásitos internos y externos con el fin de ser nocivo o molesto.

Insectos: Sustantivo (Del latín, *insectum* > *Insectus* > *insecare* = para cortar en.) Cualquier miembro de la Clase Insecta (Hexapoda). Nombre aparentemente derivado de apariencia del cuerpo que aparece cortada o incisa.

Insecticida: Sustantivo (Del latín, *insectum* > *insecare* = reducir a +-*cide* > *caedere* = para matar.) Los compuestos químicos utilizados para matar insectos.

Idiosoma: Sustantivo. (Del griego, *idios* = distinto, *soma* = cuerpo.) División posterior del cuerpo capitular; es decir, el cuerpo sin gnatosoma.

Intestino medio: Sustantivo (Inglés Antiguo, *mid* > Inglés medio, *middle* + Inglés Antiguo, *guttas* = entrañas.) Región del sistema digestivo entre intestino anterior y posterior, los insectos adultos por lo general muestra un intestino largo, recto y confinado a la región torácica.

Larva: Sustantivo (Del latín, *larva* = máscara, fantasma.) 1. Una etapa inmadura de un insecto holometabolo. 2. Etapa de desarrollo después de la etapa de huevo, que precede a la etapa de pupa y que difieren de los adultos.

Larvicida: Sustantivo (Del latín, *larva* = fantasma +-*cide* < *-cida* < *caedere* = para matar.) Descriptivo de un compuesto químico (insecticida) que específicamente mata a las larvas de los insectos en comparación con otras etapas de la vida (huevo, ninfa, pupa adulto).

Liendre: Sustantivo (Inglés Antiguo, *hnutu*. Pl, liendres.) 1. El huevo de un piojo. A menudo se utiliza en referencia a huevo cuando está unido a un cabello a veces se usa en referencia a insecto parásito inmaduro. 2. El huevo de un piojo (Phthiraptera), a menudo

conectada a una pluma de aves o pelo de los mamíferos a través de secreciones de las glándulas accesorias forma femenina ovipositando.

Mácula: Sustantivo (Del latín, *macula* = mancha. Pl, máculas.) 1. Una marca de color rosado o manchas pequeñas cuya forma es irregular, asociado con enfermedades infecciosas.

Maculoso: Adj. (Del latín, *maculosus* = manchado.) Con muchas marcas o manchas.

Mandíbula: Adj. (Del latín, *mandibulum* = mandíbula = + *-atus* = caracterizada por.) 1. Pertenece a organismos con una mandíbula inferior. 2. Pertenece a los artrópodos con mandíbulas que muerden.

Maxilar: Sustantivo (Del latín, *maxilla* = maxilar. Pl, maxilar superior.) Maxilar estructuralmente más compleja que la mandíbula (mandíbula no es una estructura aparentemente segmentada en los insectos y no derivan de un apéndice segmentado).

Navaja de quelíceros: Acarina: dígito móvil de quelíceros, armado con espinas y un casquillo, principal estructura para perforar la piel del hospedero.

Ninfa: Sustantivo (Del griego, *nymphē* = crisálida. Pl, ninfas.) General: etapa inmadura entre huevo y adulto de los no holometábolos sin distinción de hábitat.

Ornamentación: Sustantivo (Del latín, *ornare* = para adornar.) Acarina: marcas en las regiones esclerotizadas del integumento, por lo general consiste en un patrón de hoyos o puntos lagrimales.

Órbita del Genal: Parte de una órbita adyacente al margen ventral del ojo compuesto.

Peine Genal: Siphonaptera: Fila de espinas poderosas latero ventral al borde de la cabeza.

Palpos: Sustantivo (Del latín, *palpare* = derrame.) Pares de apéndices digitiformes del labio Maxilar. Palpos maxilares multisegmentados; cada segmentado del palpo lleva una musculatura intrínseca; característica también considerada como una indicación de un segmento primitivo. La función de los receptores en palpos táctil o quimiosensorial.

Pandémica: Adj. (Del griego, *pan* = todo + *demos* = pueblo + *-ic* = caracterizada por.) Entomología Médica: relativo a cualquier enfermedad prevalente simultáneamente en más

de un país, un continente o el mundo, altamente generalizada durante un período de tiempo limitado.

Pápula: Lesión nodular pequeña en la piel, elevada, pequeña en general inflamatorias (rojas) que a menudo no contienen pus, pústula rosa en la piel.

Parasitaria: Adj. (Del griego, *parasitikos* > Latin, *parasiticus*, *para* = junto a + *sitos* = comida + *-ic* = de la naturaleza de.) Perteneciente a los organismos que viven como parásitos. Viven en o en otro animal de tal manera que permita obtener el alimento de los tejidos del hospedero.

Piezas bucales: Plural sustantivo. Apéndices craneales específicamente adaptados para la adquisición y procesamiento de alimentos. Los insectos han modificado sus piezas bucales en muchos aspectos como la adaptación para morder, masticar perforación y chupando.

Piretroides: Sustantivo (Del griego, fiebre pyrethron = - + pocos eidos form.) Insecticidas orgánicos sintéticos con una estructura basada en la del piretro, un insecticida botánico natural.

Pupa: Sustantivo (Del latín, *pupa* = marioneta, joven. Pl, pupas.) Fase de la metamorfosis durante la cual las larvas cambian hacia un estado adulto.

