



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas:
Caracterización clínica, epidemiológica y de
laboratorio de 50 Casos en el Hospital Infantil del
Estado de Sonora”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. BERENICE GÓMEZ SAPIENS

HERMOSILLO, SONORA, 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas:
Caracterización clínica, epidemiológica y de
laboratorio de 50 Casos en el Hospital Infantil del
Estado de Sonora”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. BERENICE GÓMEZ SAPIENS

DR. LUIS ANTONIO GONZALES RAMOS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

DR. VICTOR MANUEL CERVANTES V.
DIRECTOR GENERAL DEL HIES

DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR CURSO
UNIVERSITARIO

ASESOR:
DR. NORBERTO GÓMEZ RIVERA
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS

Febrero 2011

ASESOR:

DR. NORBERTO GÓMEZ RIVERA
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS

AGRADECIMIENTOS

AL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

Por brindarme un segundo hogar en estos tres años de mi formación profesional como Pediatra. Por permitirme formarme en un ambiente de armonía, respeto y colaboración con todo el personal. Gracias por darme amigos y por las herramientas para lograr mejorar la calidad de vida de los niños de Sonora

A MIS MAESTROS

Gracias por la enseñanza desinteresada, el tiempo compartido, la paciencia, y por sembrar en nosotros, la pasión, la responsabilidad y los conocimientos que serán fundamentales en nuestras vidas futuras como Pediatras.

A MI ASESOR

Dr. Norberto Gómez Rivera, por su apoyo incondicional en la realización de mi tesis. Por brindarme de forma desinteresada su experiencia y ser una guía para poder lograr este gran paso. Gracias también por ser nuestro maestro en el servicio de Urgencias y ayudarnos a tener confianza en un lugar de tantos retos. Mil gracias.

A LOS NIÑOS

Por permitirme ser parte de sus vidas y enseñarme que ser Pediatra es una de las profesiones más bellas que existen. Siempre continuaré esforzándome por el bien de todos ustedes.

DEDICATORIA

A DIOS:

Por permitirme la vida, por colocarme en el sitio que me pusiste y darme la familia que tengo. Gracias por ayudarme a cumplir este sueño, por guiar mis pasos en el bien de los niños. Te pido siempre acompañes a todos en esta difícil tarea.

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Mario Gómez Cabrera y Luz Marina Sapiens Juvera, por hacerme quien soy hoy, por haber sacrificado tantas cosas para formar a los hijos que hoy somos. Por su amor y comprensión y sobre todo, por todo el apoyo que incondicionalmente siempre nos han brindaron. A mis hermanos, Martha y Mario, por ser tan buenos hermanos, mi ejemplo a seguir como los mayores, a quienes siempre llevo en mi corazón.

A MI ESPOSO:

Ramsés Antonio: Porque sin ti, no lo hubiera logrado. Por tu amor, tu paciencia, tu comprensión, tu apoyo, tus consejos en los momentos difíciles y tus cuidados y compañía cuando enfermé. Gracias por ser un esposo ejemplar y estar a mi lado en este difícil camino. Te amo.

A MIS TÍOS:

Simón, Hilda y Rosalba, por ser mis segundos padres en distintos momentos de mi vida. Gracias por todo su apoyo y amor desinteresado.

A MIS AMIGOS

Gracias por ser tan buenos compañeros, por compartir conocimientos, por ser un equipo y un apoyo, aún en los momentos difíciles. Siempre los llevaré conmigo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
MARCO TEÓRICO.....	9
Antecedentes históricos.....	9
Epidemiología.....	17
Microbiología.....	19
Proteínas inmunodominantes.....	23
Patogenicidad.....	25
Factores de riesgo.....	28
Transmisión.....	30
Características clínicas.....	32
Hallazgos de laboratorio.....	37
Diagnóstico.....	39
Tratamiento.....	41
OBJETIVO.....	43
HIPÓTESIS.....	44
JUSTIFICACIÓN.....	45
MATERIAL Y MÉTODOS.....	46
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIONES.....	61
BIBLIOGRAFÍA.....	63

RESUMEN

Introducción: La FMRR, ocurre más frecuentemente en niños de edades entre los 5 a 9 años. Aunque el pico de incidencia ocurre en dichas edades, las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio han sido principalmente descritos en adultos. En los últimos años, a pesar de la disponibilidad de más de un tratamiento efectivo, las tasas de casos fatales han continuado elevadas. Esta persistencia de morbilidad y mortalidad, ha sido atribuida casi en su totalidad al retraso en el reconocimiento y tratamiento de la enfermedad.

Objetivos: Caracterizar clínicamente e identificar la morbiletalidad por Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora del periodo de Enero del 2003 a Diciembre del 2009.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y observacional, en el periodo comprendido de de Enero del 2003 a Diciembre del 2009 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 18 años y con diagnóstico confirmado por Epidemiología de FMRR por *Rickettsia rickettsii*. Se estudiaron 50 pacientes los cuales cumplían los criterios diagnósticos. Se describieron de forma cualitativa la presencia o no de ciertos síntomas, signos y la ocurrencia de parámetros de laboratorio que se consideran importantes para la correlación diagnóstica. Se estableció la frecuencia de estas variables dividiéndolas en estos dos grupos, con objetivo de hacer notar cuáles son los síntomas de mayor ocurrencia para cada grupo.

Resultados: Se encontraron 50 pacientes, con un total 27 del sexo femenino y 23 masculino, siendo la edad más afectada los adolescentes de 10 a 14 años. Las ciudades más afectadas fueron las del Sur de Sonora, sin embargo se ha visto una migración de la enfermedad con casos en Hermosillo, Nogales y Agua Prieta. Un 78% refirió el antecedente de contacto con garrapata y en un 10% no se interrogó. Un 73% de los pacientes dieron positividad a Inmunofluorescencia indirecta, con una sensibilidad del 75%; y un 60% mostraron positividad a Wheel Felix. La letalidad por *R. rickettsii* fue de 28.6%. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, cefalea y exantema en los pacientes que sobrevivieron. En los que fallecieron en el 100% de ellos se presentaron además con encefalitis, exantema, ictericia, choque séptico y falla orgánica múltiple. Los hallazgos de laboratorio más característicos fueron trombocitopenia, transaminasemia y tiempos de coagulación alargados. La incidencia es mayor en las estaciones de verano y otoño a diferencia de lo referido en otros estudios.

Conclusiones: La FMRR, constituye una de las enfermedades infecciosas re emergentes que en Sonora se trata de un importante problema de Salud Pública, principalmente en la edad pediátrica. Es importante considerar que los síntomas más frecuentes: fiebre, exantema y cefalea asociado al antecedente de contacto con garrapata, constituyen una clave diagnóstica que justifican el inicio temprano del tratamiento con objetivo de evitar mortalidad. El conocimiento por parte de la población y en especial del personal de salud del cuadro clínico clásico, constituye la base para su detección temprana que favorezca el inicio temprano del tratamiento. El promedio desde el inicio de los síntomas hasta que un paciente recibe tratamiento en HIES fue de 7.1 días, considerándose después de los 5 días, cuando aumenta el riesgo de muerte. De ahí la importancia de capacitar más al personal de salud para favorecer su manejo apropiado. La prevención constituye la herramienta más eficaz para disminuir la incidencia de la enfermedad y la posibilidad de complicación en población pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas ha sido diagnosticada en ocho países abarcando desde Canadá a la Argentina, incluyendo México. Son reconocidos esporádicamente brotes con mortalidad extremadamente alta. Las tasas reales de distribución geográfica, incidencia y de fatalidad de casos no son conocidas debido a la falta de atención e indisponibilidad y aplicación infrecuente de métodos de diagnóstico efectivos. La FMMR tiene ondas periódicas de incidencia progresivamente aumentada que se extiende por décadas. Es probable que esté comenzando otro período de incidencia creciente. La base ecológica de la transmisión aumentada o disminuida de garrapatas es desconocida. A pesar de ser una infección relativamente rara, la FMMR posee una tasa de casos fatales de 23% entre personas saludables previamente no tratadas, entre las más altas de cualquier infección.¹

Las bacterias del género *Rickettsia* son responsables de un gran número de enfermedades de importancia, tales como la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas, la Fiebre Manchada del Mediterráneo y tifus, entre otras. Estos microorganismos poseen ciclos epidemiológicos complicados y causan cuadros febriles agudos, pero que pueden presentar una secuela a largo plazo o incluso ser fatales, si no hay tratamiento oportuno.²

Las rickettsias, son bacterias gram negativas, intracelulares obligadas, transmitidas por artrópodos las cuales primariamente infectan las células endoteliales

y pueden provocar graves enfermedades potencialmente letales, con fallo multiorgánico.³

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas (FMRR), constituye la más virulenta de las enfermedades transmitidas por rickettsias, es endémica en el suroeste de los Estados Unidos de América y en el Norte de México. Antes de la introducción de agentes antimicrobianos efectivos hace 50 años, las tasas de casos fatales reportados asociados a *Rickettsia rickettsii* oscilaban de un 13 a 25%, llegando en algunas regiones incluso a un 80%. Con el advenimiento de antimicrobianos efectivos, las tasas de casos fatales disminuyeron dramáticamente. Sin embargo, en los últimos años, a pesar de la disponibilidad de más de un tratamiento efectivo, las tasas de casos fatales han continuado siendo en promedio de un 3-5%. Esta persistencia de morbilidad y mortalidad, ha sido atribuida casi en su totalidad al retraso en el reconocimiento y tratamiento de la enfermedad.⁴

Las enfermedades febriles exantemáticas, representan un problema en particular para los pediatras, por que el hábitat de los niños, y el de las garrapatas cada vez convergen más. De hecho, la FMRR, el prototipo de las enfermedades febriles exantemáticas rickettsiales, ocurre más frecuentemente en niños de edades entre los 5 a 9 años. Aunque el pico de incidencia ocurre en dichas edades, las manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de esta enfermedad, han sido principalmente descritos en adultos.^{5,6}

Las enfermedades rickettsiales se observan con frecuencia en condiciones de pobreza, hacinamiento, guerra, desplazamiento de refugiados y otras catástrofes

sociales. Esto explica su gran transmisibilidad. La ecología de los vectores artrópodos es el factor determinante en la prevalencia de la enfermedad por rickettsias. En Sonora México, de acuerdo a estudios realizados en la década de 1940 por Bustamante y Ortiz-Mariotte, *R. rickettsii* es transmitida al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, garrapata común del perro, lo que puede favorecer la transmisión del agente a niños de poblaciones rurales.^{7,8,9}

En Sonora, la tendencia epidemiológica para enfermedades transmitidas por vector, demuestra que enfermedades exantemáticas febriles como Dengue y Leptospirosis, han estado presentando menor número de casos nuevos, sin embargo, para rickettsiosis, hay un aumento importante de casos nuevos con ocurrencia el verano pasado, respecto a otros años y en comparación con las enfermedades febriles comentadas previamente. Así mismo, dicha presentación de casos nuevos ocurre principalmente en niños y adolescentes, siendo este grupo los que presentan mayor mortalidad.¹⁰

El diagnóstico temprano de la FMMR constituye un reto para el médico ya que la poca especificidad de los signos y síntomas posteriores a un periodo de incubación promedio de siete días, hacen que el diagnóstico no se reconozca oportunamente, aspecto de suma importancia, puesto que la tardanza en el inicio del tratamiento, compromete la vida del paciente. El inicio tardío de una terapia efectiva, está claramente asociado con el incremento en la mortalidad.^{11,4}

La tríada clásica diagnóstica de FMMR, es fiebre, cefalea y exantema en paciente con una picadura reciente por garrapata. La mayoría de los pacientes que

desarrollan FMMR no manifiestan esta tríada clásica de síntomas. Se dice que más de la mitad de los pacientes con FMMR no son diagnosticados en la primera visita a su médico.^{11,12}

La confirmación del diagnóstico de la enfermedad por *Rickettsia*, requiere de estudios serológicos ya que cultivar la bacteria sólo es posible en laboratorios especializados y además se precisan cultivos celulares. Como la evidencia serológica de infección no aparece antes de la segunda semana, el tratamiento siempre se instaurará empíricamente. La detección de anticuerpos reactivos contra *R. rickettsii* por inmunofluorescencia indirecta, sin embargo debido a lo comentado previamente, más del 50% de los pacientes darán resultados negativos antes de la segunda semana. La prueba de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) es la prueba “gold standar” de las pruebas serológicas, permite detectar anticuerpos IgG, IgM o ambas. Las infecciones por *Rickettsias* no son diferenciadas por esta prueba; existe reacción cruzada entre varios grupos. Se ha demostrado que la prueba tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 84.6%. Sin embargo los valores de corte, para indicar positividad varían según la región y población a estudiar.^{13,14,15}

Por lo anterior se considera importante ante la ocurrencia de un brote importante de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas, donde el grupo de edad más afectado lo constituye los pacientes pediátricos, conocer las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, con objetivo de realizar una mejor detección, diagnóstico temprano y evitar la progresión de la enfermedad que llevan a producir su alta letalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas se caracteriza por ser una de las enfermedades febriles exantemáticas con mayor letalidad, la cual a lo largo del tiempo se ha descrito con gran afectación al grupo de edad pediátrica, con las repercusiones biológicas, sociales y económicas que esto implica. Sabemos que las enfermedades rickettsiales se encuentran distribuidas en todo el mundo, variando el vector y la gravedad de la enfermedad de acuerdo a la especie rickettsial y al grupo de enfermedad a la cual pertenece.¹⁶

En Sonora, desde la década de los cuarentas, se han descrito la ocurrencia de casos de FMMR con gran mortalidad. De acuerdo a los estudios realizados por Bustamante y Ortiz-Mariotte, desde dicha época, la *R. rickettsii* es transmitida al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, garrapata común del perro, lo que puede favorecer la transmisión del agente a niños de poblaciones rurales. Inicialmente era considerada una enfermedad de pocos casos, e inclusive rara, con poco conocimiento de la misma. Pero conforme ha transcurrido el tiempo, hemos visto como la incidencia ha aumentado e igual el conocimiento de la enfermedad favoreciéndose su diagnóstico.⁹

Debido al crecimiento progresivo y constante de las ciudades, y por consiguiente de zonas con población en condiciones precarias de vida, se ha favorecido la multiplicación del agente y la transmisión de la enfermedad. Ésta enfermedad es más común de los cinco a los nueve años de edad. Se trata de un

padecimiento estacional, que se presenta con más frecuencia en los meses de Abril a Septiembre, y tiene una prevalencia universal. El cuadro clínico constituido por fiebre, exantema, cefalea y el antecedente de contacto con garrapatas, nos debe hacer sospechar en la presencia de la enfermedad, realizando su búsqueda intencionada y tratamiento oportuno, con objetivo de disminuir complicaciones y letalidad en la medida que esto sea posible.¹⁷

El retraso en el diagnóstico favorece la progresión de la enfermedad. *Rickettsia rickettsii*, al ser un agente infeccioso que tiene tropismo por el tejido endotelial, el cual es considerado un órgano con múltiples funciones de regulación y homeostasis, la gravedad de los síntomas y las repercusiones fisiopatológicas que pueden conducir finalmente a la muerte son variadas y después de cierto tiempo muy difícil de revertirlas.

