

Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos

Rocky Mountain Spotted Fever: not as spotted or as mountainous as thought

James Samir Díaz¹, Juan Carlos Cataño²

Resumen

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas es una infección producida por *Rickettsia rickettsii*, un cocobacilo polimorfo perteneciente a la familia Rickettsiaceae. A pesar de que ha pasado más de un siglo desde que fue descrita, continúa siendo una de las zoonosis más importantes en todo el mundo. Aunque los casos se presentan de manera focal y esporádica, en los últimos años se ha notado un incremento de su incidencia en los Estados Unidos y parece estar resurgiendo en varios países de Suramérica. En Colombia, poco se sabía de la enfermedad desde 1937, cuando fue descrita por primera vez, pero, en los últimos años se han presentado nuevos casos con alta tasa de mortalidad. Dado que los hallazgos clínicos y de laboratorio son inespecíficos, la fiebre manchada de las Montañas Rocosas debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los síndromes febriles de causa no clara.

A continuación se presenta una revisión de la literatura, señalando los aspectos más importantes del resurgimiento de la enfermedad en

Colombia y se resaltan su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, con el objeto de mejorar el conocimiento local de esta infección, probablemente subdiagnosticada, que puede curarse fácilmente con unas cuantas dosis de antibióticos por vía oral.

Palabras clave: rickettsiosis, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, fiebres hemorrágicas, brote, epidemia, epidemiología, Colombia.

Abstract

Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) is an infection caused by *Rickettsia rickettsii*, a pleomorphic cocobacillae which belongs to the *Rickettsiaceae* family. Although it has been more than a century since its first description, this disease is still one of the most important zoonosis in the world. Usually cases occur in focal and sporadic form, but an unusual increase in the frequency of cases during the last few years has drawn the attention of surveillance systems in United States and some South American countries. Little was known about the disease in Co-

Correspondencia:

Juan Carlos Cataño, Calle 8 sur N° 43B-112, Medellín, Colombia.
Teléfono: (57-4) 448-1001 - kataju@hotmail.com

Recibido: 09/04/2010; Aceptado: 30/08/2010

1 Médico internista, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

2 Médico internista infectólogo, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia

lombia when it was first described in 1937, but in recent years new cases have been reported showing high mortality rates. Since clinical and laboratory findings have not been specific, the RMSF must be included in the differential diagnosis of febrile syndromes of unknown origin. A literature review follows herein, pointing out the most important features of the cases diagnosed in Colombia and highlighting their pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment, and attempting to improve local knowledge of this infection. The disease is probably under-diagnosed and could be treated with a few doses of PO antibiotics.

Key words: Rickettsiosis, Rocky mountain spotted fever, Haemorrhagic fever, outbreak, epidemic, epidemiology

Conflicto de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés. El artículo no ha sido enviado a ninguna otra revista.

Introducción

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas es una infección producida por *Rickettsia rickettsii*, un cocobacilo pleomorfo, débilmente Gram negativo, intracelular obligado, que fue descubierto en 1908 por Howard Ricketts⁽¹⁾. La enfermedad es llamada así porque fue descrita por primera vez en la región de las Montañas Rocosas de los Estados Unidos pero, también, se ha reportado en Canadá, México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Argentina^(2,3), recibiendo distintos nombres según su ubicación geográfica, como fiebre manchada brasileña, en Brasil, y fiebre de Tobia, en Colombia.

Ciclo natural de *Rickettsia rickettsii*

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas es una zoonosis y las garrapatas son el principal reservorio natural de *R. rickettsii*, su agente

etiológico⁽⁴⁾. Dependiendo del área geográfica, se conocen varias especies de garrapatas que sirven como vectores del microorganismo. Las garrapatas *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas) y *Dermacentor variabilis* (garrapata estadounidense del perro), son los principales vectores de la infección en los Estados Unidos⁽²⁾, y *Amblyomma cajennense* (garrapata Cayena) es el vector más importante en Centroamérica y Suramérica^(5,6). *Amblyomma aureolatum* (garrapata dorada del perro) y *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata café del perro) también son vectores reconocidos en Suramérica^(7,8).

El ciclo de vida de estas garrapatas consiste en tres etapas: las larvas que salen de los huevos, las ninfas que se desarrollan a partir de las larvas y los adultos. Cada una de estas formas permanece unida al huésped, alimentándose de su sangre por unos pocos días. *R. rickettsii* puede estar en cualquiera de las tres etapas del ciclo de vida de las garrapatas, incluso en los huevos. El microorganismo puede ser transmitido de las formas inmaduras a las adultas (transmisión transtadial) y de una garrapata a su descendencia (transmisión transovárica)^(2,4) y, además, puede ocurrir transmisión horizontal por medio de un mamífero infectado que desarrolle una rickettsiemia de suficiente magnitud como para infectar otras garrapatas comensales⁽⁹⁾.

Estos mecanismos le permiten a la bacteria sobrevivir en la naturaleza por períodos prolongados y le confieren mayor longevidad y resistencia al medio ambiente, pero la infección afecta negativamente a la garrapata huésped. Se ha demostrado que la infección reduce la fertilidad de las garrapatas⁽¹⁰⁾ y esto es una explicación para la baja prevalencia en las garrapatas que transmiten la infección⁽¹¹⁾.

Otro fenómeno conocido como "interferencia de la rickettsia" afecta la distribución de *R. rickettsii* en las garrapatas y consiste en que, una vez la garrapata se infecta con una especie de

Rickettsia, queda relativamente protegida contra otras ⁽¹²⁾. Este fenómeno, causado por la competencia entre las bacterias por el microambiente del parásito, previene la adquisición y transmisión de más especies de *Rickettsia* ⁽¹³⁾.

Los principales reservorios naturales de las garrapatas vectores de *R. rickettsii* son mamíferos pequeños y algunos tipos de ganado ^(14,15) que son infestados por todos los estadios parasitarios, por lo general, cientos de larvas, decenas de ninfas o unos pocos adultos. Los animales domésticos, especialmente los perros, juegan un papel en la epidemiología de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, al llevar las garrapatas infectadas al entorno humano. A diferencia de otros mamíferos, los perros también pueden adquirir la enfermedad, pero este evento casi no se reconoce debido a que la mayoría se recuperan espontáneamente.

Los seres humanos sólo son huéspedes accidentales y también pueden ser picados por todas las formas del parásito. Afortunadamente, muy pocas poblaciones de garrapatas se infectan por *R. rickettsii* ^(16,17) y aun en áreas endémicas de esta enfermedad, las tasas de infección entre las poblaciones de *A. cajennense* suelen estar alrededor de 1% ⁽⁶⁾. Es importante aclarar que muchas especies de garrapatas que a menudo pican humanos, incluidas la altamente prevalente *Ixodes scapularis* (garrapata de patas negras) y *Amblyomma americanum* (garrapata solitaria), no transmiten *R. rickettsii*.