Quelíceros: Sustantivo (Del griego, *chele* = garra; *keras* = cuerno. Pl, quelíceros). Acarina: apéndices emparejados cortantes consisten en un segmento basal (base de quelíceros), dígito movable parecido a una navaja (navaja de quelíceros) y un dígito pequeño fijo (Pseudoquelíceros).

Reservorio: Sustantivo (Del latín, *reservare* = para mantener.) Los patógenos transmitidos desde un hasta el hospedero susceptible por un vector artrópodo.

Tegumento: Sustantivo (Del latín, *integumentum* = cubierta.) Cutícula esclerotizado que cubre el cuerpo de los insectos.

Transmisión pasiva: Invasión de microorganismos patógenos (bacterias, hongos, etc.) en plantas o animales a través del daño mecánico causado por la alimentación o la oviposición de los insectos.

Transmisión transovárica: Capacidad de un vector para retener un agente patógeno entre generaciones y transmitir la enfermedad de la etapa hembra adulta para sus huevos.

Transmisión transtadial: Capacidad de un vector de la enfermedad (ácaros) para retener un agente patógeno entre etapas de la vida y transmitir la enfermedad de larva a ninfa o ninfa a adulto.

Transmisión vertical: Entomología Médica: paso de un patógeno (virus, bacterias, protozoos, etc.) entre los miembros de una multitud de artrópodos.

Vector: Sustantivo (Del latín, *vector* = portador +-or = que hace algo.) 1. Entomología Médica: un artrópodo que lleva la enfermedad, producción de organismos hospederos vertebrados. 2. General: un organismo u objeto que transporta o transmite una plaga, parásitos o patógenos de un área u hospedero a otro lugar u hospedero susceptible.

Vector biológico: Un artrópodo que desempeña un papel esencial en el paso de un patógeno del hospedero vertebrado a otro hospedero. Los artrópodos que sirven como vectores biológicos son hospederos intermedios para agentes patógenos y por un período de tiempo no son capaces de transmitir patógenos a otro hospedero.

Zoonosis: Sustantivo (Del griego, *zoon* = animal + *nosos* = enfermedad.) Entomología Médica: cualquier enfermedad inducida por patógenos de los animales silvestres o domésticos periódicamente transmitidas a los humanos.

Zoonótico: Adj. (Del griego, *zoon* = animal + *nosos* = enfermedad.) Referente a las enfermedades transmitidas de animales a personas.

6.- Bibliografía

- Adrianzen, G., Chavez, J. y Casas, A. (2003). Seroprevalencia de la *Dirofilariasis* y Ehrlichiosis canina en tres distritos de Lima. *Revista de Investigación Veterinaria* 14;(1): 43-48.
- Aguilar, Pérez N. (2011). Manejo integrado de plagas aplicado en infestaciones urbanas por rata noruega. Tesis de licenciatura en Biología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM.
- Alcantara, V. E., Gallardo, E. G., Hong, Chao y Walker, D. H. (2004). Typhus Group *Rickettsiae* Antibodies in Rural México. *Emerg. Infect. Dis.* 10:549-550.
- Anderson, B. E., Regnery, R. L., Carlone, G. M., Tzianabos, T., McDade, J. E., Fu, Z. Y. y Bellini W. J. (1987). Sequence Analysis of the 17-Kilodalton-Antigen Gene from *Rickettsia rickettsii*. *J. Bacteriol.* 169:2385-2390.
- Anderson, J. F. y Magnarelli, L. A. (2008). Biology of Ticks. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 22:195-215.
- Andersson, S. G. E., Zomorodipour, A., Andersson, Jan O., Sicheritz-Pontén, Thomas., Alsmark, U. C., Podowski, R. M., Naslund, A. Kristina., Eriksson, Ann-Sofie., Winkler Herbert H. y Kurland, Charles G. (1998). The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* 396:133-143.
- Azad, A.F. (1990). Epidemiology of murine typhus. *Annu. Rev. Entomol.* 35:553-69.
- Azad, A. F. y Beard, C. B. (1998). Rickettsial Pathogens and their Arthropod Vectors. *Emerg. Infect. Dis.* 4:179-186.
- Bakken, J.S. y Dumler, J.S. (2000). Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin. Infect. Dis.* 31:554-560.
- Barba, J. R. (2009). Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Rev. Mex. Patol. Clin.* 56:193-208.