En nuestro medio, la letalidad causada por FMMR, se ha mantenido y hasta estos momentos se dice que ha aumentado. Así mismo la prevalencia de la misma que siempre había sido mayor al sur del estado por las condiciones que favorecen la persistencia de su vector, la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, presentó cambios importantes, encontrándose en el último brote a finales del año 2009, casos en ciudades antes no vistas, al Norte del Sonora, tales como Nogales y Agua Prieta.

Aunque en el diagnóstico es importante además del cuadro clínico, su correlación con la confirmación por inmunofluorescencia indirecta, tinción específica o PCR si ésta fuera disponible, es también trascendente hacer notar que la triada clínica (fiebre, exantema, cefalea) más el antecedente de mordedura de garrapata

son los principales parámetros diagnósticos y que con estos sencillos datos se justifica iniciar tratamiento específico y oportuno, con objetivo de disminuir mortalidad, secuelas, y mejorar la supervivencia de los pacientes pediátricos. Es trascendente dar a conocer cuáles con las características clínicas, epidemiológicas y por laboratorio que se encontraron en torno a estos casos de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en nuestra Entidad, puesto que nos proporciona las bases para conocer cómo se desarrolla el agente infeccioso en el entorno específico de nuestra comunidad.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos

Las enfermedades producidas por rickettsias, han tenido una presencia constante a través de la historia del hombre. Han hecho siempre su aparición en lugares donde se conjuntan condiciones precarias: hambre, guerra, hacinamiento, suciedad, poco acceso a los servicios de salud, entre otros. Aunque en la actualidad las condiciones de salud en el mundo han mejorado, prevalece un incremento en la incidencia de las enfermedades rickettsiales, lo cual va directamente relacionado con la gran transmisibilidad y el aumento de la reproducción de su vector. Desde países con gran desarrollo económico, como Estados Unidos, Canadá, hasta países en vías del mismo, como Brasil y México, son testigos de este incremento y mayor mortalidad de la enfermedad. La diversidad de especies que incluye el género *Rickettsia*, facilita aún más su permanencia en distintas partes del mundo, ya que se pueden encontrar distintos vectores para cada especie dependiendo de la fauna y condiciones climáticas para ese lugar.³

Las primeras descripciones de rickettsiosis, hacen referencia al tifo, siendo tan antiguas como la de la plaga de Atenas en el siglo XIII. Durante la conquista de Granada, se le llamó “tabardillo”, y causó una mortalidad muy alta. En América, pudo existir antes de la conquista, pues se han encontrado en Perú piojos en momias. Estudios interesantes afirman que el tifo existía no solamente en México sino en toda América. Los cronistas dicen que con los primeros conquistadores vino también el tifo europeo también llamada: “fiebre pestilencial”, la forma clínica ataxo-adinámica

era señalada como “modorra”; frecuente en largas travesías marítimas. Se le conoció también como matlazáhuatl, tabardete o tabardillo mexicano (tifo epidémico)¹⁸.

Las siguientes epidemias, en 1575, 1576 y 1577 afectaron de principio a la población mexicana indígena, pero conforme avanzaron, hicieron víctimas a las poblaciones mestizas, criollas y de clase acomodada. Hasta la primera mitad del siglo pasado se le relacionaba con las variaciones de los vientos, la suciedad y la infestación de piojos entre los indígenas. En total, cobró alrededor de nueve millones de muertes.

Durante las guerras napoleónicas, en 1812, ocurrió un devastador brote de tifo que mató a alrededor de 700 000 personas. Más adelante, se diseminó de Serbia al centro de Europa durante la Primera Guerra Mundial, y después de la Revolución bolchevique, a Rusia, donde se estima que alrededor de 25 millones de personas contrajeron la enfermedad, de los cuales murieron tres millones. También, en la Segunda Guerra Mundial, el tifo fue motivo de investigación por parte de los científicos nazis, los cuales provocaron la infección en 600 prisioneros de campos de concentración para evaluar el efecto terapéutico del fenol o la vacunación, siendo ambas estrategias en vano.¹⁸

Aquí en nuestro país, en 1736. Ocurrió una gran epidemia de tifo en el Estado de México, Morelos, Hidalgo y Distrito Federal. Por esta epidemia se crearon los hospitales San Rafael, Santa Catarina Mártir, de la Teja y Nuestra Señora de los Milagros.

Hasta 1846, es cuando se tienen nuevos registros de avances médicos, cuando el Dr. Francisco Jiménez escribió “Apuntes para la fiebre petequial o tabardillo” que en esos momentos reinaba en México. En 1906 la Secretaría de Instrucción Pública otorgaba un premio de veinte mil pesos a quien descubriera el germen patógeno del tifo y otros veinte mil a quien descubriera el medio de inmunizar contra ese germen o el medio de transmisión del mismo. Posteriormente, en 1907, el Instituto Patológico investiga el tifo exantemático dirigido por el Dr. Genaro Escalón, realizándose interesantes experimentos en el Instituto Bacteriológico Nacional por el Dr. Gaviño, Girard, Goldtdern y Anderson, quienes lograron la inoculación del tifo humano en el mono. En ese mismo año, Dr. Howard Taylor Ricketts, de quien se comentará posteriormente y quien había descubierto que la transmisora de la Fiebre Manchada es la garrapata, llega a México para estudiar el tifo, se contagia y muere en esta ciudad, publicando antes las monografías “El tabardillo (tifo mexicano)”, “La transmisión de la fiebre tifosa de México por medio del piojo blanco”, “Relaciones del tifo (tabardillo)” y la “Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas”.

En 1915, se produce una epidemia de tifo en el Valle de México, donde más de 600 pacientes son atendidos en el Hospital General. En esos momentos el Dr. Alfonso Pruneda es el encargado de la campaña contra el tifo. En ese mismo año, el austríaco Stanislaus Von Prowazek del Instituto de Enfermedades tropicales de Hamburgo confirmó los hallazgos de Rickettsia y observó al agente causal, se contagió y falleció. Un año más tarde el brasileño Henrique de Rocha Lima aisló el agente causal del tifo y lo llamó Rickettsia Prowaseki.¹⁸

Hacia 1919, en la ciudad de Toluca, se realiza el Congreso de tabardillo resultando como principales conclusiones las siguientes: a) La reacción de Wheel Félix con el Proteus OX es de gran valor diagnóstico, b) la transmisión se efectúa mediante el piojo y c) su prevención depende de la campaña contra este parásito. También se establece en el Hospital General “La Comisión Central para el estudio del tabardillo”. Al año siguiente, el Dr. Tomas Perrin introduce en la práctica clínica la reacción de Wheel Félix para el diagnóstico del tabardillo.

En la lucha contra el tifo exantemático son importantes las investigaciones realizadas por el Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda quien desarrolló una eficaz vacuna cultivando la cepa *Rickettsia Prowaseki* en pulmón de ratón, difundió y perfeccionó la vacuna en beneficio de la población más marginada. La Secretaría de Salubridad y Asistencia, en 1944, adoptó en forma rutinaria la aplicación en masa con DDT, en brotes de tifo. Posteriormente en 1951, quedó organizada la Campaña Nacional contra el tifo, dependiente de la Dirección General de Higiene. Tres años después en 1954, el Dr. Francisco Ruiz Sánchez descubrió la aureomicina y su extraordinario valor en el tratamiento del tifo exantemático.^{17,18}

Cuando se habla de antecedentes históricos relacionados específicamente con la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, es a finales del siglo XIX cuando se encuentran los primeros registros. Los médicos y trabajadores de la salud, la llamaban: “fiebre manchada” o “sarampión negro”, por las características del exantema: extensas zonas con vasculitis y petequias. Otros nombres que se comentaban eran “enfermedad azul” o “fiebre negra”, para describir la apariencia morena de los pacientes moribundos.

Las primeras investigaciones con registros clínicos fueron realizadas en 1902, por los patólogos Chowning y Wilson, quienes realizaron cuestionarios de manera meticulosa a habitantes mayores del Valle de Montana, incluidos indios Americanos, sacerdotes y cazadores, de los cuales ninguno recordó la presencia de la enfermedad antes de 1873. Ellos examinaron a varios pacientes durante el curso agudo de la enfermedad, llevaron a cabo autopsias y localizaron geográficamente más de 100 casos de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas, reuniendo además la información clínica existente. Acertadamente concluyeron que la “Fiebre Manchada”, era una enfermedad de la circulación capilar, causada por un agente infeccioso no cultivable y con reservorio en un animal salvaje. Desafortunadamente, estas conclusiones válidas, fueron ensombrecidas y subsecuentemente cuestionadas, porque Wilson y Chowning erróneamente identificaron como agente causal *Pyroplasma hominis*, un parásito intraeritrocitario que fue encontrado como hallazgo en un paciente con FMMR.⁷

En 1906, Howard Taylor Ricketts, quien fuera patólogo de la Universidad de Chicago, llega al Valle de Montana, en Estados Unidos de América, para investigar a la Fiebre Manchada. Durante los siguientes 3 años, Ricketts realizó de manera perspicaz, una serie de experimentos muy contundentes, en los cuales evidenció que la rickettsiosis era transmitida de la sangre de pacientes enfermos a un hospedero, demostrando que las garrapatas podían adquirir el patógeno de un animal infectado y transmitirlo a pacientes previamente sanos. Documentó la importante inmunidad a la reinfección en animales de experimentación; identificó al agente en sangre periférica y tejidos de paciente, así como en el vector transmisor: la garrapata de

bosque *Dermacentor andersoni*. Demostró así mismo, de manera experimental, la transmisión vertical del agente infeccioso de una hembra infectada a su prole. Observó los bacilos teñidos con Giemsa en la sangre de los pacientes a los 12 días de la enfermedad, aportando una prueba directa para establecer el origen bacteriano de la enfermedad. A diferencia de lo propuesto por Nicolle, quien sugirió y defendió por largo tiempo la causa viral a consecuencia de la “filtrabilidad” del agente patógeno. Con el tiempo después de identificar el agente causante, se pudo identificar que el tabardillo y el tifo epidémico europeo, eran variantes clínicas de la misma enfermedad.⁷

El estudio intensivo de la FMMR continuó en el oeste de Montana durante varias décadas siguientes a los descubrimientos de Ricketts, favoreciéndose por una impresionante colección de aportaciones del mismo científico a Parker, Spencer Davis, Philip, Jellison y Cox en los Laboratorios de las Montañas Rocallosas en Hamilton.¹⁴

La obra de Ricketts, está muy ligada a México, pues es aquí donde realizó uno de sus logros más importantes: descubrió el agente causante y confirmó la forma de transmisión del tifo epidémico mexicano. Misma enfermedad que le produciría la muerte; su organismo aparentemente extenuado por las jornadas extremas de trabajo que acostumbraba, tuvo poca resistencia y a pesar de los 39 años de edad, y sin que el doctor Wilder y sus colegas mexicanos pudieran impedirlo, falleció el 3 de mayo de 1910 en el Hospital Americano de la Ciudad de México.

Durante la década de 1930, investigadores de Sudamérica y Estados Unidos, reconocieron que diversas enfermedades exantemáticas febriles de Brasil, nombradas como: “Tifo exantemático de Sau Paulo”, “Tifo exantemático de Minas Gerais” y “Fiebre manchada de Brasil”, eran muy similares a la FMMR. Durante las siguientes décadas, la FMMR fue confirmada en Colombia, México, Canadá, Costa Rica y Argentina.

En todo el territorio Mexicano, diversos investigadores nutren con importantes conocimientos que ayudaron a comprender mejor a la FMMR. Hoffman realiza en 1925 la primera monografía sobre la fiebre manchada en Sinaloa México. En 1939, se reportaron tres muertes en Gómez Palacio, Durango, por un cuadro sugestivo de tifo, pero en cuyos pacientes no se observó la presencia de piojos. En la era previa a los antibióticos, la seroterapia y los metales pesados como arsénico y mercurio fueron administrados con fines terapéuticos de la enfermedad, obteniéndose sin embargo resultados perjudiciales. Una vez que se hacen presentes los antibióticos, la primera quimioterapia efectiva fue la utilización del ácido paraaminobenzoico.¹⁴

Iniciada la década de los años 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.

En 1943 se aísla por primera vez el agente etiológico en sangre, en el Fuerte Sinaloa, México. Para 1945 en Sinaloa, Bustamante, Ortiz Mariotte y Varela,

reconocen a la garrapata común del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) como el vector de esta enfermedad. En ese mismo año, Alfonso Elizondo y colaboradores describieron tanto a la enfermedad como a la garrapata en la Comarca Lagunera y refieren su alta letalidad, la cual era cercana a 70%.

En 1947, *Rickettsia prowazekii* fue aislada en cinco estados de nuestro país, así como en Ciudad de México. En otros doce estados se aísla la *Rickettsia typhi*. Como se ha mencionado anteriormente, entre los años de 1930 a 1950, casos de FMRR fueron observados en Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Sinaloa y Sonora. En 1948, la enfermedad fue detectada en la Costa Este de los Estados Unidos, además de que se identifican brotes aislados de la infección en Canadá, México, Brasil, Colombia, así como en otros países del Hemisferio Occidental.¹⁴

Debido a esta amplia distribución, los nombres originales utilizados para referirse a esta enfermedad se basaron en el lugar de procedencia de la enfermedad. Por ejemplo, en Brasil se le denominó fiebre maculosa brasileña y tífus de São Paulo; en Colombia, fiebre petequial Tobia; y en México como fiebre manchada. En este año, después de la introducción de los antibióticos de amplio espectro, la incidencia de la enfermedad disminuyó en aproximadamente 250 casos por año. La enfermedad presentó un repunte durante la década de los años 70, probablemente como resultado del desarrollo de zonas habitacionales suburbanas, así como por la transformación de tierras de cultivo en áreas recreativas.