Epidemiología

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas se distribuye extensamente por toda América. Como las enfermedades transmitidas por garrapatas son generalmente focales, ya que su movilidad es restringida y su capacidad de adaptación al medio urbano es limitada, los casos de esta enfermedad también se presentan de manera esporádica. Sin embargo, en los Estados Unidos los casos notificados han aumentado

en los últimos años, con 2.288 casos en 2006 y 2.106 casos en 2007; éstos han sido los niveles más altos registrados desde que se inició la vigilancia nacional de la enfermedad ⁽¹²⁾.

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas también parece estar resurgiendo en varios países de Suramérica, como se describe más adelante, pero es importante anotar que otra especie de *Rickettsia*, llamada *R. parkeri*, también causa un tipo de fiebre manchada en humanos ⁽¹⁸⁾ y que en los Estados Unidos se demostró que varios casos clasificados inicialmente como fiebre manchada de las Montañas Rocosas, en realidad habían sido causados por *R. parkeri* ⁽¹⁹⁾. En Uruguay, hay evidencia de varios casos de fiebre manchada causada por *R. parkeri*, transmitidos por la garrapata *Amblyomma triste* ⁽²⁰⁻²¹⁾ y, en Brasil, se encontró casi 10% de infección por *R. parkeri* en una población donde abundaba esa especie ⁽²²⁾. Así, es posible que *R. parkeri* también se distribuya ampliamente en América y que algunos casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Suramérica hayan sido clasificados erróneamente.

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Latinoamérica

Brasil es el país latinoamericano con el mayor número de casos registrados de fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Allí la infección se conoce desde 1920. Después de varios informes en las décadas de 1930 y 1940 ^(23,24), la cantidad de reportes disminuyó, pero desde finales de la década de 1980 hasta la actualidad, ha habido un claro resurgimiento de la enfermedad.

Entre 1988 a 1997, sólo en el estado de São Paulo, hubo 25 casos confirmados y, en el sudeste de Brasil, hubo 334 casos confirmados entre 1995 y 2004, con una mortalidad del 31% ⁽⁴⁾. En una provincia argentina, entre noviembre de 1993 y marzo de 1994, se presentaron 6 niños con antecedentes de picadura por garrapatas que, posteriormente, desarrollaron signos

y síntomas sugestivos de la enfermedad; a dos de ellos se les confirmó y dos fallecieron ⁽²⁵⁾. Un nuevo caso se presentó en el mismo lugar en 1999 y un muestreo serológico detectó anticuerpos reactivos contra *R. rickettsii* en la zona ⁽²⁵⁾. En 1990 se diagnosticaron por serología varios casos en Uruguay ⁽²⁶⁾. En Chile se han reportado dos casos de perros infectados con *R. conorii* ⁽²⁷⁾ y, considerando que esta especie no ha sido descrita en el continente americano, los autores del estudio sugieren que podría tratarse de *R. rickettsii*, la única especie del grupo de las fiebres manchadas patógena en perros. En otros países latinoamericanos la enfermedad ha sido reportada desde hace varias décadas.

En México se reportaron varios casos en 1940 y un caso mortal en el 2004 ⁽²⁸⁾. En Costa Rica el primer caso fue descrito en 1979 ⁽²⁹⁾. En Panamá se observaron cinco casos en la década de 1950, dos de ellos, fatales ^(30,31) y, recientemente, se registró un caso mortal de una niña de 4 años ⁽³²⁾.

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Colombia

Aunque se dice que las enfermedades transmitidas por garrapatas no ocurren en brotes o epidemias de rápida progresión, debido a que las garrapatas son ectoparásitos eventuales en humanos y, generalmente, se alimentan de sangre sólo una vez en cada estadio ^(33,34), en Colombia los casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas se han presentado como brotes con alta tasa de mortalidad, como se muestra a continuación.

En el país la infección fue descrita por primera vez en 1937 por Luis Patiño ⁽³⁵⁾, quien informó de un síndrome febril en el municipio de Tobia, en el departamento de Cundinamarca. La mortalidad del brote alcanzó el 95% y, posteriormente, se demostró que fue causado por *R. rickettsii*. En esa época la enfermedad fue llamada "fiebre de Tobia" y poco se supo de ella desde entonces. Sin embargo, algunos estudios serológicos demostraban la persistencia de la infección en el país.

En el 2002, en un análisis de sueros de cien campesinos del municipio de Ciénaga de Oro, en el departamento de Córdoba, se encontró una seroprevalencia de 49% contra *Rickettsia* spp. ⁽³⁶⁾. Entre diciembre de 2003 y mayo de 2004, se confirmaron dos casos mortales de pacientes que vivían cerca a los municipios de Villeta y Tobia, en Cundinamarca ⁽³⁷⁾. Entonces, en un estudio de 96 muestras de sueros provenientes de este departamento se encontraron IgG e IgM positivas contra *R. rickettsii* en proporción de 21,9% y 20,8%, respectivamente ⁽³⁷⁾. En otro análisis de sueros provenientes del municipio de Villeta, se encontró que el 40% de 371 muestras contenían anticuerpos IgG reactivos contra *R. rickettsii* ⁽³⁸⁾. Esta seroprevalencia es mucho mayor a la encontrada en estudios realizados en Brasil (4,2%) ⁽³⁹⁾, Argentina (4%) ⁽²⁵⁾ y México (5%) ⁽⁴⁰⁾.

Después de tener sólo evidencia serológica de persistencia de la infección, la fiebre manchada de las Montañas Rocosas resurgió, con altas tasas de letalidad. Entre febrero y marzo de 2006, en el municipio de Necoclí, ubicado en el departamento de Antioquia y distante del lugar donde se describió por primera vez la infección ⁽³⁵⁾, se presentó un brote de un síndrome febril hemorrágico en un grupo de soldados campesinos y algunos civiles ⁽⁴¹⁾. En una investigación realizada en el lugar, se encontraron 14 individuos que cumplían con la definición de caso establecida. Nueve de los 14 casos se confirmaron como rickettsiosis, tres por inmunohistoquímica y cuatro por serología IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFI), y dos casos fatales se confirmaron por nexo epidemiológico. Posteriormente, se confirmó la presencia de *R. rickettsii* por PCR (amplificación de ADN por reacción en cadena de polimerasa) en dos de los casos positivos por inmunohistoquímica. Dos casos más presentaron títulos positivos, pero no fue posible tomar muestras en la fase de convalecencia para confirmar la infección. Los tres casos restantes presentaron resultados negativos en las pruebas iniciales, pero tampoco se obtuvieron las muestras en convalecencia

para dar un resultado definitivo. Entre los 14 casos que murieron, se estableció una tasa de letalidad de 35% ⁽⁴¹⁾.