- Bechah, Yassina., Paddock, C. D., Capo, Christian., Mege, Jean-Louis y Raoult Didier. (2010). Adipose tissue serves as a reservoir for recrudescence *Rickettsia prowazekii* infection in a mouse model. PLoS ONE 5:1-7.
- Beltrán, Rabadán María E. (2010). La epidemia de tifo en la ciudad de México en 1915. Tesis de licenciatura en Historia. Facultad de Filosofía y Letras. UNAM.
- Benavides, J.A., y Ramírez, G. F. (2003). Ehrlichiosis canina. Rev. Col. Cienc. Pec. Vol. 16;(3):268-274.
- Bennett, C. W. (1976). Serología Clínica. Editorial Médica Panamericana, Argentina, Págs. 132-133.
- Bernabeu-Wittel, M. y Segura-Porta F. (2005). Enfermedades producidas por *Rickettsia*. Enf. Infecc. Microbiol. Clin. 23;(3):163-72.
- Brenner, Don J., Krieg, Noel R., Staley, James T., Garrity, G.M. y Boone, David R. (2005). Bergey's manual of Systematic Bacteriology, Volume Two, The Proteobacteria, Part C, Second Edition. Springer Verlag. New York. Págs. 96, 98-103, 111-113.
- Brezina, R. E., Murray, S., Tarizzo, M. L., Bogel, K. (1973). *Rickettsiae* and *Rickettsial* diseases. Bull. Wld. Hlth. Org. 49:433-442.
- Buhles, W.C.Jr., Huxsoll, D.L, y Ristic, M. (1974). Tropical canine pancytopenia: clinical, hematologic, and serologic responses of dogs to *Ehrlichia canis* infection, tetracycline therapy, and challenge inoculation. J. Infect Dis. 130:357-367.
- Buller, R. S., Arens, Max., Hmiel, P., Paddock, C. D., Sumner, J. W., Rikihisa, Y. Unver, A., Gaudreault-Keener, M., Manian, F., Liddell, A. M., Schmulewitz, N., y Storch, G. A. (1999). *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. The New England Journal of Medicine. 341;(3):148-155.
- Burrows, W. (1974). Tratado de Microbiología. 3ª. Edición, Editorial Médica Panamericana, México. D.F. Págs. 743-748.
- Bustamante, J. G. y Pon, A. (2010a). Actualización en la vigilancia epidemiológica de "Rickettsiosis" (Primera de Dos Partes). Boletín epidemiológico, DGEPI, SSA. 27(6). En línea <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/sem6/pdf/edit0610.pdf>

- Bustamante, J. G. y Pon, A. (2010b). Actualización en la vigilancia epidemiológica de “Rickettsiosis” (Segunda y Última Parte) Boletín epidemiológico, DGEPI, SSA. 27(7). En línea <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/sem7/pdf/edit0710.pdf>
- Bustamante, M. E. y Varela, G. (1943). Una nueva rickettsiosis en México. Existencia de la fiebre Manchada Americana en los estados de Sinaloa y Sonora. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 4:189-211.
- Bustamante, M. E., Varela, G. y Ortiz Mariotte, C. (1946). Estudios de fiebre manchada en México: Fiebre manchada en La laguna. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 7:39-48.
- Bustamante, M. E., Varela, G. y Eustaquio Roch. (1947). Estudio de una nueva fiebre petequial aislada en Michoacán (Republica Mexicana) del *Rhipicephalus sanguineus*. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 8:163-174.
- Bustamante, M. E. y Varela, G. (1947). Distribución de las rickettsiasis en México. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 8:3-14.
- Chin, J., (Ed.). (2001). Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 17ª. Edición OPS-OMS. Págs. 541-542.
- Cohn, L.A. (2003). Ehrlichiosis and related infections. Vet Clin North Am. Small Anim Pract. 33:863-884.
- Cordero, del Campillo M. (2001). Las grandes epidemias en la América colonial. Arch. Zootec. 50;(192):597-612.
- Cowan, G. (2000). *Rickettsial* diseases: the typhus group of fevers a review. Postgrad. Med. J. 76:269-272.
- Cuenya, M. A. (1996). Peste en una ciudad novohispana. El *matlazahuatl* de 1737 en la Puebla de los Ángeles Anuario de Estudios Americanos Tomo LIII, 2:51-70.
- Cuevas, C. C. (2007). Ciencia de punta en el Instituto Bacteriologico Nacional (1905-1921). Revista Historia mexicana Año LVII, numero 001, El Colegio de México. D.F. Págs. 53-89.
- Dautry, A. (Ed.). (2008). Magazine trimestriel de l’Institut Pasteur, Pasteur le Mag’. N°4 - Janvier
- da Silva Costa, Luís Flávio., Nunes, Pablo Henrique., Soares, João Fábio., Bahia, Labruna Marcelo. y Camargo-Mathias, Maria Izabel. (2011). Distribution of *Rickettsia rickettsii* in ovary cells of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). Parasites & Vectors. Bio. Med. Central. 4:222 1-6.

- Dantas-Torres, F. (2007). Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis.* 7:724-732.
- Dantas-Torres, F. (2010). Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasites & Vectors. Bio. Med. Central.* 3:26 1-11.
- Dasch, G. (1981). Isolation of species-specific protein antigens of *Rickettsia Typhi* and *Rickettsia Prowazekii* for immunodiagnosis and immunoprophylaxis. *Journal of Clinical Microbiology.* 14;(3):333-341.
- De La Fuente, J., Naranjo, V., Ruiz-Fons, F., Ursula, H., Fernandez de Mera I., Villanúa, D., Almazán, C., Alessandra, T., Caracappa, S., Kocan, K., y Gortázar C. (2005). Potential vertebrate reservoir hosts and invertebrate vectors of *Anaplasma marginale* and *A. phagocytophilum* in central Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 5;(4):390-401.
- De Lara, J. y Cárdenas, R. (2008). Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en pediatría, Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 22;(85):4-9.
- Dreher Lesnick, Sheila M., Ceraul, Shane M., Rahman, M. Sayeedur y Azad A. F. (2008). Genome-wide screen for temperature-regulated genes of the obligate intracellular bacterium, *Rickettsia typhi*. *BMC Microbiology,* 8:61. En línea <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/8/61>
- Dumler, J.S., y Bakken, J.S. (1995). Ehrlichial diseases of humans: Emerging Tick – Borne Infections. *Clin. Infect. Dis.* 20:1102-1110.
- Dumler, J.S.; Asanovich, K.M. y Bakken, J.S. (1995). Serologic cross reaction among *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia phagocytophila*, and Human Granulocytic Ehrlichia. *J. Clin. Microbiol.* 33;(5):1098-1103.
- Dumler, J. S. (1997). Is Human Granulocytic Ehrlichiosis a New Lyme Disease? Review and Comparison of Clinical, Laboratory, Epidemiological, and Some Biological Features. *Clin. Infect. Dis.* 25(Suppl 1):S43-7.
- Dumler, J.S. y Walker, D.H. (2001). Tick-borne Ehrlichiosis. *Lancet Infect. Dis.* 21-28
- Ellison, D. W., Clark, Tina R., Sturdevant, Daniel E., Virtaneva, Kimmo., Porcella, Stephen F. y Hackstadt, T. (2008). Genomic comparison of virulent *Rickettsia rickettsii*