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMRR) ha sido diagnosticada en ocho países abarcando del Canadá a la Argentina. Son reconocidos

esporádicamente brotes con mortalidad extremadamente alta. Las tasas reales de distribución geográfica, incidencia y de fatalidad de casos no son conocidas debido a la falta de atención e indisponibilidad y aplicación infrecuente de métodos de diagnóstico efectivos. La FMMR tiene ondas periódicas de incidencia progresivamente aumentada que se extiende por décadas. Es probable que esté comenzando otro período de incidencia creciente. La base ecológica de la transmisión aumentada o disminuida de garrapatas es desconocida. A pesar de ser una infección relativamente rara, la FMMR posee una tasa de casos fatales de 23% entre personas saludables previamente no tratadas, por lo cual, se considera entre las más altas de cualquier infección.¹

Epidemiología

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas es más común de los cinco a los nueve años de edad. Se trata de un padecimiento estacional, que se presenta con más frecuencia en los meses de Abril a Septiembre. Esta zoonosis es universal, aunque la incidencia más alta ocurre en Estados Unidos (sobre todo en Carolina y Oklahoma, donde se presenta, en promedio 35% de los casos al año y en países de Europa). También se reportan casos en otros países como México, Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica y Panamá. A pesar de tener una incidencia relativamente baja, se considera un problema de salud pública, ya que tiene una tasa de letalidad sumamente elevada, entre 25 y 62.5%, particularmente en las personas infectadas sin tratamiento, o bien cuando este se inicia tardíamente. Cabe mencionar que esta letalidad era aún más alta (70-80%) antes de que existiesen los antibióticos.¹⁷

En Estados Unidos de América se considera una enfermedad emergente, y la más común y letal de las fiebres transmitidas por garrapata. De 1993 a 1996, se reportaron 1256 casos por el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC), con una incidencia de 2.2 casos por millón. Se cree que es mayor el número de las personas expuestas a la picadura de garrapata, por lo cual la discrepancia entre la exposición y el número de casos pudiera ser atribuido a un subregistro de los mismos.^{19,5}

Entre México a pesar de existir informes históricos desde principios del siglo XX que dan cuenta de la existencia de la FMMR, la incidencia inicial del padecimiento fue de 55 casos reportados en los últimos 16 años, ninguno del estado de Sonora. Posteriormente, en 1998, 2000 y 2002, se registraron 3 muertes en los estados de Coahuila y Durango. Entre el año 2003 y 2004, se presentaron 17 casos en todo el país, pero ninguno de estos fue reportado por los Servicios de Salud de Sonora, donde en un estudio del 2004, se informa de nueve casos en niños, estimándose una incidencia de 124 casos por millón de habitantes, todos residentes localidades encontradas al sur de Sonora.¹¹

En último estudio realizado en Sonora, acerca de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en niños, se reportaron 18 casos, con una letalidad del 33.5%, así mismo la procedencia de los casos fue principalmente de ciudades localizadas al Sur del Estado: Huatabampo y Navojoa.¹⁹

Microbiología

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) se define como una enfermedad infecciosa aguda, potencialmente mortal causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii* y cuyo nombre se debe a la asociación que existe con la localización geográfica donde se presenta. La presentación clínica es muy variable, desde la enfermedad moderada, hasta la enfermedad grave con complicaciones que ponen en riesgo la vida.^{20,21}

Las Rickettsias son las bacterias más frecuentemente transmitidas por ectoparásitos y algunas de las especies son altamente patógenas para los humanos causando brotes severos con elevadas tasas de mortalidad. Así mismo, las Rickettsiosis representan un reto para la salud pública debido a la complejidad social asociada a las actividades cotidianas humanas, la dificultad del diagnóstico debido a la asociación con otras enfermedades febriles tipo dengue y Leptospirosis, con quienes comparte la mayoría de los hallazgos clínicos, la concepción popular dominante de la enfermedades y la aparición en zonas de alta vulnerabilidad social.

Las Rickettsiosis se transmiten naturalmente entre los animales y el hombre, generalmente son transmitidas desde los hospederos reservorios animales al humano a través de la picadura de una variedad de artrópodos, entre los cuales se encuentran los piojos, las pulgas y las garrapatas. Cada uno de estos artrópodos, está asociado con una o varias enfermedades rickettsiales y son fundamentales para mantener ciclos zoonóticos dentro de la naturaleza, permitiendo el mantenimiento de la infecciones.²²

Las rickettsias son microorganismos pequeños (0.3-0.5 x 0.8-2.0 μm), gram negativos, de metabolismo aerobio, cocobacilares, los cuales son parásitos intracelulares obligados de células eucariotas. Ellas pueden residir en el citoplasma o dentro del núcleo de las células que invaden. La estructura consta de una envoltura la cual cuenta con tres capas principales: una membrana citoplasmática más interna, una fina pared celular electrónicamente densa y rígida, y una capa externa. La capa más externa recuerda a las típicas membranas en su composición química y es trilaminar. La pared celular es químicamente parecida a la de las bacterias gramnegativas la cual contiene de ácido diaminopimérico y carece ácido teicoico. Su estructura no cuenta con flagelos.

En soluciones salinas diluidas las rickettsias aisladas son inestables perdiendo actividad metabólica e infectividad para células animales, pero si el medio es enriquecido con potasio, seroalbúmina y sacarosa, el microorganismo puede sobrevivir algunas horas. Si se agrega ATP a la solución las bacterias metabolizan y consumen oxígeno. La base del parasitismo obligado de estas bacterias es que requieren un citoplasma enriquecido para estabilizar una membrana celular muy permeable.

Las rickettsias tienen algunas de las capacidades metabólicas de las bacterias pero requieren del agregado de factores exógenos para expresar dicha capacidad. La respuesta a los cofactores exógenos implica una permeabilidad inusual de la membrana citoplasmática.²³

Se dividen por fisión binaria y pueden metabolizar el glutamato obtenido de la respiración aerobia y del ciclo de Krebs de la célula hospedera. Las rickettsias tienen frecuentemente una relación muy cercana con los vectores artrópodos,

quienes pueden transmitir el microbio a las células hospederas de mamíferos (9). Este microorganismo puede crecer en ambas partes de la célula; aquéllas del Grupo tifo presentan un crecimiento intracitoplasmático, y las pertenecientes al Grupo de las Fiebres Manchadas realizan su crecimiento dentro del núcleo. Este crecimiento se favorece con sulfonamidas y se inhibe con tetraciclinas y cloranfenicol.²⁰

Una de sus especies, *R. prowazekii*, ha sido recientemente noticia en el campo de la ciencia molecular, ya que ha sido utilizada para mostrar el probable origen de la mitocondria eucariota. Los perfiles funcionales de sus genes presentan similitudes con los mitocondriales, teniendo los mismos grupos de genes para el ciclo de Krebs y para la glucólisis que los encontrados en las mitocondrias. Muchos genes implicados en la biosíntesis y regulación de la biosíntesis de aminoácidos y nucleósidos en las bacterias de vida libre están ausentes en las rickettsias y en las mitocondrias. Tales genes parecen haber sido sustituidos por homólogos de materia nuclear del genoma. Los análisis filogenéticos indican que *R. prowazekii* está más estrechamente relacionado a la mitocondria de que cualquier bacteria en el Árbol de la Vida.

El género *Rickettsia* está incluido en la familia Rickettsiaceae del orden Rickettsial. Este género incluye muchas especies asociadas con la enfermedad humana, incluidas las del Grupo de las Fiebres Manchadas y las del Grupo tifo (Figura 1):

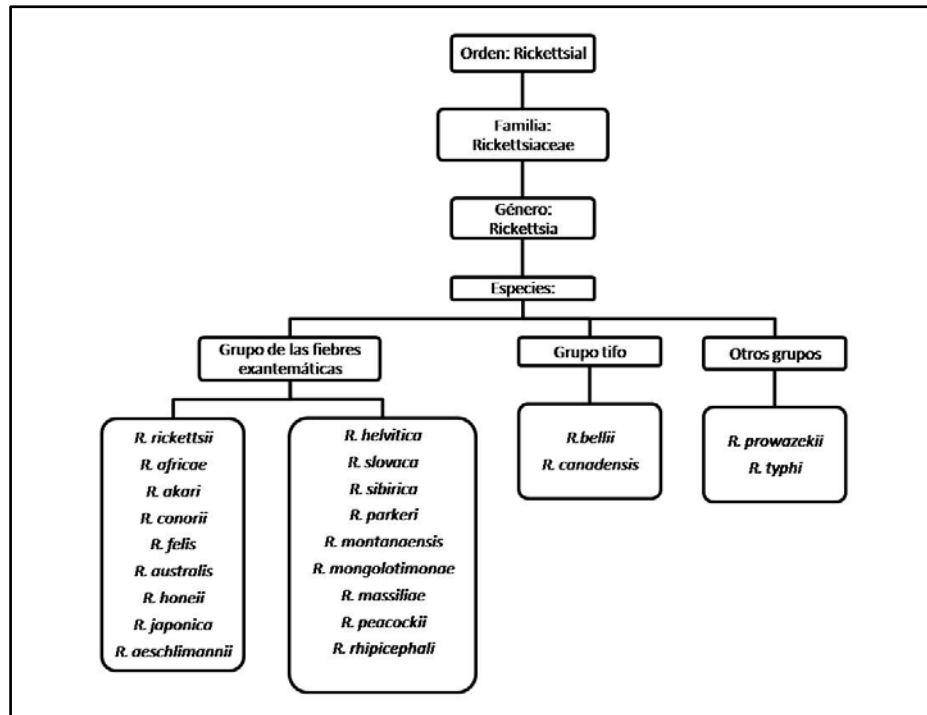


Figura 1.

Las rickettsias que son patógenos de los seres humanos se dividen en tres grandes grupos basados en las características clínicas de la enfermedad:

1. Grupo de la Fiebre Manchada
2. Grupo tifo
3. Otros grupos o de los matorrales. ²⁴

Las diferencias antigénicas entre ambos grupos radican en diferencias en sus epítopes antigénicos del lipopolisacárido inmunodominante de la pared celular y en la presencia de una proteína externa de la membrana rickettsial A (rompA) la cual se encuentra sólo en las rickettsias del Grupo de las Fiebres Manchadas. ⁸

Todas las especies se distribuyen mundialmente, y tienen como características en común las siguientes: a) necesidad de ser parásitos intracelulares obligados (crecen estrictamente en células eucarióticas), b) amplia distribución

geográfica (algunas especies se mantienen en la naturaleza y son transmitidas a hospederos vertebrados por medio de vectores artrópodos), c) corta viabilidad fuera de los reservorios y vectores que infectan, y d) dificultad para ser cultivadas en el laboratorio en medios líquidos (requieren de la utilización de células huésped vivas, como son modelos animales, huevos embrionados) o bien de cultivos celulares.

Presentan ambos genomas: ADN y ARN. Su genoma es sumamente pequeño, constando de cerca de 1 a 1.5 millones de bases y constituye aproximadamente un tercio del tamaño del ADN presente en *E. coli* y es más pequeño que el de las bacterias de vida libre.²⁰

Proteínas inmunodominantes

Tradicionalmente, la caracterización y clasificación de las especies rickettsiales se ha basado en la tipificación de proteínas antigénicas de superficie celular y las lipoproteínas de la pared celular. Algunas publicaciones han indicado que las bacterias del género *Rickettsia*, contienen polipéptidos inmunodominantes que pueden ser tanto antigénicamente idénticos como diferentes entre especies. Tanto las especies del grupo de las fiebres manchadas como las del grupo tifo son genéticamente similares. En los ensayos por Western blot ha sido difícil definir qué bandas representan los antígenos de especie específicos debido a la reactividad cruzada existente entre los polipéptidos del grupo de las fiebres manchadas. Este género contiene dos proteínas de membrana: las proteínas rickettsiales externas de membrana A y B (rOmpA y rOmpB). La proteína rOmpA, se encuentra en el Grupo de las Fiebres Manchadas y tiene un tamaño molecular de 170 a 198 kDa. La proteína rOmpB, tiene un peso molecular de 135 kDa, está asociada a una

lipoproteína de 17 kDa y forma parte de la membrana externa de ambos grupos: Grupo de la Fiebre Manchada y Grupo Tifo.²

El análisis de la secuencia nucleotídica del gen *rOmpA* sugiere que es una proteína transmembranal, que consiste de varias regiones hidrofílicas que son externas a la bacteria. Esto es de utilidad al momento de detectar la especie por medio de inmunofluorescencia indirecta ya que sólo se encuentra en el Grupo de las Fiebres Manchadas como se comentó anteriormente. Por otra parte, la proteína *rOmpB* es un componente de la capa superficial de la membrana, de menor tamaño respecto a *rOmpA*. También es conocida como proteína antigénica de superficie (SPA) y es utilizada para el diagnóstico serológico y por PCR. También se utiliza para la caracterización de especie, porque contiene dominios que son responsables para las reacciones serológicas que distinguen a *R. typhi* y *R. prowazekii*.