Un año después, a finales de febrero de 2007, otro brote de síndrome febril ocurrió en el municipio Los Córdoba, ubicado al noroeste del departamento de Córdoba ⁽⁴²⁾. Se analizaron muestras de 34 personas y se confirmaron 11 casos de rickettsiosis: tres por inmunohistoquímica y siete por IFI, y en un caso se logró amplificar los genes *rOmpA* y *rOmpB* por PCR, y se confirmó la presencia de *R. rickettsii*. Los casos confirmados correspondían a 11 pacientes (seis fallecidos), un conviviente y un caso sin clasificar, con una letalidad de 54% ⁽⁴²⁾.

Un tercer brote ocurrió en enero de 2008, esta vez en Turbo, un municipio ubicado en la región del Urabá antioqueño. Allí ocurrió un síndrome febril de características similares al ocurrido en Necoclí dos años antes. En el estudio, que utilizó como definición de caso la misma establecida para el estudio en Necoclí, se encontraron 22 casos sospechosos, de los que finalmente 15 fueron considerados para el estudio. Diez de los casos se concentraron en cuatro viviendas de la zona, en las que había, al menos, un perro, de los que se obtuvieron muestras de garrapatas cuyo diagnóstico taxonómico resultó ser *R. sanguineus* y *A. cajennense*, ambas vectores de *R. rickettsii*, pero no fue posible identificar *R. rickettsii* en ninguna de ellas. De los 15 pacientes confirmados en este estudio, cuatro fallecieron, con una letalidad del 26,6%. Finalmente, seis casos (40%) se confirmaron por laboratorio, identificando como agente implicado una rickettsia del grupo de las fiebres manchadas, y nueve (60%) cumplieron con los criterios para confirmación por nexo epidemiológico; de ellos, dos casos presentaron evidencia suficiente para ser clasificados como confirmados por nexo epidemiológico.

Patogenia

Cuando *R. rickettsii* ingresa al huésped humano, después de ser inyectada directamente desde las glándulas salivales de la garrapata durante su ali-

mentación ⁽⁴³⁾, se dispersa por los vasos linfáticos y sanguíneos hasta alcanzar las células endoteliales, por las que tiene especial tropismo. Como *R. rickettsii* tiene un genoma restringido, utiliza muchos sustratos esenciales de la célula huésped en lugar de la sintetizarlos; este mecanismo le permite permanecer en el citoplasma de la célula huésped y sobrevivir sin necesidad de genes que codifiquen proteínas para su metabolismo ⁽⁴⁴⁾.

La bacteria tiene dos proteínas de membrana externa importantes: OmpA y OmpB ⁽⁴⁵⁾. La OmpB se encuentra en todas las especies de *Rickettsia*. La bacteria utiliza las proteínas OmpA, OmpB y otros lipopolisacáridos como adhesinas, para adherirse a las células huésped; una vez en su superficie, la OmpB se une a la molécula Ku70 y recluta moléculas adicionales a la membrana celular para producir más uniones OmpB ⁽⁴⁶⁾. Después de la adhesión, *R. rickettsii* induce rearrreglos del citoesqueleto en el sitio de unión que le permiten entrar en la célula ⁽⁴⁷⁾. Cuando la proteína Ku70 se activa, al unirse a OmpB, recluta una enzima (ligasa de ubiquitina) la cual inicia una vía de transducción que conduce a un rearrreglo de los polímeros intracelulares de actina del citoesqueleto y le permite a la célula incorporar la bacteria mediante endocitosis ^(48,49). *R. rickettsii*, además, tiene una microcápsula que puede desempeñar un papel en la patogenia de la infección ^(50,51). Después de entrar en la célula, la bacteria se propaga de una célula a otra al atravesar las membranas celulares sin causar daño y a una velocidad asombrosa, gracias al reclutamiento y la polimerización de los filamentos de actina de la célula huésped ^(52,53). La rápida expansión intercelular explica por qué rara vez la bacteria se acumula en gran número en una única célula ⁽⁵⁴⁾.

La bacteria infecta las células endoteliales de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño, causando una vasculitis. Esta vasculitis es el mecanismo subyacente de la mayoría de las manifestaciones clínicas y anormalidades de laboratorio encontradas en la fiebre manchada de las Montañas Rocosas. La expansión de la vasculitis

producida por *Rickettsia* lleva a microhemorragias, aumento de la permeabilidad vascular, edema, activación de los mecanismos humorales de inflamación y la cascada de la coagulación. La extravasación de plasma a los tejidos puede tener resultados devastadores cuando compromete órganos vitales como el pulmón o el cerebro, los cuales carecen de vasos linfáticos para remover el líquido intersticial ⁽⁴⁷⁾. Aunque las plaquetas se consumen localmente ⁽⁵⁵⁾ y existe un estado procoagulante debido a la activación de la cascada de la coagulación ⁽⁵⁶⁾, la coagulación intravascular es un fenómeno raro en los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Así, la trombosis vascular y la hemorragia que se producen en la disfunción orgánica múltiple son, probablemente, una consecuencia fisiológica de la denudación endotelial generalizada.

Manifestaciones clínicas

La fiebre y la erupción cutánea después de una picadura de garrapata pueden ser una verdadera urgencia médica. Los signos y síntomas iniciales de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas son inespecíficos y se parecen a los de otras enfermedades infecciosas y no infecciosas. Lamentablemente, hasta el 40% de los pacientes no recuerda nunca haber sido picado por una garrapata ^(57,59), debido a que las picaduras no son dolorosas y el parásito suele localizarse en sitios anatómicos donde es difícil de observar ⁽⁵⁹⁾.

El periodo de incubación de la infección varía entre dos días y dos semanas ^(60,61). En la fase temprana de la enfermedad se presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, escalofríos y cefalea. En esta fase, el cuadro clínico puede parecerse mucho a una simple infección viral u otra infección bacteriana, por lo cual rara vez se sospecha el diagnóstico ⁽⁶²⁾.

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

ta en las primeras fases de la infección, incluso puede no presentarse nunca en algunos individuos. La proporción de pacientes con la tríada clásica aumenta de menos de 5% en los primeros tres días a 60%-70% en la segunda semana después de la exposición a la garrapata ^(44,63,64).