sheila smith and avirulent *Rickettsia rickettsii* Iowa. Infection and Immunity, 76;(2):542-550.

Engvall, E.O.; Pettersson, B.; Persson, M.; Artursson, K., and Johansson, K.E. (1996). A 16S rRNA-based PCR assay for detection and identification of granulocytic *Ehrlichia* species in dogs, horses, and cattle. J. Clin. Microbiol. 34;(9):2170-2174.

Eremeeva, Marina E., Zambrano, Maria L., Anaya, Luis., Beati, Lorenza., Karpathy, Sandor E., Santos-Silva, Maria Margarida., Salceda, Beatriz., Macbeth, Donald., Olguin, Hector., Dasch, Gregory A. y Alpuche Aranda, Celia. (2011). *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus* Ticks, Mexicali, Mexico. Journal of Medical Entomology, 48(2):418-421.

Ewing, S.A. y Buckner, R.G. (1965). Manifestations of babesiosis, ehrlichiosis, and combined infections in the dog. Am. J. Vet. Res. 26;(113):815-828.

Fernández del Castillo, F. (1955). La academia y Charles Nicolle. Gaceta Médica de México. 85;(2):285-298.

Fernández-Rubio, F. (1999). Artrópodos y Salud Humana. Editora Gobierno de Navarra. Departamento de salud. España. Págs. 30-35, 46-48, 79 -81, 155-158, 162-163.

Field-Cortazares, J y Seijo J. L. (2011). Rickettsiosis en Baja California. Bol. Clin. Hosp. Infant. Edo. Son. 28;(2):44-50.

Frutos, J. (1994). Biología y control de plagas urbanas. Interamericana McGraw Hill, Madrid. España.

Gallardo, Anabella., Mougabure-Cueto, Gastón., Vassena, Claudia., Picollo, María Inés., Ceferino Toloza, Ariel. (2011). Comparative efficacy of new commercial pediculicides against adults and eggs of *Pediculus humanus capitis* (head lice). Parasitol. Res.1-6.

García, G. J., Garciadiego Fossas, P., Mendoza Aguilar, R., Espinosa Aguilar, L., Moreno Sánchez, F., Rábago Arredondo, J. (2007). Tifo murino en el estado de Oaxaca después del huracán Wilma. An Med (Mex) 52;(4): 198-205.

Gary, Jr. Richard E., Daniels, Mary K. y Chordas III, Steve W. (2007). Ticks. Ohio State University Extension. Fact Sheet Entomology. HYG-2073-07.

- Gillespie, Joseph J., Ammerman, Nicole C., Beier-Sexton, Magda., Sobral, Bruno S., Azad, A. F. (2009). Louse- and flea-borne *rickettsioses*: biological and genomic analyses. *Vet. Res.* 40:12.
- Goddard J. (2003). Experimental infection of lone star ticks, *Amblyomma americanum* (L.), with *Rickettsia parkeri* and exposure of guinea pigs to the agent. *J Med. Entomol.* 40:686–689. doi:10.1603/0022-2585-40.5.686
- Goldman, E.E., Breitschwerdt, E.B. y Grindem, C.B. (1998). Granulocytic ehrlichiosis in dogs from North Carolina and Virginia. *J. Vet. Intern. Med.* 12;(2):61-70.
- Góngora Biachi.,R. A., Zavala V. J., Castro S. C. J., y González M. J. (1999). Primer caso de ehrlichiosis en México. *Enf Infec y Microbiol.* 19(3):139.
- Goodman, R.A.; Hawkins, E.C.; Olby, N.J; Grindem, C.B.; Hegarty, B., and Breitschwerdt, E.B. (2003). Molecular identification of *Ehrlichia ewingii* infection in dogs: 15 cases (1997-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222;(8):1102-1107.
- Gordh, G. y Headrick D. (2011). *A Dictionary of Entomology*. 2a. Edición, Editorial Walling Ford, Reino Unido.
- Gouin, E., Egile, C., Dehoux, P., Villiers, V., Adams, J., Gertler, F., Li, R. y Cossart, P. (2004). The RickA protein of *Rickettsia conorii* activates the Arp2/3 complex. *Nature* 427:457-461.
- Guerrant, Richard., Walker D. H. y Weller, P. F. (2002). *Enfermedades Infecciosas Tropicales*. Ediciones Harcourt, Elsevier Science,
- Gribble, D.H. (1969). Equine ehrlichiosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 155;(2):462-469.
- Gross, L. (1996). How Charles Nicolle of the Pasteur Institute discovered that epidemic typhus is transmitted by lice: Reminiscences from my years at the Pasteur Institute in Paris. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 93:10539-10540.
- Holste, Dirk., Weiss, Olaf., Grosse, Ivo y Herzel, Hanspeter. (2000). Are Noncoding Sequences of *Rickettsia prowazekii* Remnants of “Neutralized” Genes?. *J. Mol. Evol.* 51:353–362.
- Horn, D. (1988). *Ecological Approach to Pest Management*. The Gilfort Press. New York