Los esfuerzos para la generación de vacunas se han enfocado en fragmentos representativos de los genes *rOmpA* y *rOmpB* como vacunas de ADN. Una opción sería la identificación de secuencias antigénicas en la proteína *rOmpA*, comunes en todas las especies del grupo de las Fiebres Manchadas para la generación de una vacuna monovalente o la producción de una vacuna polivalente que contenga los principales epítopes especie específicos de esta proteína tan importante para la supervivencia de la bacteria.²

Además de los genes *rOmpA* y *rOmpB*, el grupo de genes *Sca4* también se ha reconocido recientemente como inductores de respuesta inmune en pacientes infectados. El análisis de 9 genomas de especies de *Rickettsia* demuestra que la diversidad de genes *Sca* es mucho más grande. Con 16 distintas proteínas, representan la familia más grande de proteínas asociadas a membrana en el género

Rickettsia. Se cree que su función es similar a las otras proteínas ejerciendo como adhesinas y facilitando la entrada de *Rickettsia* dentro de la célula hospedera. También se cree que los genes *Sca4* favorecen la selección positiva dentro del género produciendo la permanencia de proteínas inmunopatogénicas que favorecen su supervivencia dentro del hospedero.²⁵

Patogenicidad

Las *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchadas son inicialmente inoculadas por la saliva infectada del artrópodo, en pequeños cúmulos de sangre en la piel generados durante la picadura cuando éste se alimenta. El destino y la severidad de la infección bien pudiera decirse de manera temprana en este punto, dependiendo del camino que ésta siga. Los fluidos en la piel que contienen *Rickettsia* pueden drenar tanto hacia los capilares como los linfáticos del tejido celular subcutáneo. Si toma el primer camino, hacia los capilares, esto produce una rápida diseminación sistémica al endotelio vascular; mientras que si infecta el tejido linfático, pudiera producir infección de células dendríticas, con presentación eficiente de antígenos en los ganglios linfáticos y una temprana contención de la infección mediante respuesta inmune adaptativa. Ante cualquiera de los dos escenarios, hay una parte del endotelio vascular sistémico que induce activación de la respuesta inmune innata.²⁶

Rickettsia rickettsii activan calicreína y sistemas de kinina, con lo que causa coagulación local. El INF- γ y FNT- α activan linfocitos T y células naturales asesinas, como mediadores de la respuesta a las rickettsias. El incremento de la permeabilidad vascular se manifiesta como exantema hemorrágico, perturbación respiratoria

hipokalemia, 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*.³

Las células blanco de *Rickettsia* lo constituyen el endotelio: la capa de células planas que recubre toda la vasculatura. Éste se considera como un órgano con múltiples funciones de regulación en angiogénesis, hemostasis, permeabilidad, intercambio de líquidos y electrolitos, tono vascular, inmunidad e inflamación. Es por ello que la infección por *Rickettsia* afecta todas estas funciones. Todo esto produce como resultado un incremento en la permeabilidad vascular con desprendimiento y denudación del tejido, con la subsecuente producción de prostaglandinas vasoactivas, incremento en la producción de Ciclooxygenasa 2, óxido nítrico, quimiotáxis de células inflamatorias y sus mediadores. Se dice que todas estas acciones producen daño en las cadenas de actina que mantienen las uniones intercelulares en el endotelio, aumentando aún más el daño. Se sabe que *R. rickettsii* induce aumento de la permeabilidad en endotelio cerebral inclusive pocas después del inicio de la infección, lo cual es favorecido por TNF- α , y IL-1 β .

El denudamiento del endotelio vascular también puede ser producido por daño directo a las células del huésped por *Rickettsia*, con la activación de fosfolipasa A2 así como fosfolipasa D. Además, las rickettsias del grupo FMMR, para poder salir de la célula, inician una polimerización direccional de actina produciendo daño y ruptura celular.

También es probable que el estrés oxidativo contribuye al daño endotelial a través de la peroxidación lipídica. Las células endoteliales responden a la infección por *Rickettsia* con la activación de mecanismos protectores que incluyen

hemooxigenasa 1, y la subsecuente activación de algunos procesos vasculares que incluyen mecanismos antioxidantes.

Las células endoteliales, infectadas por *Rickettsia*, adquieren un fenotipo procoagulante. Experimentos con cultivos de células humanas endoteliales, muestran las células infectadas inducen la expresión de factor tisular, factor activador de plaquetas, trombomodulina, secreción de inhibidor de activador de plasminógeno, y factor de von Willebrand. La coagulación intravascular diseminada ocurre únicamente en los casos fatales, y no es común como al inicio de la enfermedad.²⁷

El tropismo por el endotelio microvascular, es una característica única y pobremente entendida de la infección en humanos por *Rickettsia rickettsii*. Los hallazgos de laboratorio, sugieren que existe una gran modulación en los mecanismos de defensa y patrones de señalización de la célula huésped que incluyen: activación del factor nuclear de transcripción (NF- κ B), activación de una familia de proteínas cinasas mitógeno activadoras (MAP) y la inducción de expresión de antioxidantes y enzimas protectoras como Hemooxigenasa (HO-1) y ciclooxigenasa (COX-2).

La infección de *R. rickettsii* en cultivo de células humanas de cordón, induce la expresión de hemooxigenasa 1 (HO-1), la cual tiene un papel primordial en la regulación de las funciones del endotelio vascular, control de la actividad del sistema de ciclooxigenasa, el cual a su vez, es responsable de la generación de numerosas sustancias vasoactivas como las prostaglandinas. La ciclooxigenasa COX-2, es extremadamente sensible al efecto de agentes patógenos como bacterias y virus en células huésped. Al ocurrir infección por *R. rickettsii* en células humanas de cordón, 3

a 21 horas después, hay expresión de COX-2, seguida de un patrón bifásico en la expresión de RNA mensajero.²⁸

Como consecuencia de la activación endotelial por citocinas como son INF- γ y TNF- α probablemente producidas por linfocitos NK, después de la activación del tejido endotelial infectado, éste adquiere la habilidad de matar a *Rickettsia* mediante la producción de óxido nítrico y peróxido de hidrógeno. Es interesante hacer notar que doxiciclina, la primera, línea de tratamiento para rickettsiosis, como efecto agregado inhibe la producción de óxido nítrico.²⁷

Durante la compleja interacción entre un agente infeccioso y el organismo hospedero, la inducción o prevención de apoptosis, puede ser un determinante crítico en los resultados de la infección. *Rickettsia rickettsii* puede inhibir la inducción de apoptosis en célula hospedera mediante la activación del factor de transcripción *NF- κ B*. Por lo cual, *R. rickettsii* puede modular la apoptosis en la célula hospedera en su propio beneficio y al mismo tiempo favorecer su permanencia en el sitio de infección.²⁹

Factores de riesgo

La edad es el factor de riesgo del hospedero más consistente para la severidad de las infecciones rickettsiales. En la era pre antibiótica, la tasa de letalidad para FMMR era de 7.6% para pacientes menores de 16 años, comparado con 25% para pacientes de 16 años o mayores. En la actualidad la tasa de letalidad continua siendo substancialmente más alta en personas mayores incrementándose por cada década más de vida. Por otro lado se han documentado tasas más altas de mortalidad para hombres que en mujeres debido a Fiebre Manchada de las

Montañas Rocallosas, así como en tífus exantemático. Esto ha sido empatado por diversos estudios en la actualidad. Las bases para esta diferencia en susceptibilidad y resistencia es esta ahora desconocida.

La presencia de ciertas enfermedades de base en el huésped y la presencia de estrés oxidativo, parecen influir también en la severidad de la enfermedad. Pacientes con Diabetes mellitus tienen un riesgo incrementado de progresión fatal. Así mismo, descripciones anecdóticas sugieren que el abuso de alcohol y la enfermedad cardiovascular pueden ser factores de riesgo que determinan la severidad de la enfermedad. Otros estudios, comentan que el tratamiento con sulfonamidas incrementan la severidad de la enfermedad rickettsial por incremento del estrés oxidativo.

La deficiencia de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa está asociada con la ocurrencia de FMMR fulminante en masculinos afroamericanos. Esta enzima es un componente de los mecanismos protectores antioxidantes y su deficiencia pudiera resultar en un incremento del daño secundario por estrés oxidativo. Frecuentemente se encuentran reacciones de hemólisis severas con las repercusiones sistémicas consiguientes.¹⁴

Existen reportes de personas que desarrollaron casos clínicos de rickettsiosis durante actividades de cacería por contacto con zarigüeyas, ardillas voladoras, tlacuaches y venados de cola blanca parasitados con garrapatas. Por otro lado, se observa que los viajes a regiones africanas, son factor de riesgo para este tipo de infecciones. En tales casos, las personas rara vez recuerdan haber sentido picaduras o prurito y el evento del contacto con el vector pasa inadvertido. 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. En el estado de Sonora, el vector implicado es la especie de garrapata llamada *Rhipicephalus sanguineus*, común en los perros. Por lo cual la exposición del niños a perros parasitados, representa un factor de riesgo importante para la picadura y desarrollo de infección por *Rickettsia rickettsii*.^{3, 19}

Se ha demostrado que cepas de *R. rickettsii* en modelos animales varían dramáticamente su virulencia y severidad de la enfermedad en el humano. Un análisis filogenético de un número limitado de *R. rickettsii*, mostró que existen múltiples genotipos en sólo el Este de Estados Unidos de América, aunque no es sabido como estas cepas genéticamente distintas se han distribuido.²¹

Transmisión

Básicamente, la ecología de los vectores artrópodos es el factor determinante en la prevalencia de la enfermedad por rickettsias. El patrón de la epidemia del tífus en tiempos de guerra, u otros conflictos sociales, refleja la biología del vector, es este caso el piojo. Otros patógenos rickettsiales como la garrapata en las Fiebres Manchadas, causan infecciones esporádicas y frecuentemente estacionales en humanos de todo el mundo (10). La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas tiene una clara distribución en primavera y verano, su mayor frecuencia se observa en áreas rurales o suburbanas, donde los perros pueden ser portadores de garrapatas infectadas por *R. rickettsii* y entrar en contacto con la población preferentemente menor de 15 años.⁹

Todas las infecciones rickettsiales, se clasifican como zoonosis, la cual es una enfermedad de los animales que puede ser transmitida a los humanos. Muchas

enfermedades zoonóticas requieren de un vector para ser transmitidas del portador principal al humano. En el caso de la FMMR, las garrapatas son las portadoras naturales, que sirven como vectores y depósitos de las rickettsias, estos insectos transmiten el organismo a los vertebrados a través de su mordedura.

Rhipicephalus sanguineus, también denominada, la garrapata café del perro, es la responsable de la transmisión de la FMMR en Sonora. Es una de las garrapatas más distribuidas en el mundo, se cree que es nativa de África, pero se ha encontrado a través del trópico y en áreas templadas del mundo, originado por la migración del hombre y sus perros. En México, prácticamente se encuentra distribuida en todo el territorio.

Esta garrapata es encontrada en huéspedes a lo largo de todo el año en zonas tropicales y subtropicales, zonas climáticas que abarcan gran parte del país. En áreas templadas, donde ocurren cambios climáticos, las garrapatas son encontradas en el huésped desde el inicio de la primavera hasta el otoño. Hay pocas garrapatas durante el invierno. Las etapas inmaduras en la naturaleza se alimentan de los mamíferos pequeños. Sin embargo, en las situaciones urbanas en todo el mundo, los perros son virtualmente los únicos huéspedes en las etapas inmaduras y adultas.

Las garrapatas tiene cuatro etapas en su ciclo vital: huevo, larva, ninfa y adulto. Una hembra puede transmitir el microorganismo a sus huevecillos por un mecanismo llamado transovárico. Los machos pueden transferir la enfermedad con los fluidos corporales o los espermatozoides durante el periodo de reproducción. Una vez infectada la garrapata, puede llevar el patógeno durante toda su vida. Así, la *Rickettsia* se transmite a través de la saliva mientras la garrapata se alimenta. ¹⁷

La mayoría de los pacientes no reconocen un antecedente de picadura de garrapata, ya que la localización de ésta suele ser oscura; la picadura es típicamente indolora, y suele ocurrir por las formas jóvenes o ninfas, las cuales suelen tener el tamaño de la cabeza de un alfiler. Sin embargo una detallada historia clínica, puede revelar exposición por actividades de riesgo, como pesca, caza, ganadería, paseo de perros, jardinería, entre otras.³⁰

Características clínicas

En Sonora como en otros lugares, las rickettsiosis raramente son consideradas al evaluar pacientes con enfermedad febril indiferenciada. Esta situación puede ser atribuida, en parte, al desconocimiento de la enfermedad, su escasa frecuencia, y a últimas fechas, a la preocupación de los servicios médicos por la problemática epidémica que representa el dengue. La FMMR puede ser considerada como un diagnóstico en cualquier individuo que durante primavera y verano ha estado en áreas endémicas, con el desarrollo de fiebre intensa y el antecedente de exposición a garrapatas.^{11,31}

Al inicio de la enfermedad, sus manifestaciones son poco específicas. Su período de incubación es de 7 días, pero puede oscilar entre 2 y 14 días. Son frecuentes el malestar, la fiebre, las cefaleas y las mialgias. Durante los días siguientes las manifestaciones reflejan la afección sistémica: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fotofobia y tos.

En un estudio retrospectivo en el cual se estudiaron a 92 pacientes pediátricos con diagnóstico de FMMR, el 89% inició con fiebre y exantema. En el 60% de estos el exantema abarcaba palmas y plantas. En el 67% se asoció náuseas o vómitos, y

en un 52% la presencia de cefalea. En el 49% de ellos se asoció la picadura de garrapata, ocurriendo la aparición de los síntomas en un promedio de 4 días posteriores.⁶

El exantema no suele aparecer hasta el cuarto día; macular al inicio, evoluciona luego a papular y petequial. Cuando el exantema se presenta, se caracteriza por iniciar en muñecas y tobillos, y esparcirse posteriormente en forma centrípeta hasta comprometer el tronco. No es raro que el exantema, involucre las palmas de las manos y las plantas de los pies, y de hecho, éste es un signo muy sugestivo.^{32, 33}

En algunos casos severos, el exantema puede llegar a ser hemorrágico, llegando incluso a producir necrosis y gangrena en zonas digitales. La naturaleza purpúrica del exantema que se presenta en algunos pacientes con FMMR que además pueden desarrollar meningitis, puede ocasionar dificultad para diferenciarlo de una meningococemia. El 10% de los pacientes no presentan exantema. La ausencia de exantema en la etapa temprana o tardía de la enfermedad, en ocasiones no previene a los médicos, por lo cual no se sospecha de la enfermedad y se retrasa el inicio del tratamiento. Sin embargo cuando se tienen algunos datos epidemiológicos sugestivos, tales como historia de una picadura reciente por garrapata, datos clínicos, como trombocitopenia o estado mental alterado, se justifica el diagnóstico.^{34, 12}

La necrosis cutánea incluyendo gangrena, según literatura norteamericana se presenta sólo en un 4% de los casos, sin embargo, por razones aún desconocidas, probablemente inherentes al huésped y a la variabilidad genética del agente, en

Latinoamérica las manifestaciones hemorrágicas con necrosis cutánea severa son más vistos que en otras regiones del mundo.³⁵

En el 25% de los casos aparecen conjuntivitis, insuficiencia respiratoria grave, ictericia y afección del sistema nervioso central, siendo ésta última el principal factor de morbilidad. La muerte en pacientes no tratados suele ocurrir en la segunda semana, aunque existen casos fulminantes más tempranamente. Las lesiones vasculíticas pueden afectar a casi todos los órganos: piel, pulmón, hígado, riñón, miocardio, meninges y encéfalo.³²

Un síntoma común a todas las rickettsiosis es la cefalea intensa que aparece junto con la fiebre. Es frecuente también cierto grado de confusión asociado, irritabilidad, insomnio, fotofobia que no necesariamente significa compromiso del sistema nervioso central y pueden atribuirse al estado tóxico por la fiebre. Cuando realmente hay compromiso del sistema nervioso central aparecen encefalitis, meningitis, neuritis y mielitis. A consecuencia de la vasculitis pueden originarse infartos y hemorragias intracraneales a cualquier nivel (éstas últimas también en ocasiones por la aparición de trombocitopenia). A nivel del sistema nervioso periférico pueden producirse neuropatías motoras y sensitivas y miositis con elevación de las cifras de CPK. A nivel ocular, se han descrito uveítis, retinitis y neuritis ópticas. También se han descrito asociadas, Síndrome de Guillain Barré, y Miller Fisher.