La fiebre y la cefalea casi siempre están presentes. Estos síntomas se reportaron en la mayoría de los casos que ocurrieron en Colombia ^(35,41,42,65). La erupción cutánea a menudo está ausente en la fase temprana. En un estudio de 262 pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas, sólo 14% de ellos tenían una erupción detectable en el primer día y sólo 49% tenían una erupción al tercer día de enfermedad ⁽⁶⁶⁾; se sabe que la erupción se desarrolla en la mayoría de los casos entre el tercer y el quinto días ^(67,68). Como la base fisiopatológica de la erupción es la vasculitis de pequeños vasos, a medida que ésta empeora, el brote cutáneo también lo hace. En las primeras fases la erupción es macular no pruriginosa; más tarde se vuelve papular y en raras ocasiones aparecen hemorragias e incluso áreas de necrosis o gangrena cutánea. La clásica progresión centripeta desde las muñecas y los tobillos hacia el tronco, descrita por algunos autores ^(62,69,70), se produce en una minoría de los pacientes. El compromiso palmo-plantar es característico de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, pero puede estar ausente o aparecer en las últimas fases de la enfermedad. Algunos autores afirman que el compromiso genital (escroto y vulva) puede ser una clave para el diagnóstico ⁽⁷¹⁾.

En 10% de los casos no hay erupción cutánea ⁽⁷²⁾; esta presentación de la infección ha sido denominada "fiebre sin manchas de las Montañas Rocosas" y, en estos casos, el diagnóstico es supremamente difícil. Igualmente, la detección del brote en pacientes de piel oscura puede ser difícil y esto puede explicar por qué sólo en uno de los últimos brotes ocurridos en el noroccidente colombiano se registró la presencia de compromiso cutáneo y apenas en 20% de los casos ⁽⁶⁵⁾, aunque los estudios fueron retrospectivos y el exantema puede no quedar registrado en las historias.

Como la vasculitis ocurre en todo el cuerpo, los signos y síntomas de la enfermedad pueden ser muy variables. La mayoría de los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas también refiere malestar generalizado, fotofobia, anorexia, mialgias y artralgias (la artritis es poco común), pero estos síntomas son poco útiles para distinguir la enfermedad de otras infecciones ⁽⁶⁸⁾.

Los síntomas gastrointestinales, como vómito y dolor abdominal, ocurren en un porcentaje considerable de individuos. En los últimos casos de Colombia, se presentó, al menos, un síntoma como dolor abdominal, vómito, o diarrea, en la mitad de los individuos, pero estos síntomas fueron escasos en el informe del doctor Patiño en 1937 ⁽³⁵⁾. La presentación de estos síntomas temprano en el curso de la enfermedad, da lugar a diagnósticos erróneos, como colecistitis, apendicitis, y abdomen agudo ^(73,74).

Los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas también pueden presentar alteraciones psiquiátricas, focalización neurológica, convulsiones, confusión, meningismo o meningoencefalitis ⁽⁷⁵⁾. Aunque es raro, algunos pacientes pueden presentar signos y síntomas de compromiso cardíaco, como pericarditis y miocarditis ^(41,76,77). Los síntomas pulmonares, como tos y disnea, pueden ser prominentes y acompañarse de cambios radiológicos ⁽⁷⁸⁾. Los cambios oftalmológicos incluyen inyección conjuntival, papiledema y hemorragias retinianas ^(66,79).

Al igual que el cuadro clínico, los resultados de laboratorio son inespecíficos. Algunas características de laboratorio son comunes y sugieren el diagnóstico. La mayoría de los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas presenta trombocitopenia como consecuencia del secuestro de plaquetas y su destrucción en la microcirculación; la alteración en las pruebas hepáticas (elevación de transaminasas) también es común y ambos hallazgos pueden ser claves para el diagnóstico ⁽⁴⁴⁾. En los brotes colombianos, las plaquetas se encontraban por debajo de

lo normal en un buen número de casos ^(41,42,65) y en el último fue evidente una discreta elevación de las aminotransferasas en todos los pacientes a los que se les midieron ⁽⁶⁵⁾. El recuento de leucocitos puede estar elevado, disminuido o normal. La hiponatremia, causada por el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina, es la alteración bioquímica más común, se produce hasta en la mitad de todos los casos.

El líquido cefalorraquídeo suele mostrar pleocitosis linfocitaria y un ligero aumento de las proteínas, con un electroencefalograma que puede mostrar alteraciones corticales no focales. Los hallazgos de laboratorio que se asocian con compromiso grave son la elevación de los azoados y de la creatin-cinasa (producida por el daño muscular secundario a la vasculitis). En pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas se puede producir disfunción multiorgánica, que incluye insuficiencia respiratoria y cardíaca; en estos casos, las pruebas invasoras han encontrado una elevación de la presión en cuña de la arteria pulmonar, con un ecocardiograma normal, lo que sugiere edema pulmonar no cardiogénico. Sin embargo, también se pueden presentar infartos de miocardio y varios tipos de bloqueo cardíaco.

Diagnóstico

El diagnóstico de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas es un verdadero desafío para el clínico, debido a que las manifestaciones son inespecíficas y pueden llevar a diagnósticos errados ⁽⁸⁰⁾. Debe basarse en la probabilidad de la infección, dada por las características clínicas individuales y las condiciones epidemiológicas ⁽⁸¹⁾.

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas es un diagnóstico diferencial importante en casos de fiebre de origen desconocido en pacientes que residen en regiones endémicas. La enfermedad comúnmente se confunde con infección viral, meningococemia, sarampión, leptospirosis, mononucleosis, infección estreptocócica e, incluso, reacciones medicamentosas, entre otras ^(63,82,83).

El tratamiento debe iniciarse con la sospecha clínica y no se deben esperar los resultados de las pruebas diagnósticas. Las pruebas serológicas son el método más práctico y específico para confirmar la sospecha clínica, pero los títulos diagnósticos de anticuerpos aparecen sólo después de 7 a 10 días ⁽⁸⁴⁾.

De las pruebas serológicas disponibles, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) es el mejor método y está ampliamente disponible. La sensibilidad de la IFI es pobre en los primeros 10 a 12 días de los síntomas, pero aumenta hasta 94% cuando se hace en la fase de convalecencia, 14 a 21 días después del inicio de los síntomas ^(84,85). Sin embargo, hay que tener en la cuenta que el tratamiento temprano puede bloquear o suprimir la aparición de anticuerpos en la convalecencia. La IFI tampoco puede distinguir infecciones entre los diferentes miembros de la familia de las rickettsias.

Otras pruebas serológicas, como el inmunoensayo enzimático, la fijación del complemento y la aglutinación en látex, también tienen el problema de presentar reacción cruzada con otros miembros del grupo de las fiebres manchadas. Además, si el paciente sobrevive a la infección por *R. rickettsii*, produce una muy buena respuesta inmunitaria que dura toda la vida; por esta razón, una sola medición de anticuerpos contra rickettsias no proporciona información sobre el momento de la infección. La forma de confirmar una infección reciente por rickettsias usando métodos serológicos, es el análisis de dos muestras pareadas, una tomada durante la fase aguda y otra durante la convalecencia; la cuadruplicación de los títulos de IgM o IgG es el criterio más aceptado para confirmar el diagnóstico.