- Hunfeld, K.P. y Brade, V. (1999). Prevalence of antibodies against the human granulocytic ehrlichiosis agent in Lyme borreliosis patients from Germany. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18: 221-224.
- Hun-Opfer, L. (2008). Las fiebres manchadas y su importancia en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*. 50 (2):77-86.
- Jensenius, Mogens., Fournier, Pierre-Edouard. y Raoult, Didier. (2004). *Rickettsioses* and the International Traveler. *Clin. Infect. Dis.* 39:1493-1499.
- Kaufman, W. R. (2010). Ticks: Physiological aspects with implications for pathogen transmission. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 1:11-22.
- Kordick, S.K., Breitschwerdt, E.B., Hegarty, B.C., Southwick, K.L., Hancock, S.I., Bradley, J.M., Rumbough, R., Mcpherson, J.T., y McCormack, N. (1999). Coinfection with multiple tick-borne pathogens in a Walker Hound kennel in North Carolina. *J. Clin. Microbiol.* 37;(8):2631-2368.
- La Scola, B. y Raoult, D. (1997). Laboratory Diagnosis of *Rickettsioses*: Current Approaches to Diagnosis of Old and New *Rickettsial* Diseases. *J. Clin. Microbiol.* 35:2715-2727.
- Larsen, H. J.; Overnes, G.; Waldeland, H., y Johansen, G.M. (1994). Immunosuppression in sheep experimentally infected with *Ehrlichia phagocytophila*. *Res. Vet. Sci.* 56;(2):216-224.
- Lennette, E.H. y Schmidt N.J. (1979). Diagnostic procedures for viral, *Rickettsial* and chlamydial infections. 5a. Edition. American Public Health Association. Washington, D.C. Págs. 1061 – 1108.
- Leon, A. P. (1944). El concepto unicista de la etiología del tifo exantemático y la clasificación de la *Rickettsia prowazekii*. *Rev. Inst. Salub. Enf. Trop.* 5:137-151.
- Lugo-Olín, C. (1994). Una epidemia de tifo en Cuautitlán. *Revista Relaciones* 58. 15:75-92.
- Madigan, J.E., y Pusterla, N. (2000). Ehrlichial diseases. *Vet. Clin. North. Am. Equine. Pract.* 16;(3):487-499.

Mallis, A. (1997). Handbook of pest control. The behavior, Life History and Control of Household Pest. Robert. M. Corrigan., Ph. D. Rats and Mice, Cap. 1, Págs. 11-105. Editorial director, 8th edition.

Mansueto, Pasquale., Vitale, Giustina., Cascio, Antonio., Seidita, Aurelio., Pepe, Ilenia., Carroccio, Antonio., di Rosa, Salvatore., Battista Rini, Giovam., Cillari, Enrico. y Walker, David H. (2012). New Insight into Immunity and Immunopathology of *Rickettsial* Diseases. Clinical and Developmental Immunology. Article ID 967852, 26 pages. doi:10.1155/2012/967852

Margulis, L. y Palmer, B. (2005). What a Revelation any science is! ASM news. 71(2):65-70.

Marquardt, W. C. (Ed.). (2005). Biology of disease vectors. 2a.Edición. Elsevier Academic Press. Págs. 10, 45-55,67-75, 77-92, 160, 243, 250, 713.

Márquez Morfín, L. (1994). La desigualdad ante la muerte en la ciudad de México: El tifo y el cólera. (1813 y 1833). Siglo XXI Editores, México Págs. 215-239.

Martín del Campo, L. A., Asencio, M. A., Partida, M. P., Ramos, R. H. J. (2010). Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México. Med. Int. Mex. 26(2):183-185.

Martinez J. J. y Cossart P. (2004). Early signaling events involved in the entry of *Rickettsia conorii* into mammalian cells. Journal of Cell Science 117;(21):5097-5106.

Martínez-Medina, M. A., Padilla-Zamudio, G., Solís-Gallardo, L. P., Guevara-Tovar, M. (2005). Fiebre manchada de las montañas rocosas. Informe de dos casos. Gac. Méd. Méx. 141; 309-312.

Martínez-Mendoza, M. (2005). Sistema nacional de vigilancia epidemiológica, Numero 42, volumen 22, semana 42, 16 al 22 de octubre de 2005

Massung, R.F., Owens, J.H., Ross, D., Reed, K.D., Petrovec, M., Bjoersdorff, A., Coughlin, R.T., Beltz, G.A., y Murphy, C.I. (2000). Sequence analysis of the ank gene of granulocytic ehrlichiae. J. Clin. Microbiol. 38;(8):2917-2922.