Dentro de las Fiebres Manchadas, la FMMR causada por *R. rickettsii*, es la considerada con más grave y con mayor porcentaje de afectación neurológica (hasta un 25%) de los casos de encefalitis. Los niños se pueden presentar con varios grados de deterioro de la conciencia, delirio y convulsiones. Las secuelas

neurológicas han sido bien reportadas. Casi todos los pacientes presentan hallazgos en líquido cefalorraquídeo concordantes a meningoencefalitis^{13, 36}

Las alteraciones en la fisiología normal del organismo sobrevienen a causa del daño multifocal a la microcirculación ocasionado por *R. rickettsii* y posiblemente por el efecto sistémico de las citocinas. El incremento en la permeabilidad vascular conduce al edema, hipovolemia e hipotensión. En casos severos el choque hipotensivo produce isquemia. En etapas tempranas de la hipovolemia, la perfusión cerebral es mantenida, mediante la disminución de perfusión en otros órganos. La disminución en la perfusión renal, produce una baja en la tasa de filtración glomerular, oliguria e incremento de uratos en sangre. Esta azoemia prerrenal puede ser corregida mediante la administración de líquidos que restituyan el volumen sanguíneo y la hipoperfusión renal. Sin tratamiento para la enfermedad subyacente, el daño al endotelio microvascular continúa. Sí la condición del paciente progresa al desarrollo de choque hipotensivo, isquemia renal severa puede causar necrosis tubular aguda y falla renal aguda con anuria.

Otra consecuencia de la hipovolemia es la hiponatremia. La respuesta de la hipófisis anterior a la disminución del volumen intravascular, es la secreción de hormona antidiurética (ADH), la cual produce incremento en la reabsorción renal de agua. Esta reabsorción de agua diluye la concentración de sodio intravascular a menos de 132mEq/l en más de la mitad de los pacientes con Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas. Esta secuencia de eventos es producto de una secreción apropiada de ADH y no un síndrome con secreción inapropiada de la misma.

La composición del líquido de edema en la enfermedades rickettsiales no ha sido bien determinado, pero el desarrollo de hipoalbuminemia en 12 a 30% de los

paciente con FMRR, sugiere que la disminución de proteínas plasmáticas e iones, tales como albúmina y sodio, son debidas al escape de la microcirculación dañada hacia los tejidos.¹⁴

Las formas severas y fulminantes de FMRR, no son inusuales, sin embargo la mayoría de los casos fatales reportados muestran por lo menos algún dato clínico que orienta al médico en el diagnóstico. Dentro de las complicaciones encontramos en aparato respiratorio neumonía intersticial, la cual pudiera resultar directamente de la vasculitis en microcirculación pulmonar. En biopsias de tejido pulmonar de 10 pacientes con FMRR, se encontró neumonía intersticial, congestión, edema intersticial; también edema alveolar con infiltrados de fibrina, macrófagos y hemorragia focal, aumento de peso en pulmones; datos que fueron encontrados en los pulmones de 16 niños, quienes cursaron con síndrome de distress respiratorio y choque séptico por *R. rickettsii*.³⁷

La microcirculación pulmonar es frecuentemente infectada en casi todos los pacientes con rickettsiosis severas. El resultado es un edema pulmonar no cardiogénico. Hay neumonitis intersticial, edema alveolar y síndrome de distress respiratorio, las cuales son algunas de las manifestaciones más severas. A pesar de la presencia de linfocitos y macrófagos perivasculares en el intersticio de miocardio, los miocitos cardiacos aparentan ser normales, y un ecocardiograma revela función miocárdica normal. La principal manifestación fisiopatológica de *R. rickettsii* en el corazón es arritmia, la cual es observada en 7 a 16% de los paciente, probablemente secundaria a las lesiones vasculares adyacentes al sistema de conducción.¹⁴

La infección diseminada multifocal por *Rickettsia* en células endoteliales daña este tejido con las consecuencias que van, desde el deterioro de su función

anticoagulante normal, la exposición del colágeno y de la membrana basal hacia el plasma con la activación subsiguiente del Factor de Von Willebrand y plaquetas. Diversos estudios demuestran que los trombos de fibrina-plaquetas que se encuentran en las lesiones vasculares por *Rickettsia* son raros, tanto en biopsias de pacientes como en autopsias. Los tapones hemostáticos rara vez ocluyen la circulación venosa. Inclusive en las rickettsiosis fulminantes, la coagulopatía severa y la formación de trombos extensos se localiza sólo en los focos de infección severa y daño endotelial como una respuesta fisiológica.

En conclusión, los signos y síntomas más frecuentemente encontrados según un estudio retrospectivo de 92 pacientes pediátricos con diagnóstico de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas fueron fiebre, exantema, náuseas o vómitos, cefalea, mialgias, dolor abdominal, diarrea, inyección conjuntival, estado mental alterado, linfadenopatías, edema periférico, hepatomegalia, fotofobia, convulsiones, meningismo y esplenomegalia.⁶

Hallazgos de laboratorio

Una gran variedad de anormalidades de laboratorio suelen presentarse en los pacientes con FMMR. La mayoría de los pacientes presentan trombocitopenia, sin embargo el conteo puede ser normal en etapas tempranas de la enfermedad. El conteo de leucocitos puede ser bajo, normal, o alto y tiene poca utilidad diagnóstica ni bien permite excluir o sospechar la presencia de enfermedad.

Hallazgos como leucocitosis en presencia infiltrados pulmonares, son factores de riesgo independientes en rickettsiosis que señalan mayor fatalidad en la progresión de la enfermedad. Hay diversos estudios que así lo demuestran. Se han

encontrado casos de rickettsiosis severas con cuenta leucocitaria normal. Es frecuente también la presencia de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina prolongados, los cuales se asocian como factores de mal pronóstico.³⁸

Frecuentemente suele haber desequilibrio hidroelectrolítico con presencia de hiponatremia por razones antes comentadas. Si tenemos falla renal asociada encontraremos hiperkalemia.

Las alteraciones en la función hepática son comunes con la elevación de transaminasas séricas, principalmente en pacientes hospitalizados, así como ictericia con hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa.¹²

También suelen encontrarse alteraciones no tan específicas y que suelen causar confusión en el personal médico; tales como linfocitosis en líquido cefalorraquídeo, anormalidades electrocardiográficas (fibrilación auricular o cambios en segmento ST no específicos) así como insuficiencia renal. Diversos estudios muestran que la presencia de insuficiencia renal al inicio de la enfermedad se asocia con progresión fatal. La azoemia en FMMR es probable que se deba al daño glomerular y tubular secundario a la vasculitis rickettsial generalizada en la microcirculación del riñón.¹²

Un dato de laboratorio que parece importante vincular al comportamiento clínico de la enfermedad es la procalcitonina semicuantitativa (PCT-Q), la cual es un marcador de infecciones bacterianas. En un estudio de 18 casos, se observó que en aquellos pacientes en los que se comenzó el tratamiento en una fase temprana, la PCT-Q no se elevó, excepto en dos; sin embargo, en cinco de los 6 que murieron

con complicaciones graves de choque séptico y falla orgánica múltiple, la concentración de PCT-Q ($\geq 10\text{ng/mL}$) permaneció permanentemente elevada.¹⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas, casi siempre se realiza sobre las bases clínicas de los signos y síntomas, y el tratamiento nunca debe de retrasarse en espera de resultados de alguna de las pruebas diagnósticas. Sin embargo existen algunos exámenes que son importantes herramientas de apoyo y es importante mencionar.¹²

La reacción de Wheel Felix se realiza frecuente como parte de las reacciones febriles, las cuales son comúnmente utilizadas. Su significado clínico radica en que las infecciones causadas por estos microorganismos producen en otros síntomas una marcada elevación de la temperatura, tal es caso del tifo causado por el género *Rickettsia*. La infección por estos microorganismos induce una respuesta inmune de tipo humoral con la producción de anticuerpos que pueden ser detectados con el antígeno específico.

Debido a la dificultad existente para el aislamiento de las *Rickettsia sp*, el antígeno empleado para la determinación de anticuerpos es el *Proteus OX-19*, el cual presenta una reacción cruzada con las bacterias del género *Rickettsia*. La presencia de lipopolisacárido O, el cual contiene glucosamina y hexosamina fosforilada, se encuentra en los antígenos de *Proteus vulgaris OX-19* y bacterias del género *Rickettsia*, siendo este el fundamento de la reacción. Debido a que el antígeno no es sólo rickettsial, los resultados de la prueba de Wheel Felix no son

específicos y no permiten diferenciar entre una infección por *Proteus* o una por *Rickettsia*.^{39, 40}

La reacción de Wheel Felix debe utilizarse de primera intención como prueba de tamizaje. Se considera positiva a partir de títulos iguales o superiores a 1:320, en algunos casos, en donde el cuadro clínico sea característico y con antecedentes epidemiológicos se consideran como positivos los títulos a partir de 1:160. Dado que se requiere la presencia de anticuerpos contra *Rickettsia*, la toma de muestra debe ser entre 7 a 10 días después del inicio de los síntomas.⁴¹

La inmunofluorescencia indirecta se considera la prueba “gold standard” de las pruebas serológicas para el diagnóstico de FMMR. Tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad del 90%, por lo cual tiene alto valor diagnóstico. Cabe destacar que la negatividad a la prueba no descarta su diagnóstico, y de igual manera la positividad requiere que la muestra se haya tomado de 7 a 10 días posteriores de iniciados los síntomas.^{19, 42, 43}

Los anticuerpos IgM específicos se elevan al final de la primera semana de iniciados los síntomas, aunque se pueden elevar por otras infecciones bacterianas. Los anticuerpos IgG, son más precisos pero los títulos son detectables hasta 7 a 10 posteriores al inicio del cuadro clínico. Se requieren muestras pareadas para demostrar el incremento de títulos en una infección aguda y una muestra única no confirma infección aguda debido a la permanencia de anticuerpos IgG por años después de una infección primaria. Un título de 1:64 es considerado el valor mínimo para diagnóstico presuntivo de infección por *Rickettsia*. Criterios para un diagnóstico de infección reciente por *Rickettsia* son: (a) un aumento del título serológico al

cuádruple del valor obtenido con la primera muestra; (b) un título mayor o igual de 1:256 en la etapa aguda.⁴³

Otra herramienta altamente específica, es la detección de *Rickettsia* en biopsia de piel por medio de Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Esta es de utilidad siempre y cuando la muestra sea tomada antes de que se inicie la terapia antibiótica. Existe una variante de la misma, PCR “suicida”, la cual de 1.5 veces más sensitiva que la PCR regular. En un futuro cuando los genomas rickettsiales sean secuenciados, esta pudiera ser la herramienta más valiosa para la detección de *Rickettsia rickettsii*.⁴⁴

Rickettsia rickettsii puede ser visualizado mediante las tinciones Giemsa y Giménez usando microscopio de luz. Así como Machiavello, Ruíz Castañeda o la biopsia de lesión vascular con tinción por inmunofluorescencia basta. En México, para considerar como caso confirmado, basta que el paciente tenga la sintomatología compatible con FMMR y que presente el exantema característico, aunado al antecedente de mordedura o contacto con garrapatas.^{9,12}

Tratamiento

En etapas tempranas, el diagnóstico de FMMR usualmente es sospechada sobre bases únicamente clínicas. La terapia inicial de FMMR es virtualmente siempre empírica. Algunos pacientes con FMMR moderada, particularmente quienes se encuentran en etapas tempranas de la enfermedad, pueden ser tratados de terapia oral de forma ambulatoria. En general, la terapia intravenosa administrada de forma hospitalaria, se reservará para pacientes que tienen vómitos importantes o datos clínicos de enfermedad severa. Dentro de los cuales se mencionan los siguientes:

creatinina alta, transaminasas o bilirrubinas elevadas, hiponatremia, Plaquetopenia, sexo masculino y la presencia de síntomas neurológicos.

En un estudio de 103 pacientes con FMMR, se mostró que la administración del medicamento dentro de los primeros cinco días de iniciados los síntomas, es mucho más efectiva que cuando se inicia después del quinto día.¹²

Rickettsia rickettsii es altamente susceptible a tetraciclinas orales, usualmente doxiciclina. En adultos se recomienda 100 mg cada 12 horas por 5 a 10 días. En niños menores de 45 kilogramos se utilizan 4mg/kg de peso dividido en dos dosis por día. Se dice que el cloranfenicol es el único tratamiento alternativo, aunque es menos efectivo que doxiciclina.^{35,}

OBJETIVO

General

- Caracterizar clínicamente e identificar la morbilidad por Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora del periodo de Enero del 2003 a Diciembre del 2009.

Particular

- Conocer las características epidemiológicas básicas, describiendo su letalidad.
- Identificar el porcentaje de pacientes, tanto los que sobrevivieron como los que murieron, en los cuales se presentaron signos, síntomas y parámetros de laboratorio que se alteran de manera característica en la enfermedad.
- Identificar cuáles son las herramientas diagnósticas de mayor utilidad en nuestro medio para la identificación de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas.

HIPÓTESIS

- La letalidad de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas ha aumentado en los pacientes pediátricos en el Estado de Sonora.

JUSTIFICACIÓN

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas, es una enfermedad febril exantemática que tiende a dar una sintomatología variada, sistémica y grave. El conocimiento de su evolución natural y sintomatología clínica, de forma clara y concisa, es vital para lograr un diagnóstico oportuno, puesto que como se comentó previamente, el inicio temprano de tratamiento mejora la sobrevida. Esto aún es más significativo en los niños, en quienes la habilidad y conocimiento clínico se considera una prioridad para la detección oportuna.

Así mismo, la infección por *Rickettsia rickettsii*, ha mostrado un incremento importante en los últimos años, principalmente en el Estado de Sonora y Arizona, donde cabe destacar que no sólo la morbilidad es afectada, también la mortalidad lo es, y es el grupo de niños y adolescentes quienes presentan las tasas más altas de letalidad.