La prueba de Weil-Felix, que detecta anticuerpos de reacción cruzada contra antígenos de *Proteus vulgaris* (OX2 y OX19), es una prueba obsoleta que carece de sensibilidad y especificidad, y ya

no se recomienda para su uso clínico ^(68,84). Los hemocultivos para rickettsias son muy sensibles y específicos, pero solo están disponibles en centros de investigación y laboratorios especializados. Las pruebas de inmunofluorescencia directa o inmunoperoxidasa se pueden realizar en especímenes tisulares fijados en formol ⁽⁸⁴⁾. La sensibilidad de la inmunofluorescencia directa para detectar *R. rickettsii* en biopsias de piel es de 70%, aproximadamente, con una especificidad de 100% ⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, estas pruebas tampoco están ampliamente disponibles y, debido a que no cuentan con suficiente sensibilidad, un resultado negativo no se puede utilizar para excluir el diagnóstico.

En años recientes la amplificación del ADN por PCR ha facilitado el diagnóstico en los casos agudos utilizando varios protocolos que varían en especificidad y sensibilidad. Algunos problemas de la prueba es que sólo está disponible en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y algunos laboratorios de investigación, no está estandarizada, y su sensibilidad y especificidad varía entre ensayos individuales (86,88). Además, el tratamiento con doxiciclina también puede disminuir la sensibilidad de la PCR ⁽⁸⁹⁾.

A pesar de todo esto, la PCR es el método más útil para detectar el agente etiológico en la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, especialmente en muestras de tejido, debido al escaso número de rickettsias que circula en la sangre ⁽⁸⁹⁾. En los últimos casos presentados en Colombia, se ha utilizado la PCR para amplificar los genes que codifican las proteínas de membrana externa de las rickettsias y la proteína antigénica conocida como 17 kDa, con resultados positivos ^(37,41,42).

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento antibiótico es esencial para prevenir las complicaciones y sobre todo la muerte producidos por la fiebre manchada de las

Montañas Rocosas; por lo tanto, debe iniciarse aún sin confirmar el diagnóstico, debido a que el retraso en el inicio del tratamiento empírico se asocia con mayor riesgo de mortalidad ⁽⁸⁵⁾. El tratamiento empírico generalmente se justifica para cualquier paciente que resida o que haya viajado recientemente a una región endémica, y que tenga signos y síntomas indicativos de la infección. Aunque la decisión de iniciar el tratamiento casi siempre es difícil, la elección del antibiótico para esta enfermedad es relativamente sencilla y segura. La doxiciclina es el fármaco de elección para todos los pacientes, con excepción de los individuos con historia de reacciones de hipersensibilidad a las tetraciclinas ⁽⁸⁹⁾ y las mujeres gestantes. En estos casos, la decisión debe tomarse después de calcular el riesgo contra el potencial beneficio; la probabilidad de una infección por rickettsias debe medirse frente al riesgo de no administrar el medicamento y el riesgo potencial del uso del cloranfenicol en el embarazo, la única alternativa terapéutica para la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

La información sobre la seguridad de las tetraciclinas y el cloranfenicol en el embarazo se deriva de estudios retrospectivos y seguramente nunca se evaluará en estudios prospectivos. La doxiciclina puede utilizarse en mujeres con embarazos a término, porque el riesgo de daño al feto en tal situación es mínimo, y la única alternativa disponible (cloranfenicol) se asocia con el síndrome del niño gris ^(89,92). El cloranfenicol puede ser la alternativa más segura en el primero y el segundo trimestre del embarazo, porque el uso de doxiciclina en esta etapa tiene efectos secundarios potenciales sobre el tejido óseo fetal y el desarrollo dental; además, el síndrome del niño gris no es un riesgo en esta etapa del embarazo.

Aunque la doxiciclina en niños se asocia con riesgo de manchas dentales ⁽⁹³⁾, es el fármaco de elección para el tratamiento de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas en ese grupo de

pacientes ^(94,95). Aunque la actividad de la doxiciclina contra las rickettsias es bacteriostática ⁽⁹⁶⁾, los estudios *in vitro* y en el modelo animal sugieren que el cloranfenicol es menos eficaz que la doxiciclina en casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas ⁽⁹⁷⁾. Estos datos y el riesgo de anemia aplásica han llevado a la mayoría de expertos a recomendar al cloranfenicol como agente de segunda línea para el tratamiento de la enfermedad.

La dosis recomendada de doxiciclina es de 100 mg dos veces al día por vía oral o intravenosa (donde se dispone) ⁽⁸⁹⁾ y la duración óptima del tratamiento no está bien establecida. En general, el medicamento debe continuarse, al menos, hasta tres días después de la disminución de los síntomas. La mayoría de los pacientes se curan con 5 a 7 días de antibióticos y casi todos mejoran en los primeros dos a tres días, aunque en casos con compromiso multiorgánico pueden tardar más tiempo.

La enfermedad clínicamente leve se puede tratar de manera ambulatoria. Cuando es más seria o no se tolera la terapia oral, se debe hospitalizar al paciente. Por lo general, la enfermedad grave se asocia con alteración del estado mental u otros signos y síntomas neurológicos, azoemia, trombocitopenia grave, o signos y síntomas de inestabilidad vascular.

En los estudios epidemiológicos se han encontrado algunos factores que se asocian con mayor riesgo de resultados adversos, como el sexo masculino, la edad mayor de 40 años, la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, los síntomas neurológicos y disfunción renal o hepática ^(58,66,98). En estos casos, el enfermo puede tardar hasta cinco días para estar afebril, a pesar del tratamiento apropiado. La asistencia respiratoria mecánica, la hemodiálisis, las transfusiones sanguíneas y los anticonvulsivos pueden ser necesarios en casos graves.

Los pacientes que reciben tratamiento antibiótico oportuno y sobreviven a la fase inicial de la enfermedad, suelen tener una recuperación completa. Una minoría de individuos con enfermedad grave tiene secuelas, como neuropatía periférica, hemiparesia o sordera ^(99,101). A pesar de que *R. rickettsii* puede permanecer viable durante períodos prolongados en los tejidos del modelo animal, sólo hay un reporte de caso que describe el aislamiento de la bacteria en un ganglio linfático de un paciente un año después de la recuperación clínica de la enfermedad ⁽¹⁰²⁾.

En el pasado, la mortalidad alcanzaba el 87% ^(70,103), pero en la actualidad ha llegado a ser tan baja como 5% en los Estados Unidos ⁽⁸⁹⁾. En Latinoamérica, sin embargo, la mortalidad permanece escandalosamente alta; es así como en Brasil aún alcanza hasta el 40% ⁽¹⁰⁴⁾ y, en Colombia, las tasas de letalidad de los cuatro brotes conocidos hasta hoy fueron: 95% ⁽³⁵⁾, 35% ⁽⁴¹⁾, 54% ⁽⁴²⁾ y 26,6% ⁽⁶⁵⁾. En este último, ninguno de los fallecidos tenía registro de tratamiento con doxiciclina, mientras que nueve de los 11 sobrevivientes tenían historia de haber recibido el medicamento ⁽⁶⁵⁾.