McLeod, Michael P., Qin, Xiang., Karpathy, Sandor E., Gioia, Jason., Highlander, Sarah K., Fox, George E., McNeill, Thomas Z., Jiang, Huaiyang., Muzny, Donna., Jacob, Leni S., Hawes, Alicia C., Sodergren, Erica., Gill, Rachel., Hume, Jennifer., Morgan, Maggie., Fan, Guangwei., Amin, Anita G., Gibbs, Richard A., Hong, Chao., Yu, Xue-jie., Walker, David H. y Weinstock, George M. (2004). Complete Genome Sequence of *Rickettsia typhi* and Comparison with Sequences of Other Rickettsiae. *Journal of bacteriology*. 186;(17):5842-5855.

Medina de la Garza, C. E. (1999). Howard Taylor Ricketts y el tifo epidémico en México. *Medicina Universitaria* 1 (3), 149-152.

Medina-Sánchez, A., Bouyer, D. H., Alcantara-Rodríguez, V., Mafra, C. Zavala-Castro J., Whitworth, T., Popov, V., Fernández-Salas I. y Walker, D. H. (2005). Detection of a Typhus group *Rickettsia* in *Amblyomma* ticks in the state of Nuevo Leon, Mexico. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1063:327-332.

Meneses, F., Peregrino, R. G. y Olmos, R. P. (2010). *Rickettsiosis*, una enfermedad presente pero olvidada. *Boletín epidemiológico, DGEPI, SSA*. 27(46). En línea <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/sem46/pdf/edit4610.pdf>

Mercado Uribe, Mónica Cecilia., Martínez Arce, Pedro Antonio., Contreras García, Hugo., Paredes Casillas, Patricia. (2006). Tifo epidémico en Jalisco, presentación de un caso clínico pediátrico. *Enf. Inf. Microbiol.* 26;(2):64-66.

Mercado, M. C. (2010). *Rickettsiosis*. Historia y actualidades. *Enf. Inf. Microbiol.* 30;(1): 25-31.

Morón, C. Cecilia., Ochoa, M. y Laguna, T. V. A. (2001). Tifus exantemático. Lima, Perú. Ministerio de Salud, OGE. 39 Páginas.

Murphy, G.L, Ewing, S.A., Whitworth, L.C., Fox, J.C., y Kocan, A.A. (1998). A molecular and serologic survey of *Ehrlichia canis*, *E. chaffeensis* and *E. ewingii* in dogs and ticks from Oklahoma. *Vet Parasitol.* 79:325-339.

Murray, Patrick R., Rosenthal, Ken S. y Pfäuer, Michael A. (2006). "Microbiología medica" 5ª. Edición Editorial Elsevier Mosby. España, Págs. 449-454.

NOM-032-SSA2-2010, Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector.

Núñez, O. L. (2003) Estudio de la seroprevalencia de *Ehrlichia canis* en México. AMMVEPE. 14(3) 83 – 85.

Ocaranza, F., (2011). Historia de la medicina en México. 2ª. Edición. Conaculta México, págs. 56-62, 100.

OPS/OMS. Informe final. Consulta OPS/OMS de expertos sobre *Rickettsiosis* en las Américas. Brasil, (2004). http://www.panaftosa.org.br/inst/zoonosis/RICKETTSIAS/Reuniao_rickett_esp.pdf

OPS/OMS. (1964). El control de ratas y ratones domésticos. Publicación científica No. 329, Washington DC Págs, 92-96

Ortiz Mariotte, C., Bustamante, M. E. y Varela G. (1944). Hallazgo del *Rhipicephalus sanguineus* Latreille infectado naturalmente con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, en Sonora (México). Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 5:297-300.

Paddock Christopher D. y Childs James E. (2003). *Ehrlichia chaffeensis*: a Prototypical Emerging Pathogen. Clinical Microbiology Reviews, 16, (1)37–64

Paddock, Christopher D., Sumner, John W., Comer, James A., Zaki, Sherif R., Goldsmith, Cynthia S., Goddard, Jerome., McLellan, Susan L. F., Tamminga, Cynthia L., y Ohl, Christopher A. (2004). *Rickettsia parkeri*: A Newly Recognized Cause of Spotted Fever Rickettsiosis in the United States. Clin. Infect. Dis. 38:805–11.

Paddock, Christopher D., Finley, Mitchell A., Wright, Cynthia S., Robinson, Howard N., Schrodt, Barbara J., Lane, Carole C., Ekenna, Okechukwu., Blass, Mitchell A., Tamminga, Cynthia L., Ohl, Christopher A., McLellan, Susan L. F., Goddard, Jerome., Holman, Robert C., Openshaw, John W., Sumner, John W., Zaki, Sherif R., y Eremeeva, Marina E. (2008). *Rickettsia parkeri* Rickettsiosis and Its Clinical Distinction from Rocky Mountain Spotted Fever”. Clin. Infect. Dis. 47:1188 – 1196.

Parola, P. y Raoult, D. (2001). Ticks and Tickborne Bacterial Diseases in Humans: An Emerging Infectious Threat. Clin. Infect. Dis. 32:897-928.