Conocer las herramientas diagnósticas más importantes es de gran trascendencia, haciendo énfasis en que no sólo la inmunofluorescencia indirecta o el diagnóstico histopatológico son las herramientas básicas, ya que con sintomatología característica (fiebre, cefalea, exantema) y el antecedente de contacto con garrapata, se justifica el diagnóstico y el inicio temprano de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

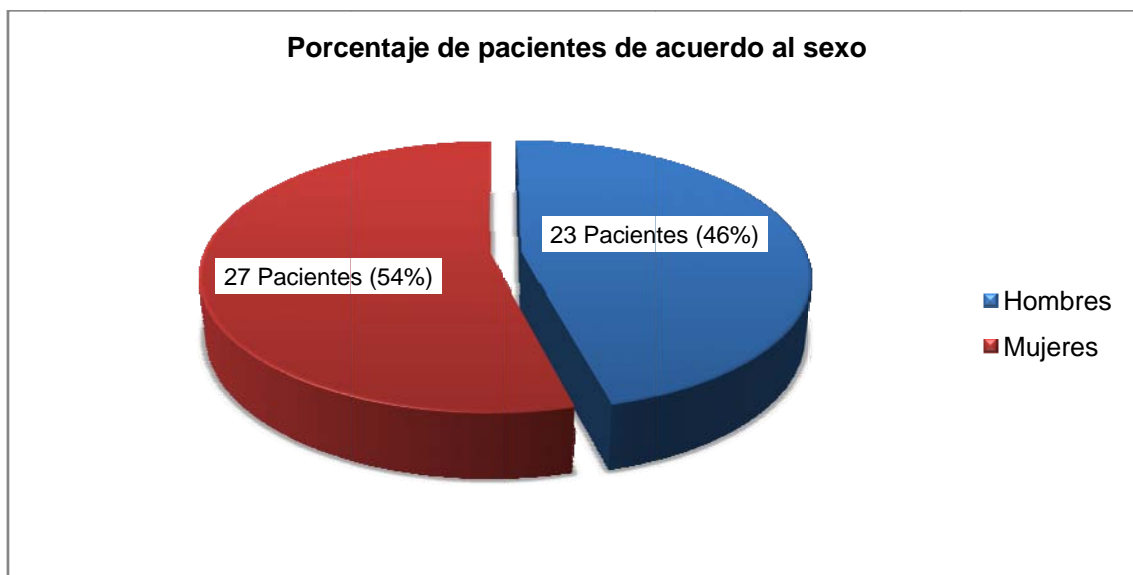
Se realizó un estudio retrospectivo y observacional, en el periodo comprendido de de Enero del 2003 a Diciembre del 2009 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Se incluyeron pacientes de 1 mes a 18 años y con diagnóstico confirmado por Epidemiología de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas. Dicha confirmación fue realizada por asociación epidemiológica, mediante características clínicas, de laboratorio y antecedente de mordedura de garrapata, o bien, por inmunofluorescencia indirecta realizada por el Laboratorio Estatal o por demostración por tinción en biopsia realizada por el servicio de patología.

Se estudiaron un total de 50 pacientes los cuales cumplían los criterios diagnósticos. Se describieron de forma cualitativa la presencia o no de ciertos síntomas, signos y la ocurrencia de parámetros de laboratorio que se consideran importantes para la correlación diagnóstica. De ellos 38 pacientes sobrevivieron y 12 fallecieron. Se estableció la frecuencia de estas variables dividiéndolas en estos dos grupos, con objetivo de hacer notar cuáles son los síntomas de mayor ocurrencia para cada grupo.

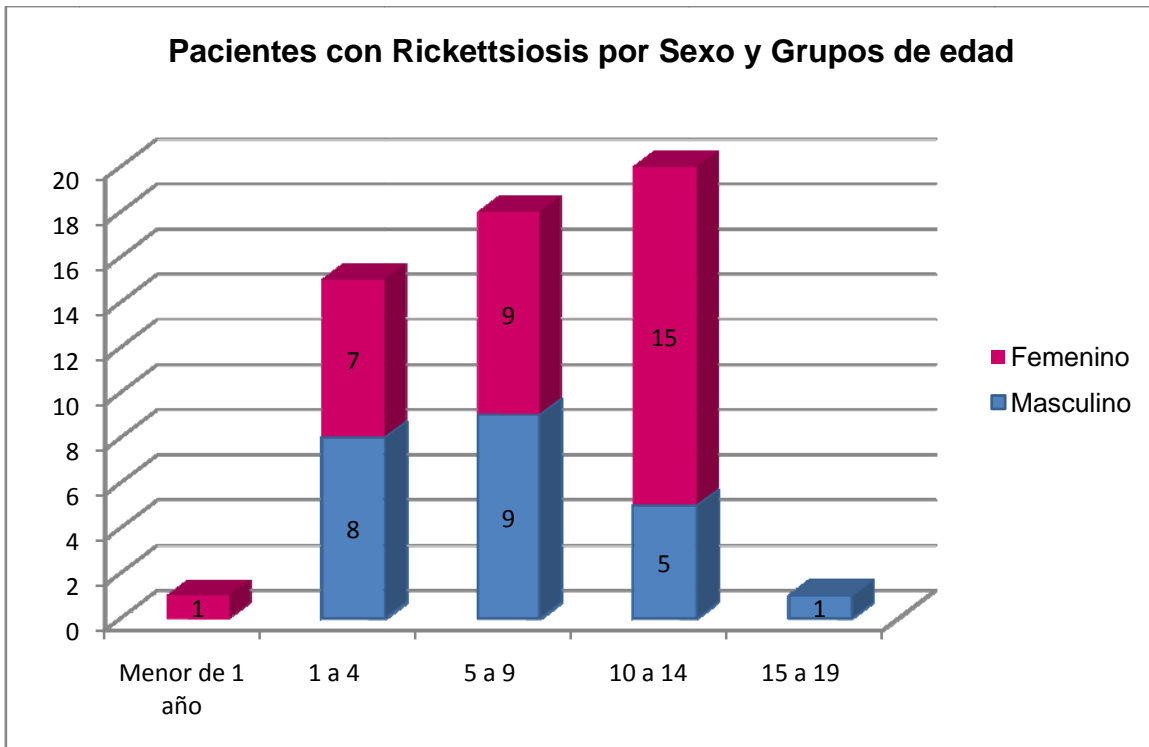
RESULTADOS

De los 50 expedientes revisados, encontramos 27 pacientes de sexo femenino y 23 pacientes de sexo masculino. Por lo cual no encontramos predominio significativo de sexo.



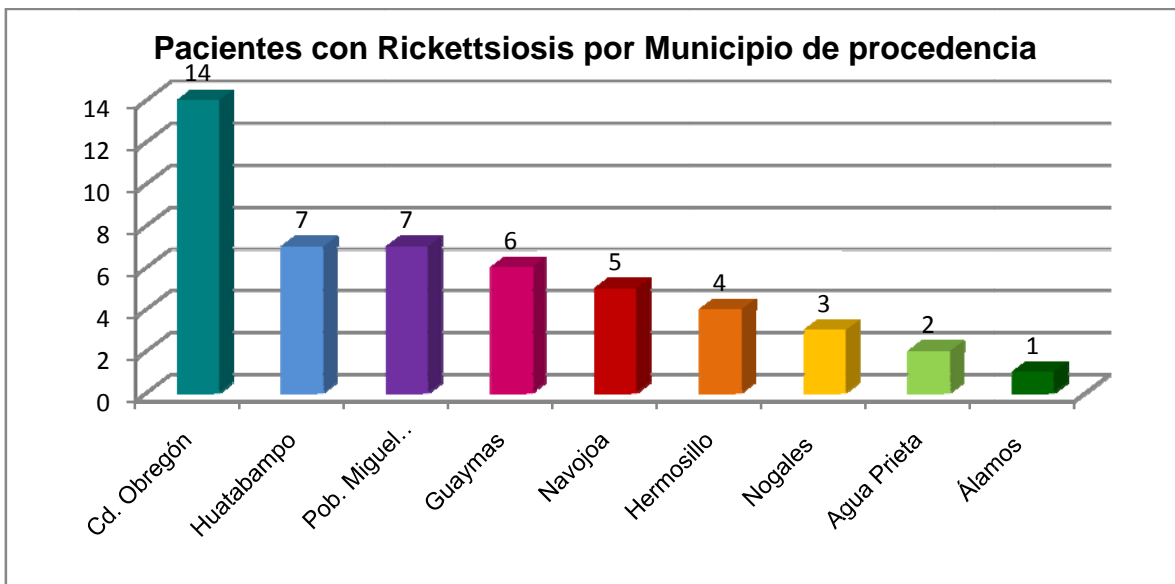
Gráfica 1. Número de pacientes con diagnóstico de Rickettsiosis, femeninos y masculinos

De acuerdo a la presencia de enfermedad por grupos de edad, en el grupo de menores de 1 año, sólo se encontró un paciente de sexo femenino de 9 meses de edad; del grupo de 1 a 4 años se encontraron 15 pacientes, sin predominio de sexo (7 pacientes sexo femenino y 8 pacientes sexo masculino); del grupo de 5 a 9 años fueron 18 pacientes, también sin predominio de sexo (9 pacientes sexo masculino y 9 pacientes sexo femenino); sin embargo para el grupo de 10 a 14 años, el sexo femenino mostró el doble del número de casos respecto al sexo masculino (con 10 pacientes afectadas y 5 pacientes del sexo masculino). En mayores de 15 años, sólo se encontró un paciente para el sexo masculino.



Gráfica 2. Pacientes por sexo y grupos de edad

El lugar de procedencia de los pacientes incluyó varios municipios de todo el Estado de Sonora, a diferencia de años anteriores en los cuales casi todos los pacientes provenían del Sur de la Entidad.



Gráfica 3.-Pacientes con Rickettsiosis por Municipio de procedencia

Siendo la ciudad con mayor porcentaje de pacientes, Cd. Obregón con un 28% del total (14 pacientes), Huatabampo y Poblado Miguel Alemán con 14% cada uno (7 pacientes respectivamente); Guaymas con un 12% (6 pacientes), Navjoa con 10% (5 pacientes), Hermosillo con 8% (4 pacientes), Nogales con 6% (3 pacientes), Agua Prieta con 4% (2 pacientes) y Álamos con 2% (1 paciente).

Uno de los antecedentes epidemiológicos de importancia es la presencia de contacto con garrapatas previo al inicio de la enfermedad. En algunos casos no se encontró dicha información en el expediente por lo cual aparece un menor número de pacientes. A continuación se muestran los resultados:

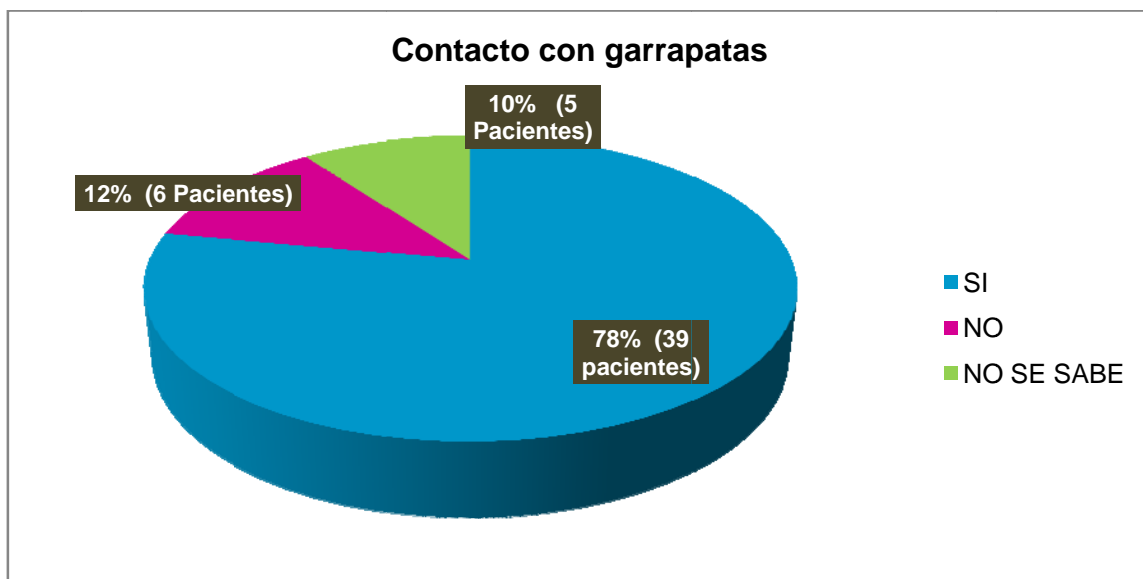


Gráfico 4.-Pacientes con Rickettsiosis que tuvieron contacto previo con garrapatas

Por otra parte, en 30 pacientes de los 50 estudiados, fue posible realizar la prueba de inmunofluorescencia indirecta, resultando positiva en 22 de ellos, negativa en 8. Esto tiene relación con el tiempo en el cual se tomó la muestra.

Resultados por Inmunofluorescencia indirecta		
	No. de pacientes	Porcentaje
Positiva	22	73.3%
Negativa	8	26.6%
Total	30	100%

Tabla 1. Resultados por inmunofluorescencia indirecta en 30 pacientes con Rickettsiosis

En los 50 pacientes con Rickettsiosis, se solicitó reacción de Wheel Felix dentro de las reacciones febriles, resultado positiva en 60% de ellos y negativa en el 40% restante. Cabe destacar que al requerir la presencia de anticuerpos para dar un resultado positivo también se requiere un tiempo prudente para que haya positividad.