Prevención

Actualmente no existen vacunas para la fiebre manchada de las Montañas Rocosas y es muy poco probable que se desarrollen dada la baja incidencia global de la enfermedad, incluso en zonas endémicas. La clave para prevenir la enfermedad es evitar las picaduras por garrapatas y, para esto, se pueden tomar medidas como las siguientes ⁽⁶⁵⁾.

- Limitar la exposición a hábitats infestados por garrapatas, incluidas áreas selváticas o herbosas.
- Inspeccionar el cuerpo cuidadosamente en búsqueda de garrapatas después de ingresar a áreas de riesgo.
- Quitar inmediatamente las garrapatas adheridas. Esto puede evitar la transmisión de la

enfermedad, aun si la garrapata contiene rickettsias patógenas viables ⁽⁵¹⁾. Se recomienda utilizar pinzas o la mano protegida.

- Mantener los animales domésticos y sus camas libres de garrapatas.
- Observar los programas de eliminación de ratas intradomiciliarias y peridomiciliarias, e instruir a la población sobre cómo eliminar los roedores muertos dentro de la vivienda y cerca de ella.
- Lavar y fumigar los perros y el ganado vacuno y ovino, con el objetivo de eliminar las garrapatas.
- El uso de repelente de insectos, como DEET y permetrina, puede contemplarse en personas que deban ingresar a zonas infestadas por garrapatas.

No se aconseja el tratamiento profiláctico con doxiciclina después de una picadura de garrapata, porque una proporción muy pequeña de las garrapatas (menos de 1%) en zonas endémicas están infectadas con *R. rickettsii* ⁽⁸¹⁾. Los pacientes que refieren picaduras de garrapatas deben ser advertidos para consultar en caso de presentar síntomas sistémicos en los siguientes 14 días, especialmente fiebre y cefalea ⁽⁴⁴⁾.

Conclusión

Aunque han pasado más de 100 años desde que fue descubierta la especie *Rickettsia*, la fiebre manchada de las Montañas Rocosas continúa siendo una de las enfermedades zoonóticas más importantes en el mundo. El resurgimiento de casos con alta letalidad en Colombia hace necesario un mejor conocimiento de esta infección que, muy probablemente, está siendo subdiagnosticada. Se trata de un problema de salud pública subestimado que debe incluirse en las agendas de investigación para mejorar su entendimiento. Son recomendables las acciones de información, educación y comunicación entre la población general, e implementar programas

regionales de vigilancia y control para disminuir la morbimortalidad asociada con esta infección.

El país debe estar preparado para la presentación de nuevos brotes, principalmente en términos de la sospecha diagnóstica, ya que sus manifestaciones clínicas son muy inespecíficas. En Colombia, la fiebre manchada de las Montañas Rocosas debe incluirse en los diagnósticos diferenciales de los síndromes febriles en pacientes con historia de contacto con animales y artrópodos. La enfermedad puede ser fatal si el tratamiento se retrasa, pero afortunadamente, puede curarse con unas cuantas dosis de antibióticos por vía oral.

Bibliografía

- Ricketts H. The study of "Rocky Mountain spotted fever" (tick fever?) by means of animal inoculations. A preliminary communication. *JAMA*. 1906;47:33-6.
- Dumler JS, Walker DH. Rocky Mountain spotted fever -changing ecology and persisting virulence. *N Engl J Med*. 2005;353:551-3.
- Paddock CD, Fernández S, Echenique GA, Sumner JW, Reeves WK, Zaki SR, et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:687-92.
- Labruna MB. Ecology of rickettsia in South America. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1166:156-66.
- Estrada-Peña A, Guglielmo AA, Mangold AJ. The distribution and ecological 'preferences' of the tick *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae), an ectoparasite of humans and other mammals in the Americas. *Ann Trop Med Parasitol*. 2004;98:283-92.
- Guedes E, Leite RC, Prata MC, Pacheco RC, Walker DH, Labruna MB. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100:841-5.
- Pinter A, Labruna MB. Isolation of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia bellii* in cell culture from the tick *Amblyomma aureolatum* in Brazil. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1078:523-9.
- Moraes-Filho J, Pinter A, Pacheco RC, Gutmann TB, Barbosa SO, Gonzales MA, et al. New epidemiological data on Brazilian spotted fever in an endemic area of the state of Sao Paulo, Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2009; 9(1): 73-78.
- McDade JE, Newhouse VF. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. *Annu Rev Microbiol*. 1986;40:287-309.
- Burgdorfer W, Brinton LP. Mechanisms of transovarial infection of spotted fever *Rickettsiae* in ticks. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;266:61-72.
- Niebylski ML, Peacock MG, Schwan TG. Lethal effect of *Rickettsia rickettsii* on its tick vector (*Dermacentor andersoni*). *Appl Environ Microbiol*. 1999;65:773-8.
- Walker DH, Paddock CD, Dumler JS. Emerging and re-emerging tick-transmitted rickettsial and ehrlichial infections. *Med Clin North Am*. 2008;92:1345-61.
- Carmichael JR, Fuerst PA. A rickettsial mixed infection in a *Dermacentor variabilis* tick from Ohio. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1078:334-7.
- Acha P, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Washington, D.C: Pan American Health Organization; 1989.
- Bozeman FM, Shiral A, Humphries JW, Fuller HS. Ecology of Rocky Mountain spotted fever. II. Natural infection of wild mammals and birds in Virginia and Maryland. *Am J Trop Med Hyg*. 1967;16:48-59.
- Sangioni LA, Horta MC, Vianna MC, Gennari SM, Soares RM, Galvao MA, et al. Rickettsial infection in animals and Brazilian spotted fever endemicity. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:265-70.
- Pacheco RC, Horta MC, Moraes-Filho J, Ataliba AC, Pinter A, Labruna MB. Rickettsial infection in capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) from Sao Paulo, Brazil: serological evidence for infection by *Rickettsia bellii* and *Rickettsia parkeri*. *Biomédica*. 2007;27:364-71.
- Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, Zaki SR, Goldsmith CS, Goddard J, et al. *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis*. 2004;38:805-11.
- Raoult D, Paddock CD. *Rickettsia parkeri* infection and other spotted fevers in the United States. *N Engl J Med*. 2005;353:626-7.
- Paddock CD. *Rickettsia parkeri* as a paradigm for multiple causes of tick-borne spotted fever in the western hemisphere. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1063:315-26.
- Venzal JM, Portillo A, Estrada-Peña A, Castro O, Cabrera PA, Oteo JA. *Rickettsia parkeri* in *Amblyomma triste* from Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1493-5.
- Silveira I, Pacheco RC, Szabo MP, Ramos HG, Labruna MB. *Rickettsia parkeri* in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1111-3.
- Piza J, Salles-Gomes L, Rocha Lima H. Le typhus exanthématique a Sao Paulo. *CR Soc Seances Soc Biol Fil*. 1931;1106:1020-2.
- Dias E, Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. *Am J Trop Med Hyg*. 1939;19:103-8.
- Ripoll CM, Remondegui CE, Ordoñez G, Arazamendi R, Fusaro H, Hyman MJ, et al. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:350-4.
- Conti-Diaz IA, Rubio I, Somma M, Perez G. Lymphatic cutaneous rickettsiosis caused by *Rickettsia conorii* in Uruguay. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1990;32:313-8.
- López Del PJ, Abarca VK, Azocar AT. Clinical and serological evidence of canine rickettsiosis in Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2007;24:189-93.
- Zavala-Castro JE, Zavala-Velázquez JE, Walker DH, Ruiz EE, Lavida-Molina H, Olano JP, et al. Fatal human infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, México. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:672-4.
- Fuentes LG. First case of Rocky Mountain spotted fever in Costa Rica, Central America. *Rev Latinoam Microbiol*. 1979;21:167-72.
- De Rodaniche EC. Natural infection of the tick, *Amblyomma ca-*

