

# INFECCIÓN POR RICKETTSIAS EN EL NOROESTE DE ARGENTINA

**REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA**

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Sánchez A, Herrera Verduguez M, Caucota C y col. Infección por rickettsias en el noroeste de Argentina. *Rev Arg Med* 71-76**RICKETTSIAL INFECTION IN NORTHWESTERN ARGENTINA**Alejandra P. Sánchez,<sup>1</sup> Mauricio Herrera Verduguez,<sup>1</sup> Claudia Caucota,<sup>2</sup> Marisa Ortega,<sup>1</sup> Marianela Borgatta, Ricardo A. León de la Fuente<sup>1</sup>

Recibido: 16 de abril de 2018.

Aceptado: 10 de mayo de 2018.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna y Terapia Intensiva. Hospital Papa Francisco, Ciudad de Salta.<sup>2</sup> Departamento de Diagnóstico y Tratamiento. Hospital Papa Francisco, Ciudad de Salta.**RESUMEN**

Las rickettsias son entidades clínicas emergentes y reemergentes del tipo zoonótico, de la familia *Rickettsiaceae*. Son un género de bacterias intracelulares obligadas transmitidas por diferentes vectores artrópodos hematófagos como garrapatas, pulgas, piojos y ácaros. Estos vectores condicionan el establecimiento y la epidemiología de la enfermedad en diferentes regiones del mundo. En la actualidad se reconocen aproximadamente 25 especies del género *Rickettsia* (1). La más virulenta de estas enfermedades febriles se conoce como la "Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas" (FMRR) causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii* (*R. rickettsii*) (2). Con tasas de letalidad documentadas de entre el 23 y 85% en la era preantibiótica y del 5% con un tratamiento adecuado (3). Los estudios realizados por Howard Ricketts en 1906 en curies y cobayos demostraron que la FMRR era transmitida a través de sangre infectada por una bacteria y que el vector eran las garrapatas (4). Se decidió llevar a cabo esta revisión con la intención de realizar una descripción general sobre el tema, y brindar información básica y actualizada sobre todo de *R. rickettsii*, que es el agente causal descrito en nuestra región como causante de enfermedad rápidamente letal cuando no media un tratamiento oportuno y adecuado.

**PALABRAS CLAVE.** Fiebre, rickettsia, erupción.**ABSTRACT**

*Rickettsial diseases are a genus of obligate intracellular bacteria transmitted by hematophagous arthropods such as ticks, fleas, lice and mites. These emerging and reemerging clinical entities of the zoonotic type are caused by strict intracellular bacteria of the family Rickettsiaceae, determined by the presence of specific vectors that condition the establishment and epidemiology in different regions of the world. At present, approximately 25 species of the Rickettsia genus are recognized (1). The most virulent of these febrile diseases is known as the Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) caused by the Rickettsia rickettsii (2). This disease belongs to the group of spotted fevers, with documented lethality rates between 23 and 85% in the preantibiotic era, and 5% with an adequate antibiotic treatment (3). In 1906, studies conducted by Howard Ricketts in curies and guinea pigs showed that RMSF was detected through infected blood and that the vector was ticks (4). We have selected the topic of this review to provide updated knowledge on Rickettsia rickettsii infectious disease, the principal bacteria described in our region, responsible for fatal disease without appropriate treatment.*

**KEY WORDS.** Fever, Rickettsia, rash, fatal, city of Salta.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

**AUTOR PARA CORRESPONDENCIA**

Ricardo León de la Fuente. Manzana 405 B, Barrio Solidaridad, Ciudad de Salta. CP 4400. Correo electrónico: ricalleon@gmail.com

## Epidemiología

Las rickettsiosis presentan distribución mundial y en varios países continúan siendo subdiagnosticadas debido sobre todo a una pobre sospecha clínica y por el hecho de ser confundidas con otras causas de síndrome febril agudo (5). Esta enfermedad fue reconocida por primera vez en Idaho (EE.UU.), originalmente denominada “sarampión negro”, por las características del rash, y comúnmente conocida con el nombre de “fiebre manchada”. Fue descrita en varios países del continente americano desde Canadá hasta Argentina (6). En Sudamérica se han descrito varios brotes de infección por *Rickettsia*, inicialmente en San Pablo, Brasil, en 1920 la “fiebre manchada brasileña”, en donde se confirmó como vector a la garrapata del complejo *Amblyomma cajennense* (K); Uruguay, 1990, vector *A. maculatum*; en Colombia se notificaron varios brotes, el más importante entre 1934-1936 con 65 personas afectadas y una tasa de letalidad del 95%. En Argentina, se realizaron las primeras descripciones de la enfermedad en 1999 a partir de seis casos confirmados pediátricos entre 1993 y 1994; cinco de estos residían en los departamentos de Santa Bárbara y San Pedro de Jujuy y uno había visitado el Parque Nacional “El Rey” de la provincia de Salta. Se logró confirmar la infección por *R. rickettsii* “fiebre manchada argentina” y además se identificó como vector a la garrapata del complejo *A. cajennense*, recolectada de animales cerca de la región y en algunos mamíferos como caballos y mascotas (7,8). Se detectó además la presencia de *A. americanus* y *Rhipicephalus sanguineus*, capaces también de transmitir rickettsias (9).