- Parola, Philippe., Paddock, Christopher D. y Raoult Didier. (2005). Tick-Borne *Rickettsioses* around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. *Clinical Microbiology Reviews* 18;(4):719-756.
- Parola, P., Labruna, M. B. y Raoult D. (2009). Tick-borne rickettsioses in America: unanswered questions and emerging diseases. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 11:40-50.
- Patton, W. S. y Evans. A. M. (1929). *Insects, Ticks, Mites and Venomous Animals of Medical and Veterinary Importance. Part I. Medical.* H. R. Grubb, LTD. Great Britain. 786 Págs.
- Pérez, M., Bodor, M., Zhang, C., Xiong, Q. y Rikihisa, Y. (2006). Human infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. *New York Academic of Sciences* 10;(78):110 – 117.
- Pickering, L. K. (2000). *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 25th.ed. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics, Págs. 380-383, 716-720.
- Policastro, P. F. y Hackstadt T. (1994). Differential activity of *Rickettsia rickettsii* ompA and ompB promoter regions in a heterologous reporter gene system. *Microbiology* 140; 2941-2949.
- Popov, V.L., Han, V.C., Chen, S.M., Dumler, J.S., Feng, H.M., Andreadis, T.G., Tesh, R.B., y Walker, D.H. (1998). Ultrastructural differentiation of the genogroups in the genus *Ehrlichia*. *J Med Microbiol.* 47:235-251.
- Priego, N. (2004). El piojo ¿inocente o culpable? Una controversia científica en el porfirato. *Horizontes, Bragança Paulista*, 22;(2):233-240.
- Pusterla, N., Pusterla, J.B., Deplazes, P., Wolfensberger, C., Muller, W., Horauf, A., Reusch, C., y Lutz, H. (1998). Seroprevalence of *Ehrlichia canis* and of canine granulocytic *Ehrlichia* infection in dogs in Switzerland. *J Clin Microbiol.* 36;(12):3460-3462.
- Ramirez, Reyes Javier F. (2010). Determinacion de la frecuencia de *Ehrlichia canis* y *Ehrlichia platys* en una población canina en el municipio de Benito Juárez en el estado de Quintana Roo. Tesis de MVZ. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.

- Raoult, D. y Roux V. (1997). *Rickettsioses* as Paradigms of New or Emerging Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews* 10;(4):694–719.
- Renesto, Patricia., Ogata, Hiroyuki., Audic, Stéphane., Claverie, Jean-Michel., Raoult, Didier. (2005). Some lessons from *Rickettsia* genomics. *FEMS Microbiology Reviews* 29:99–117.
- Reyes-Novelo, E., Ruíz-Piña, H., Escobedo-Ortegón, J., Rodríguez-Vivas, I., Bolio-González, M., Polanco-Rodríguez, A., y Manrique-Saide, P. (2011). Situación actual y perspectivas para el estudio de las enfermedades zoonóticas emergentes, reemergentes y olvidadas en la península de Yucatán, México. *Tropical and Subtropical Agroecosystems* 14;(1):35-54.
- Riley, Sean P., Goh., Kenneth C., Hermanas, Timothy M., Cardwell, M., Chan, Y. G., y Martinez, J.J. (2010). The *Rickettsia conorii* Autotransporter Protein Sca1 Promotes Adherence to Nonphagocytic Mammalian Cells. *Infection and Immunity* 78;(5):1895-1904.
- Rivers, T. y Horsfall, F. L. (1965). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades por virus y *Rickettsias*. 3ª. Edición, Editorial Interamericana. México, Págs. 198, 654 – 666.
- Robinson, D., Leo, N., Prociv, P., Barker, S.C. (2003). Potential role of head lice, *Pediculus humanus capitis*, as vectors of *Rickettsia prowazekii*. *Parasitol. Res* 90:209–211. DOI 10.1007/s00436-003-0842-5.
- Rodriguez-Vivas, R., Albornoz, R. E. F., y Bolio G. M. (2005). *Ehrlichia canis* in dogs in Yucatan, Mexico: seroprevalence, prevalence of infection and associated factors. *Veterinary parasitology*. 12;(7):75-79.
- Romer, Y., Seijo, Alfredo C., Crudo, F., Nicholson, William L., Varela-Stokes, A., Ryan Lash, y Paddock, Christopher D. (2011). *Rickettsia parkeri* Rickettsiosis, in Argentina. *Emerging Infectious Diseases* 17;(7):1169-1173.
- Roux V. y Raoult D. (2000). Phylogenetic analysis of members of the genus *Rickettsia* using the gene encoding the outer-membrane protein rOmpB (ompB). *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 50, 1449–1455.