- jennense*, with *Rickettsia rickettsii* in Panama. Am J Trop Med Hyg. 1953;2:696-9.
31. de Rodaniche EC, Rodaniche A. Spotted fever in Panama; isolation of the etiologic agent from a fatal case. Am J Trop Med Hyg. 1950;30:511-7.
32. Estrípeaut D, Aramburu MG, Saez-Llorens X, Thompson HA, Dasch GA, Paddock CD, et al. Rocky Mountain spotted fever, Panama. Emerg Infect Dis. 2007;13:1763-5.
33. Da Silva LJ. Enfermedades transmitidas por garrapatas en humanos. Ocurrencia, distribución e impacto en salud pública, con énfasis en el estado de São Paulo. Consulta OPS/OMS de expertos sobre rickettsiosis en las Américas Informe Final; Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil: OPS-OMS; 2004.
34. Walker DH. Tick-transmitted infectious diseases in the United States. Annu Rev Public Health. 1998;19:237-69.
35. Patiño L, Afanador A, Paul JH. A spotted fever in Tobia, Colombia: Preliminary report. Am J Trop Med Hyg. 1937;17:639-53.
36. Miranda A, Flórez S, Mattar S. Alta seroprevalencia de rickettsiosis en trabajadores del campo en el municipio de Ciénaga de Oro, Córdoba. Inf Quinc Epidemiol Nac. 2002;7:71-5.
37. Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrillo P, Hernández J, Parra E, et al. Rocky Mountain spotted fever, Colombia. Emerg Infect Dis. 2007;13:1058-60.
38. Hidalgo M, Sánchez R, Orejuela L, Hernández J, Walker DH, Valbuena G. Prevalence of antibodies against spotted fever group rickettsiae in a rural area of Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2007;77:378-80.
39. de Lemos ER, Alvarenga FB, Cintra ML, Ramos MC, Paddock CD, Ferebee TL, et al. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of Sao Paulo. Am J Trop Med Hyg. 2001;65:329-34.
40. Zavala-Velázquez JE, Ruiz-Sosa J, Vado-Solis I, Billings AN, Walker DH. Serologic study of the prevalence of rickettsiosis in Yucatán: evidence for a prevalent spotted fever group rickettsiosis. Am J Trop Med Hyg. 1999 ;61:405-8.
41. Acosta J, Urquijo L, Díaz A, Sepúlveda M, Mantille G, Heredia D, et al. Brote de rickettsiosis en Necoclí, Antioquia, febrero-marzo de 2006. Inf Quinc Epidemiol Nac. 2006;11:177-92.
42. Hidalgo M, Lizarazo D, Ovalle MV, Parra E, Vera M, Porras A, et al. Brote de rickettsiosis en Los Córdoba, departamento de Córdoba, febrero-marzo 2007. Inf Quinc Epidemiol Nac. 2007;12:371-5.
43. Price WH. The epidemiology of Rocky Mountain spotted fever. II. Studies on the biological survival mechanism of *Rickettsia rickettsii*. Am J Hyg. 1954;60:292-319.
44. Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? Infect Dis Clin North Am. 2008;22:415-32.
45. Crocquet-Valdés PA, Díaz-Montero CM, Feng HM, Li H, Barrett AD, Walker DH. Immunization with a portion of rickettsial outer membrane protein A stimulates protective immunity against spotted fever rickettsiosis. Vaccine. 2001;20:979-88.
46. Martínez JJ, Seveau S, Veiga E, Matsuyama S, Cossart P. Ku70, a component of DNA-dependent protein kinase, is a mammalian receptor for *Rickettsia conorii*. Cell 2005;123:1013-23.
47. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by *Rickettsia*. Ann N Y Acad Sci. 2003;990:1-11.
48. Martínez JJ, Cossart P. Early signaling events involved in the entry of *Rickettsia conorii* into mammalian cells. J Cell Sci. 2004;117:5097-106.
49. Walker DH. Targeting rickettsia. N Engl J Med. 2006;354:1418-20.
50. Silverman DJ, Wisseman CL Jr., Waddell AD, Jones M. External layers of *Rickettsia prowazekii* and *Rickettsia rickettsii*: occurrence of a slime layer. Infect Immun. 1978;22:233-46.
51. Hayes SF, Burgdorfer W. Reactivation of *Rickettsia rickettsii* in *Dermacentor andersoni* ticks: an ultrastructural analysis. Infect Immun. 1982;37:779-85.
52. Heinzen RA, Grieshaber SS, van Kirk LS, Devin CJ. Dynamics of actin-based movement by *Rickettsia rickettsii* in vero cells. Infect Immun. 1999;67:4201-7.
53. Heinzen RA. Rickettsial actin-based motility: behavior and involvement of cytoskeletal regulators. Ann N Y Acad Sci. 2003;990:535-47.
54. Wisseman CL Jr., Edlinger EA, Waddell AD, Jones MR. Infection cycle of *Rickettsia rickettsii* in chicken embryo and L-929 cells in culture. Infect Immun. 1976;14:1052-64.
55. Silverman DJ. Adherence of platelets to human endothelial cells infected by *Rickettsia rickettsii*. J Infect Dis. 1986;153:694-700.
56. Elghetany MT, Walker DH. Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever. Am J Clin Pathol. 1999;112:159-68.
57. Jones TF, Craig AS, Paddock CD, McKechnie DB, Childs JE, Zaki SR, et al. Family cluster of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 1999;28:853-9.
58. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, Krebs JW, Fishbein DB, Olson JG, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. Am J Trop Med Hyg. 1995;52:405-13.
59. Elston DM. Tick bites and skin rashes. Curr Opin Infect Dis. 2010;23:132-8.
60. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. Clin Microbiol Rev. 2005;18:719-56.
61. Silber JL. Rocky Mountain spotted fever. Clin Dermatol. 1996;14:245-58.
62. Ramos-e-Silva M, Pereira AL. Life-threatening eruptions due to infectious agents. Clin Dermatol. 2005;23:148-56.
63. Thorner AR, Walker DH, Petri WA Jr. Rocky mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 1998;27:1353-9.
64. Kaufmann JM, Zaenglein AL, Kaul A, Chang MW. Fever and rash in a 3-year-old girl: Rocky Mountain spotted fever. Cutis. 2002;70:165-8.
65. Pacheco OE, Giraldo MR, Martínez M, Hidalgo M, Echeverri I, Echevarria L, et al. Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos - Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. Inf Quinc Epidemiol Nac. 2008;13:145-56.
66. Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. J Infect Dis. 1984;150:480-8.