Resultados por Reacción de Wheel Felix		
	No. de pacientes	Porcentaje
Positiva	30	60%
Negativa	20	40%
Total	50	100%

Tabla 2. Resultados por reacción de Wheel Felix en 50 pacientes con Rickettsiosis

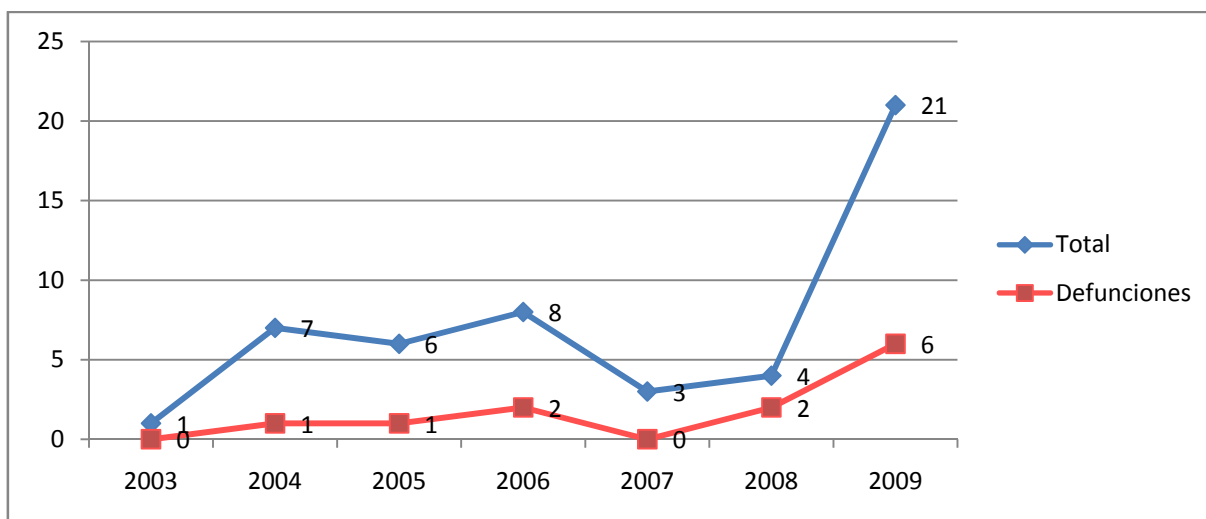
Cómo se comentó anteriormente, de los 50 pacientes estudiados con Rickettsiosis, a 30 de ellos se les realizó diagnóstico por inmunofluorescencia indirecta; con estos resultados se hizo una tabla relacionando positividad o negatividad con datos clínicos y de laboratorio característicos de Rickettsiosis (definida por fiebre, exantema, plaquetopenia y antecedente de contacto con garrapata).

Sensibilidad de la inmunofluorescencia indirecta para diagnóstico de Rickettsiosis		
	Vivieron	Murieron
Cuadro clínico positivo	21	9
Inmunofluorescencia positiva	18	4
Inmunofluorescencia negativa	3	5
Sensibilidad de la inmunofluorescencia	75%	44%

Tabla 6. Sensibilidad de la inmunofluorescencia indirecta en Rickettsiosis

Número de casos por año

De acuerdo a la revisión de expedientes, se muestran a continuación el número de casos presentados del 2003 hasta el 2009, de ellos cuantos fallecieron.



Gráfica 5.-Número de casos presentados del 2003 al 2009 y defunciones

Año	Total de casos	Sobrevivieron	Letalidad
2003	1	1 (100%)	0
2004	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)
2005	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)
2006	8	6 (75%)	2 (25%)
2007	3	3 (100%)	0
2008	4	2 (50%)	2 (50%)
2009	21	15 (71.4%)	6 (28.6%)

Tabla 3.-Total de casos de Rickettsiosis en HIES del año 2003 al 2009.

En cuanto a la sintomatología más frecuente, el 100% de los pacientes presentaron fiebre, 92% presentaron exantema e igualmente 92% presentaron cefalea y/o mioartralgias. A continuación se muestran los porcentajes de los síntomas más frecuentes de acuerdo a si el paciente sobrevivió o falleció.

Síntoma	Sobrevivieron (n=38)		Falleció (n=12)	
	Número	%	Número	%
Fiebre	38	100	12	100
Cefalea/mioartralgias	35	92	10	83
Exantema	35	92	12	100
Vasculitis	29	76	12	100
Dolor abdominal	25	65	10	83
Edema	22	57	8	66
Choque séptico	22	57	12	100
Ictericia	20	52	12	100
Encefalitis	16	42	12	100
Ventilación mecánica	16	42	10	83
Neumonitis	11	28	9	75
CID	8	21	10	83
Necrosis distal	7	18	4	48
Falla orgánica múltiple	6	15	11	91
Daño cerebral	3	7	8	66

Tabla 4.-Datos clínicos más importantes encontrados en pacientes con Rickettsiosis

En cuanto a hallazgos de laboratorio, presentamos el número de pacientes que presentaban dicha característica, y de éstos el porcentaje en relación al número de pacientes de cada grupo que sobrevivieron y a los que los que murieron.

Hallazgo de laboratorio	Sobrevivieron (n=38)		Falleció (n=12)	
	Número	%	Número	%
Leucocitosis	19	50	10	83
Trombocitopenia	32	84	12	100
Tp y Ttp alargados	23	60	11	91
Hiponatremia	25	65	10	83
TGO y TGP elevadas	25	65	12	100
Leucopenia	7	18	0	0

Tabla 5.-Datos de laboratorio más frecuentes encontrados en pacientes con Rickettsiosis

Debido a que la toma de procalcitonina, como reactante de fase aguda e indicador de infección bacteriana, anteriormente no se encontraba disponible en nuestro hospital, esta prueba se solicitaba en laboratorios privados, y por lo cual, en un inicio, no todos los pacientes con Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas, contaban con la misma. Actualmente desde el 2007, contamos con procesamiento de procalcitonina. A continuación se muestra una tabla con los pacientes en los cuales

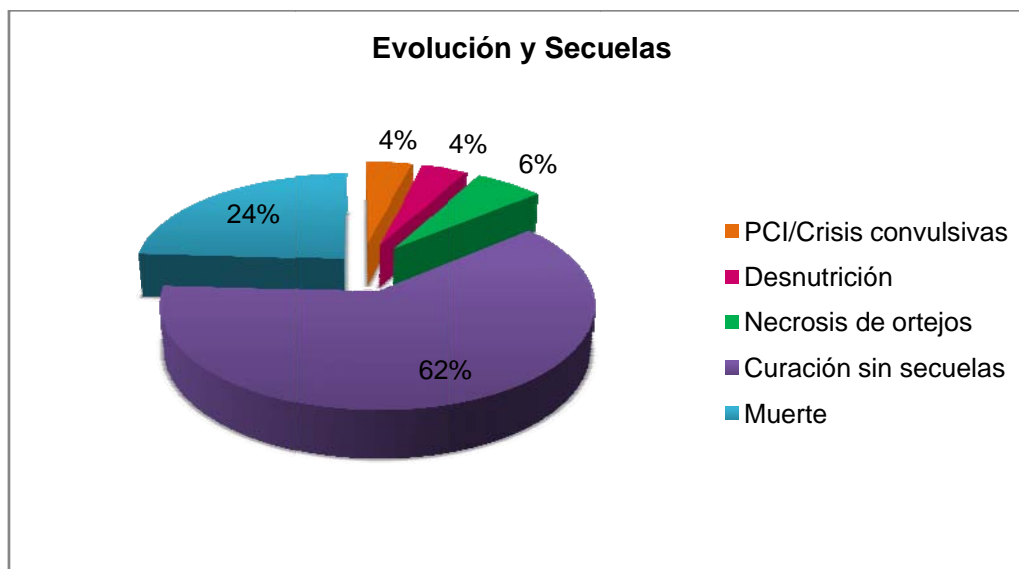
se tomó la prueba, el porcentaje de positividad y negatividad, dependiendo si el paciente sobrevivió o murió.

Total de muestras de procalcitonina 38	Grupo que sobrevivió		Grupo que murió	
	27	Porcentaje	11	Porcentaje
Positividad a PCT	23	85%	11	100%
Negatividad a PCT	4	15%	0	0

Tabla 6.-Número de pacientes con positividad a procalcitonina

Los valores de positividad de procalcitonina oscilaron desde 0.55 a 126, la mediana encontrada fue de 9.35.

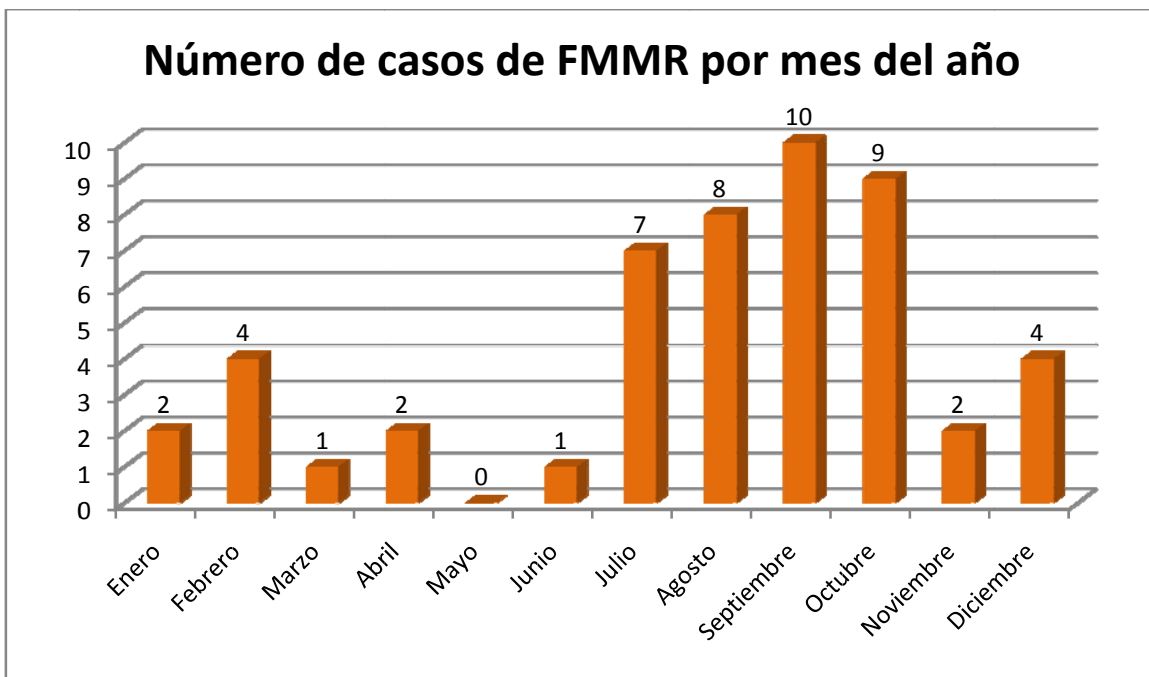
Del la muestra de 50 pacientes, un total de 12 pacientes fallecieron, constituyendo un porcentaje de 24%; 31 pacientes curaron sin eventualidades (62%), 7 pacientes sobrevivieron a la enfermedad pero 4% con parálisis cerebral infantil y/o crisis convulsivas, otro 4% con desnutrición y un 6% tuvo necrosis de dedos con pérdida de 1 o más dedos en manos o pies.



Gráfica 6.-Número y porcentaje de pacientes de acuerdo a presencia de secuelas, curación y muerte

La mayoría de estos pacientes siguieron acudiendo a HIES a consultas de control en infectología principalmente los pacientes que curaron sin secuelas. Los pacientes que presentaron crisis convulsivas y desnutrición, acudieron a neurología y nutrición. Los pacientes que presentaron necrosis de orfejos, además de acudir regularmente a cirugía plástica, se realizó seguimiento por parte de psicología.

A continuación se muestran los casos estudiados por mes de aparición:



Gráfica número 7.-Número de casos de FMMR por mes del año

Notamos una importante incidencia de casos en los meses de verano y otoño. Principalmente relacionado con las características biológicas del vector, los cuáles requieren temperaturas cálidas para su reproducción y posibilidad de transmisión de *Rickettsia rickettsii*.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se describen los principales caracteres clínicos y de laboratorio en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, del periodo de enero del 2003 a diciembre del 2009.

De la población encontrada de 50 pacientes, un 46% fueron sexo masculino y un 54% sexo femenino. Un discreto predominio del sexo femenino, lo cual concuerda con una revisión de 115 casos realizada en Coahuila, donde 53%, fueron del sexo femenino y 47% del sexo masculino. Esto pudiera estar en relación a las actividades por grupo de edad. En nuestro hospital las edades más afectadas son la escolar y adolescente, pero en éste último grupo, las adolescentes de 10-14 años, mostraron la mayor incidencia, probablemente en relación al interés por las mascotas.

De las 12 defunciones estudiadas, el 58% fueron del sexo femenino y 42% sexo masculino, sin haber predominio de edad, aunque discretamente del sexo; sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que la mortalidad sea dependiente del sexo.^{17,6.}

Hablando de letalidad, del año 2003 al 2009, se observó un incremento progresivo en la misma. Aunque en los años 2003 y 2004, sólo se reportaron 3 y 4 casos respectivamente, la letalidad aumentó de un 0 a un 50%, para posteriormente disminuir a un 28.6% en el 2009. Probablemente los pocos casos reportados en el 2007 y 2008, se deban al poco conocimiento de la enfermedad, a la dificultad en su diagnóstico y por lo tanto, a un subregistro en la cantidad de pacientes afectados.

Estos es importante mencionarlo, ya que al conocer la gran letalidad de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en los niños de Sonora, sobre padecimientos como tuberculosis pulmonar, o influenza H1N1, realmente debemos considerarlo como un problema importante de salud pública con múltiples repercusiones sociales, biológicas y económicas.¹⁹

En cuanto al Municipio de procedencia, en estos últimos años, el sitio de procedencia de la enfermedad cambió totalmente respecto años previos. Antes se comentaba que la procedencia de los casos en Sonora, era exclusivamente del sur del Estado: Huatabampo, Navojoa y Cd. Obregón. Sin embargo, a partir de la epidemia del 2009, se encontró un cambio importante en el origen de los casos, con presentación en Hermosillo, Poblado Miguel Alemán, y migración al norte, con casos en sitios antes no reportados como Nogales y Agua Prieta. Básicamente, la ecología del vector es el factor determinante de la prevalencia de la enfermedad. El patrón en epidemia refleja la biología del vector. Esto relacionado al aumento de condiciones de pobreza, hacinamiento o suciedad. También la influencia del cambio climático (aumento de temperatura), actividades humanas que alteran la vegetación y la fauna, resistencia a los insecticidas y aumento en el número de perros.^{8,9, 13}

Respecto al aspecto anterior, de los 50 pacientes revisados, en 78% de ellos se refirió el antecedente de contacto con garrapata, en un 12% se negó, y en un 10% no se interrogó o no se refirió en el expediente. Esto es importante puesto que constituye uno de los criterios diagnósticos el cual, aunado a la sintomatología característica, en ausencia de diagnóstico por laboratorio, nos justifican el inicio temprano de tratamiento.