- Roux, Veronique., Rydkina, Elena., Ereemeeva, M. y Raoult, D. (1997). Citrate Synthase Gene Comparison, a New Tool for Phylogenetic Analysis, and Its Application for the *Rickettsiae*. *International Journal Of Systematic Bacteriology*. 47;(2):252-261.
- Ruiz, Aguilar S. (2006). Estudio retrospectivo de identificación de ehrlichiosis en perros atendidos en un hospital veterinario de la ciudad de Colima, Colima (2003-2004). Tesis de MVZ. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
- Ruiz-Castañeda, M. (1944). Preparación de vacuna antitifo bivalente. *Rev. Inst. Salub. Enf. Trop.* 5:1-9.
- Rydkina E, Sahni A, Silverman DJ, Sahni SK. (2005). *Rickettsia rickettsii* infection of cultured human endothelial cells induces hemo-oxygenase 1 expression. *Ann NY Acad Sci* 1063:207-210.
- Rikihisa, Y. (1991). The tribe *Ehrlichiae* and ehrlichial diseases. *Clin Microbiol Rev.* 4:286-308.
- Rikihisa, Y. (1999). Clinical and biological aspects of infection caused by *Ehrlichia chaffensis*. *Microbes Infection*, 1:367-376
- Rikihisa, Y. (2011). Mechanisms of Obligatory Intracellular Infection with *Anaplasma phagocytophilum*. *Clin. Microbiol. Rev.* 24;(3):469 -489. doi:10.1128/CMR.00064-10
- Salceda-Sánchez, B. (2004). Clave para la identificación de adultos de las especies de pulgas (*Insecta: Siphonaptera*) comunes y de mayor importancia medica en México. *Folia Entomol. Mex.*, 43;(1):27-41.
- Schultz, M. y Morens D. (2009). Charles-Jules-Henri Nicolle. *Emerg. Infect. Dis.* 15;(9):1520-1522.
- Sosa, Gutiérrez Carolina G. (2011). Diferenciación genética de *Ehrlichia canis* en humanos, perros y garrapatas de Sinaloa, México. Tesis de Maestría en Ciencias. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
- Svraka, Sanela., Rolain, Jean-Marc., Bechah, Yassina., Gatabazi, J. y Raoult, Didier. (2003). *Rickettsia prowazekii* and Real-time Polymerase Chain Reaction. *Emerg. Infect. Dis.* 12;(3):428-432.

- Tamura, Akira., Ohashi, Norio., Urakami, H. y Miyamura, S. (1995). Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a New Genus *Orientia* gen. nov., as *Orientia tsutsugamushi*, comb. nov, International Journal of Systematic Bacteriology. 45:589-591.
- Taylor, A.W.; Holman, H.H. y Gordon, W.S. (1941). Attempts to reproduce the pyaemia associated with tick-borne fever. Vet Rec. 24:337-344.
- Tenorio-Trillo, M. (2010). De piojos, ratas y mexicanos. Revista Istor. 11;(41):3-66.
- Theis, J.H., y Budwiser, P.D. (1997). Rhipicephalus sanguineus: sequential histopathology at the host-arthropod interface. Exp Parasitol.; 36(1):77-105
- Torres, Salcedo R. (1998). Tópicos de medicina interna en perros y gatos. La pulga patogenicia y control. Tesis de licenciatura en MVZ. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
- Walker, D. H. (2007). *Rickettsiae* and *Rickettsial* Infections: The Current State of Knowledge. Clinical Infectious Diseases. 45(Suppl 1):539-44.
- Walker, D. H. (2009). The realities of biodefense vaccines against *Rickettsia*. NIH Public Access. Vaccine. 27;(Suppl 4): 1-8.
- Walker, D. H. & Ismail, N. (2008). Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. *Nature Reviews Microbiology* 6, 375-386. doi:10.1038/nrmicro1866.
- Weinert, Lucy A., Werren, John H., Aebi, Alexandre., Stone, Graham N. y Jiggins, Francis M. (2009). Evolution and diversity of *Rickettsia* bacteria. BMC. Biology 7:6 En línea: <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/7/6>
- Weiss, E. y Strauss B. (1991). The life and career of Howard Taylor Ricketts. Rev. Infect. Dis. 13:1241-1242.
- Weissmann, G. (2005). Rats, Lice and Zinsser. Emerg. Infect. Dis. 11;(3):492-496.
- Whitman, Timothy J., Richards, Allen L., Paddock, Christopher D., Tamminga, Cindy L., Sniezek, Patrick J., Jiang, J., Byers, David K., y Sanders, John W. (2007). *Rickettsia parkeri* Infection after Tick Bite, Virginia. Emerg. Infect. Dis. 13;(2):334-336.

- Woldehiwet, Z. (1987). Depression of lymphocyte response to mitogens in sheep infected with tick-borne fever. *J Comp Pathol.* 97;(6):637-643.
- Wolf, Leslie., McPherson, Todd., Harrison, Bruce., Engber, Barry., Anderson, Alice., y Whitt, Parker. (2000). Prevalence of *Ehrlichia ewingii* in *Amblyomma americanum* in North Carolina. *J. Clin. Microbiol.* 38;(7):2795.
- Wright, Chelsea L., Nadolny, Robyn M., Jiang, J., Richards, Allen L., Sonenshine, Daniel E., Gaff, Holly D., y Hynes, Wayne L. (2011). *Rickettsia parkeri* in Gulf Coast Ticks, Southeastern Virginia, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 17;(5):896-898.
- Zavala, C. J., Ruiz, S. A., Zavala, V. J. (2004). Las *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchadas: Respuesta inmune y sus proteínas inmunodominantes. *Rev Méd Chile* 132: 381-387.
- Zavala, C. J., Zavala, V. J. E., Sulú U. J. E. (2009). Murine Typhus in Child, Yucatan, Mexico. *Emerg. Infect. Dis.* 15:972-974.
- Zinsser, H. (1935). *Rats, Lice and History*. Boston: Little, Brown & Co. págs. 242-264.
- Zhu, Yong., Fournier, Pierre-Edouard., Ogata, H. y Raoult, Didier. (2005). Multispacer Typing of *Rickettsia prowazekii* Enabling Epidemiological Studies of Epidemic Typhus. *Journal of Clinical Microbiology.*43;(9):4708–4712.