67. Fatal cases of Rocky Mountain spotted fever in family clusters -three states, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:407-10.
68. Kirk JL, Fine DP, Sexton DJ, Muchmore HG. Rocky Mountain spotted fever. A clinical review based on 48 confirmed cases, 1943-1986. Medicine (Baltimore). 1990;69:35-45.
69. Rocky Mountain spotted fever -United States, 1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1991;40:451-3.
70. Wilson LB, Chowning WM. Studies in *Pyroplasmosis hominis* ("spotted fever" or "tick fever" of the Rocky Mountains). J Infect Dis. 1904;1:31-57.
71. Drage LA. Life-threatening rashes: dermatologic signs of four infectious diseases. Mayo Clin Proc. 1999;74:68-72.
72. Sexton DJ, Corey GR. Rocky Mountain "spotless" and "almost spotless" fever: a wolf in sheep's clothing. Clin Infect Dis. 1992;15:439-48.
73. Walker DH, Lesesne HR, Varma VA, Thacker WC. Rocky Mountain spotted fever mimicking acute cholecystitis. Arch Intern Med. 1985;145:2194-6.
74. Walker DH, Henderson FW, Hutchins GM. Rocky Mountain spotted fever: mimicry of appendicitis or acute surgical abdomen? Am J Dis Child. 1986;140:742-4.
75. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LE, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. J Pediatr. 2007;150:180-4.
76. Doyle A, Bhalla KS, Jones JM 3rd, Ennis DM. Myocardial involvement in rocky mountain spotted fever: a case report and review. Am J Med Sci. 2006;332:208-10.
77. Feltes TF, Wilcox WD, Feldman WE, Lipskis DJ, Carter SL, Bugg GW. M-mode echocardiographic abnormalities in Rocky Mountain spotted fever. South Med J. 1984;77:1130-2.
78. Donohue JF. Lower respiratory tract involvement in Rocky Mountain spotted fever. Arch Intern Med. 1980;140:223-7.
79. Linnemann CC Jr, Janson PJ. The clinical presentations of Rocky Mountain spotted fever. Comments on recognition and management based on a study of 63 patients. Clin Pediatr (Phila). 1978;17:673-9.
80. Kaplowitz LG, Fischer JJ, Sparling PF. Rocky Mountain spotted fever: a clinical dilemma. Curr Clin Top Infect Dis. 1981;2:89-108.
81. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a seasonal alert. Clin Infect Dis. 1995;20:1111-7.
82. Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. Clin Microbiol Rev. 1989;2:227-40.
83. Lacz NL, Schwartz RA, Kapila R. Rocky Mountain spotted fever. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20:411-7.
84. Kaplan JE, Schonberger LB. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. Am J Trop Med Hyg. 1986;35:840-4.
85. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 1995;20:1118-21.
86. Tzianabos T, Anderson BE, McDade JE. Detection of *Rickettsia rickettsii* DNA in clinical specimens by using polymerase chain reaction technology. J Clin Microbiol. 1989;27:2866-8.
87. Dumler JS, Walker DH. Diagnostic tests for Rocky Mountain spotted fever and other rickettsial diseases. Dermatol Clin. 1994;12:25-36.
88. Sexton DJ, Kanj SS, Wilson K, Corey GR, Hegarty BC, Levy MG, et al. The use of a polymerase chain reaction as a diagnostic test for Rocky Mountain spotted fever. Am J Trop Med Hyg. 1994;50:59-63.
89. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, Paddock CD, Bloch KC, Krusell A, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis -United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-4):1-27.
90. Herbert WN, Seeds JW, Koontz WL, Cefalo RC. Rocky Mountain spotted fever in pregnancy: differential diagnosis and treatment. South Med J. 1982;75:1063-6.
91. Markley KC, Levine AB, Chan Y. Rocky Mountain spotted fever in pregnancy. Obstet Gynecol. 1998;91:860.
92. Stallings SP. Rocky Mountain spotted fever and pregnancy: a case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 2001;56:37-42.
93. Grossman ER, Walchek A, Freedman H. Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. Pediatrics. 1971;47:567-70.
94. Cale DF, McCarthy MW. Treatment of Rocky Mountain spotted fever in children. Ann Pharmacother. 1997;31:492-4.
95. Purvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:871-4.
96. Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH. Treatment of tick-borne diseases. Ann Pharmacother. 2002;36:1590-7.
97. Chapman AS, Murphy SM, Demma LJ, Holman RC, Curns AT, McQuiston JH, et al. Rocky mountain spotted fever in the United States, 1997-2002. Ann N Y Acad Sci. 2006;1078:154-5.
98. Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, Eloubeidi MA, Smith SR, Sexton DJ. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. Am J Med. 1996;101:621-6.
99. Archibald LK, Sexton DJ. Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 1995;20:1122-5.
100. Massey EW, Thames T, Coffey CE, Gallis HA. Neurologic complications of Rocky Mountain spotted fever. South Med J. 1985;78:1288-90, 303.
101. Bergeron JW, Braddom RL, Kaelin DL. Persisting impairment following Rocky Mountain Spotted Fever: a case report. Arch Phys Med Rehabil. 1997;78:1277-80.
102. Parker RT, Menon PG, Merideth AM, Snyder MJ, Woodward TE. Persistence of *Rickettsia rickettsii* in a patient recovered from Rocky Mountain spotted fever. J Immunol. 1954;73:383-6.
103. Monteiro JL. Estudos sobre o typho exantemático de S. Paulo. Mem Inst Butantan. 1931;6:1-136.
104. Angerami RN, Resende MR, Feltrin AF, Katz G, Nascimento EM, Stucchi RS, et al. Brazilian spotted fever: a case series from an endemic area in southeastern Brazil: clinical aspects. Ann N Y Acad Sci. 2006;1078:252-4.