Haciendo referencia a esto, el promedio de inicio de los síntomas hasta que el paciente inició el tratamiento adecuado fue de 7.1 días, la mediana de 7 días. Las referencias nos mencionan que el tratamiento debe iniciar antes de los 5 días con objetivo de disminuir la mortalidad por *Rickettsia rickettsii*; de lo contrario, la letalidad en nuestro medio seguirá manteniéndose elevada.^{6,43}

Los síntomas más frecuentes encontrados en el presente trabajo, coinciden con los reportados en otros estudios. En los pacientes que sobrevivieron, un 100% presentó fiebre, un 92% exantema y cefalea y/o mioartralgias respectivamente. Otros síntomas en orden de frecuencia también importantes fueron: presencia de vasculitis con un 75%, dolor abdominal 65%, edema y desarrollo de choque séptico, ambos con un 57%. Lo anterior nos permite confirmar que la triada clínica (fiebre, exantema, cefalea), aunado al antecedente de contacto con garrapata siguen siendo una clave importante que nos apoya el inicio temprano de tratamiento.³⁸

En cuanto a los doce pacientes que fallecieron, se encontraron las siguientes características las cuales se hicieron presentes en la totalidad de ellos: 100% presentaron fiebre, exantema, vasculitis, choque séptico, ictericia y encefalitis. Un 91% de ellos presentaron falla orgánica múltiple. Un 83%, desarrolló cefalea y/o mioartralgias, coagulación intravascular diseminada, dolor abdominal y necesidad de ventilación mecánica.⁴

Aunque un 75%, desarrolló neumonitis y /o síndrome de distress respiratorio, la necesidad de ventilación mecánica fue principalmente en base a datos clínicos de encefalitis. Así mismo, en los pacientes que sobrevivieron, también un alto porcentaje

(42%), necesitó de ventilación mecánica por igual disfunción neurológica. Los niños pueden presentar varios grados de deterioro de la conciencia, delirio y convulsiones. Así mismo las secuelas neurológicas han sido bien observadas. Algunos pacientes pediátricos pueden tener cambios indicadores de meningoencefalitis en líquido cefalorraquídeo.³⁶

Esto concuerda con lo reportado en Estados Unidos de América, donde la presencia de neumonitis, falla orgánica múltiple, hepatitis, meningitis y coagulación intravascular diseminada, constituyen importantes factores de riesgo que favorecen la mortalidad en pacientes hospitalizados por *R. rickettsii*. Por lo anterior en todo paciente que se sospeche de rickettsiosis, pero de manera temprana encontremos cuadro clínico clásico aunado con vasculitis, ictericia y encefalitis, debemos estar alertas ante el mayor riesgo de complicación y muerte.³⁸

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes en los pacientes que sobrevivieron fueron trombocitopenia en un 84%, hiponatremia y transaminasemia en un 65% por igual y tiempos de coagulación alargados en 60% de los pacientes. Referente a los pacientes que fallecieron, 100% de ellos presentaron trombocitopenia y transaminasemia, un 91% tiempos de coagulación alargados y 83%, hiponatremia y leucocitosis. Ningún paciente de los que falleció presentó leucopenia, a diferencia de un 18% de los que sobrevivió. Resultados que coinciden con los reportados en otros estudios realizados en nuestro estado; por lo cual debemos de igual forma tener en mente los síntomas que se presentan en cada grupo de pacientes y la probabilidad de muerte.¹⁹

Un parámetro de laboratorio que se considera importante como herramienta de apoyo diagnóstico, lo constituye procalcitonina. Al ser un marcador de infección bacteriana, en el 100% de los pacientes que fallecieron, se reportó positiva; sin embargo, fue positiva en un 85% de los que sobrevivieron. Los niveles que se encontraron no fueron directamente proporcionales a la presencia de muerte, oscilando en un rango de 0.55 hasta 126, más sin embargo, todo esto depende del tiempo en el cual se tomó la muestra y si se había o no iniciado tratamiento.¹²

Hablando de la clásica reacción de Wheel Felix, ésta de manera general, resultó positiva en un 60% de los pacientes y negativa en el 40% restante. De los pacientes que fallecieron fue positiva en un 41%, ya que algunos de ellos murieron antes del tiempo necesario para hubiera producción de anticuerpos. La titulación más frecuentemente encontrada fue de 1:320.

Hablando de inmunofluorescencia indirecta, la cual constituye la prueba "estándar de oro" de las pruebas serológicas, fue positiva en un 73% de los pacientes, con una sensibilidad del 75% en los pacientes que sobrevivieron, y 44% en el grupo de los que fallecieron. De igual manera, al requerir la producción de anticuerpos, es necesario un tiempo prudente para que haya una respuesta inmunológica adecuada con la producción de títulos detectables para la realización de la prueba. Por lo cual su negatividad no descarta totalmente el diagnóstico, Ya que su validez está estrechamente relacionada con el momento en el que se tomó la prueba.¹⁹

Refiriéndonos a su evolución, un 62% de los pacientes curó sin secuelas, un 6% presentó necrosis de orfejos. Un 4% cursó igualmente con parálisis cerebral infantil y/o convulsiones, o bien, desnutrición de distintos grados. Y un 24% del total falleció. Como comentamos previamente, es importante el número de pacientes que requieren posterior a su curación, manejo integral, ya sea por descompensación nutricional, o bien secuelas permanentes como la necesidad de amputación quirúrgica de orfejos necrosados. Sin embargo, las secuelas que más significativamente reducen la calidad de vida del paciente y su familia, son la presencia de parálisis cerebral infantil y/o epilepsia, por la gran afección neurológica que produce *Rickettsia rickettsii*, y obviamente la alta letalidad que la caracteriza.

Por último, los meses con mayor presencia de casos de forma general, fueron los localizados de verano a otoño. Siendo el mes de Septiembre con 10 casos, seguido de octubre con 9, donde se presentaron la mayoría de ellos. Esto difiere un poco de lo comentado por otros estudios donde los meses situados entre primavera y verano presentan la mayoría de casos. Esto debe ser una característica individual de nuestro medio, ya que aunque las altas temperaturas presentes en julio y agosto, si bien no impiden la reproducción del vector y la posibilidad de picadura, si merman un poco sus probabilidades por el calor extremo de estos meses, el cual es más templado en los meses de mayor ocurrencia. Por lo cual, es en estos meses cuando se deben reforzar las medidas preventivas y la alerta de posibilidad de aumento de casos para evitar el aumento de la incidencia y favorecer su diagnóstico oportuno. ¹⁶

CONCLUSIONES

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas, constituye una de las enfermedades infecciosas re emergentes que en el Estado de Sonora se trata de un importante problema de Salud Pública principalmente en la edad pediátrica. En los últimos años, la epidemia presentada está relacionada con el incremento en condiciones de pobreza, hacinamiento, y cambios climáticos.

Es importante considerar que los síntomas más frecuentes, tales como fiebre, exantema y cefalea asociado al antecedente de contacto con garrapata, constituyen una clave diagnóstica que justifican el inicio temprano del tratamiento con objetivo de evitar mortalidad. El conocimiento por parte de la población y en especial del personal de salud del cuadro clínico clásico, constituye la base para su detección temprana que favorezca el inicio temprano del tratamiento. El promedio desde el inicio de los síntomas hasta que un paciente recibe tratamiento en HIES fue de 7.1 días, considerándose después de los 5 días, cuando aumenta el riesgo de muerte. De ahí la importancia de capacitar más al personal de salud para favorecer su manejo apropiado.

La letalidad de FMMR por *Rickettsia rickettsii*, ha tenido un aumento progresivo y se ha visto que supera la presentada por influenza H1N1 y *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo no se piensa en ella como una causa importante de morbimortalidad; por lo cual, reforzar el aspecto educativo de la enfermedad se considera una de las principales herramientas para lograr su control.

A diferencia de otros estudios, la prueba de inmunofluorescencia indirecta mostró una sensibilidad menor, al igual que la prueba de Proteus Ox-19. Por lo cual en un futuro si se quiere tener la certeza diagnóstica temprana, sería importante tener acceso al diagnóstico por PCR.

Por último, cabe destacar que aunque el aumento de la incidencia de rickettsiosis en el Estado de Sonora, responde a una variedad de factores complejos sociales, económicos y biológicos, la prevención constituye un elemento de vital importancia para disminuir la incidencia de enfermedad, y evitar la grave progresión y la posibilidad de muerte en nuestra población pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consulta de expertos OPS/OMS sobre Rickettsiosis en las Américas. Brasil. 2004.
2. Zavala, J. et al. "Las Rickettsias del grupo de las fiebre manchadas: Respuesta inmune y sus proteínas inmunodominantes". Rev. Médica de Chile. 2004.132:132-137.
3. Mercado, C. "Rickettsiosis. Historia y actualidades". Enf inf microbiol 2010 30 (1): 25-31
4. Kirkland K. et a. "Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain Spotted Fever". Clínicl infectious diseases. 1995: 20: 1118-21.
5. Marshall G. et al. "Antibodies reactive to *rickettsia rickettsii* among children living in the Southeast and South central regions of the United States". Arch Pediatr Adolesc Med. 2003: 157: 443-448.
6. Buckingham, S.,et al. "Clinical and laboratory features, Hospital course and outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in Children". The Journal of Pediatrics. Febrero 2007.
7. Medina de la Garza, C."Howard Taylor Ricketts y el tifo epidémico en México". Medicina universitaria: 1999; 1(3): 149-52.
8. Morón C. "Tifus exantemático: enfermedad re emergente en el Perú". Rev Med Exp 1999, XVI
9. Martínez M. et al. "Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas". Gac Med Mex. Vol. 143. No. 2. 2007.

10. SUIVE 2009. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
11. Martínez M. et al. "Fiebre manchada de las montañas rocosas. Informe de dos casos". Gac Med Mex Vol. 141. No.4, 2005.
12. Sexton D. et al. "Rocky Mountain Spotted Fever". Medical Clinics of North America. Vol. 86 2002.
13. Guerrero P., Duarte J. y Scevillano D. "Rickettsiosis. Complicaciones neurológicas". Hospital General de Segovia. Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. 2011. España
14. Parola P. "Rickettsial diseases". EUA. Health Care. 2000. Unité des Rickettsies Université de la Méditerranée. Marseille, France
15. Anaya, E., et al. "Serodiagnóstico de Rickettsiosis por prueba ELISA e Inmunofluorescencia IFI IgM". 2007. Perú. Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas del Instituto Nacional de Salud
16. Abdu, F., Beardt, C. "Rickettsial pathogens and their arthropod vectors". Emerging infectious diseases. Vol. 4. No. 2. April June 1998.
17. Lara, Cárdenas. "Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos". Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. México. Vol. XXII, No. 85.
18. Historia del tifo en México. Boletín de Epidemiología. SUIVE. México: 2005.
19. Gómez, Álvarez, et al. "Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños". Informe de 18 casos. Rev Mex Pediatr 2009; 76(6); 245-250.
20. Barba Evia, R. "Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas". Rev Mex Patol Clin, Vol. 56, Núm. 3, pp 193-208 • Julio - Septiembre, 2009

21. Zipser A., Krebs J., Mandel E. "Spatial clustering by disease severity among reported Rocky Mountain Spotted Fever cases in the United States 2001-2005". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 80(1), 2009, pp. 72–77
22. Buitrago M. "Epidemiología de las Rickettsiosis, Una Revisión Narrativa. Aportes para la Vigilancia Epidemiológica. Medidas de Presentación y Factores Asociados". Universidad de Antioquia. Colombia: 2008.
23. Manual de microbiología e inmunología. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina: 2010.
24. Todar, K. "Todar's Bacteriology Online Book". University of Wisconsin. Department of Bacteriology. EUA: 2010.
25. Blanc G., Ngwamidiba, M. et al. "Molecular evolution of *Rickettsia* surface antigens: Evidence of positive selection". *Mol. Biol. Evol.* 22:1(2073-2083).
26. Valbuena G., et. al. "Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites". *Microbes and infection.* 4 (2002). 625-633.
27. Valbuena, Walker. "Infection of the endothelium by members of the order Rickettsiales". *Thromb Haemost* 2009; 102: 1071-1079.
28. Rydkina, Turkin et al (2009). "*Rickettsia rickettsii* infection of human pulmonary microvascular endothelial cells: modulation of cyclooxygenase-2 expression". *Journal Compilation. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI*, 15 (Suppl. 2), 300–302
29. Clifton D., Goss R., Saini S. "NF- κ B dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during *Rickettsia rickettsii* infection". *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 95, pp 4646, 4651. April 1998.

30. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis. United States.CDC. March 31, 2006 / Vol. 55 / No. RR-4.
31. Amrita, Shriyan. "An atypical presentation of RMSF". A case report. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2010. June;(4): 2546-2549.
32. Ferran, M. "Enfermedades producidas por *Rickettsia*". Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23 (3): 163-72.
33. Biomédica. "Fiebres que no deberían matar". Instituto Nacional de Salud. Vol. 23, No.3. Bogotá. Colombia 2007.
34. Jensenius, M. "Tick-borne rickettsioses in international travellers". International Journal of Infectious Diseases (2004)8, 139-146.
35. Zavala C., Zavala V. y Walker H. "Fatal Human Infection with *Rickettsia rickettsii*. Emerging Infectious Diseases". Vol. 12, No. 4, April 2006.
36. Tikare N y, Shahapur R. "Rickettsial meningoencephalitis in a child. A case report. Journal of Tropical Pediatrics". India: 2009.
37. Memis, D., Sapolya O., et al. "Rickettsia rickettsii infection presenting as septic shock and respiratory distress syndrome". Journal of Chinese Clinical Medicine Vol 2. No.6. Junio 2007.
38. Nelson, Margaret, Wong. Risk factors associated with life-threatening Rickettsial infections. Am. J. Trop. Med. Hyg. 78(6), 2008. Pp 973-978.
39. Amano K., Williams J., Dasch G. "Structural properties of lipopolysaccharides from *Rickettsia typhi* and *Rickettsia prowasekii* and their similarity to the lipopolysaccharide from *Proteus vulgaris* OX-19 used in the Weil Felix test". Infection and immunity, Mar. 1998, p. 923-926. Vol. 66. No. 3

40. Hechemy K., Stevens R., Sasowski Sandra. "Discrepancies in Weil Felix and microimmunofluorescence test results for Rocky Mountain Spotted Fever". Journal of Clinical Microbiology, feb. 1979 p. 292-293. Vol. 9. No. 2.
41. NORMA Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.
42. Anaya E., Morón C. "Serodiagnóstico de Rickettsiosis por prueba ELISA e Inmunofluorescencia IFI IgM". Laboratorio de Metaxénicas Bacterianas del Instituto Nacional de Salud. Chile. 2005.
43. Bernard L., Raoult D. "Laboratory of Rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases". Journal of Clinical microbiology. Nov. 1997. Vol. 35. No. 11. P. 2715-2727.
44. Edouard P., Raoult D. "Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses". Journal of Clinical Microbiology. Aug. 2004. Vol. 42, No. 8. P. 3428-3434.