En la última década esta enfermedad ha presentado un patrón reemergente en Estados Unidos, Brasil, México, Costa Rica, Panamá, Colombia y Argentina. En la actualidad, particularmente en Argentina, en la provincia de Jujuy, se han confirmado a la fecha 19 casos de fiebre manchada argentina por *R. rickettsii* desde que se detectaron los primeros casos, en los departamentos de Santa Bárbara, Ledesma y Belgrano (10) y en la provincia de Salta en la zona del Parque Nacional El Rey y en El Tunal (departamento de Metán) (11).

## Ecología

En condiciones naturales, las bacterias del género *Rickettsia* pueden ser patógenas para huéspedes vertebrados e invertebrados, suelen utilizar artrópodos y pequeños mamíferos como reservorios y huéspedes amplificadores, siendo el ser humano un huésped accidental. Las garrapatas son los vectores de mayor importancia en la transmisión de microorganismos al hombre y a los animales (12). Estos son ácaros que cumplen la función de vector y reservorio de *R. rickettsii*, y transmiten la enfermedad a través de una mordedura-picadura. Tienen actividad estacional desde los meses de septiembre a abril, y las posibilidades de exposición a la enfermedad aumenta en esos meses del año (9).

En América, las garrapatas del género *Dermacentor*, *Rhipicephalus* y *Amblyoma* están fuertemente relacionadas con la transmisión de *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. massillae* y *R. africae*. La garrapata del complejo *A. cajennense* es la especie identificada como vector de *R. rickettsii* en Sudamérica (13); esta requiere un período aproximado de 6 a 24 horas de hematofagia continua en el ser humano para que se produzca la transmisión de estos microorganismos (3). La garrapata es el reservorio natural de *R. rickettsii* y en esta ejerce un efecto patológico pudiendo eventualmente matarla, lo que conduciría a su propia extinción; dicho efecto sería compensado por su habilidad de invadir y crecer en huéspedes vertebrados, creando así niveles suficientes y duraderos de rickettsemia para infectar otros ectoparásitos (14). Es necesaria también la presencia de reservorios “amplificadores” de la infección, que son principalmente mamíferos que característicamente presentan abundancia en las zonas endémico/enzoóticas que permita la disponibilidad casi permanente de un abundante número de animales susceptibles a la infección aguda, por ejemplo, roedores silvestres, marsupiales, coyotes y mapaches. Se ha comprobado también que algunos animales domésticos pueden ser usados como reservorios de esta enfermedad, como los caninos, felinos y equinos (15).

## Patogénesis

El ser humano es un huésped accidental en el ciclo de la rickettsia y la transmisión se da por medio de la saliva cuando la garrapata se está alimentando, pero también puede existir la posibilidad de entrada por mucosas, por la vía conjuntival y la vía aérea a los pulmones (accidentes de laboratorio o eventos de bioterrorismo) (16).

## Fisiopatología

La diseminación dentro del organismo se da inicialmente por vasos linfáticos y luego por vasos sanguíneos a todos los órganos. Las células endoteliales seguidas por los macrófagos son los blancos principales de las rickettsias, se produce proliferación endotelial y perivascular de células mononucleares causando daño endotelial directo, lo que lleva a un proceso de vasculitis de pequeños y medianos vasos, acompañado de extravasación de líquidos (17). Esto conduce a edema en el nivel de los tejidos afectados, hipovolemia y trastornos en el drenaje linfático (18).

## Clínica

El período de incubación dura entre 2 y 14 días después de la picadura de la garrapata que característicamente en *R. rickettsii* no duele y no forma escara necrótica, con una media de 7 días (19). Algunas pueden presentar escara de inoculación (única o

múltiples), que se define como una lesión costrosa necrótica con halo eritematoso circundante que determina la puerta de entrada de las rickettsias (20).

La gran mayoría de sus manifestaciones clínicas iniciales son inespecíficas y pueden ser compartidas con otras enfermedades infecciosas, especialmente virales y bacterianas, por lo que las mismas se encuentran enmarcadas entre los diagnósticos diferenciales de los síndromes febriles agudos. Las lesiones vasculares pueden afectar cualquier parte del cuerpo pero fundamentalmente la piel, las gónadas y las glándulas adrenales, con lesiones inflamatorias parenquimatosas y vasculitis del sistema nervioso central y corazón (9).

En las fases iniciales predomina fiebre de inicio agudo, síntomas inespecíficos, como malestar general, cefalea intensa, mialgias, artralgias, anorexia, vómitos y dolor abdominal, manifestaciones de tipo exantemático en la piel; la localización del rash en palmas y plantas es característico pero tardío e infrecuente (21). La tríada clásica es fiebre, cefalea y exantema, presente en un 3-5% en los primeros 3 días y hasta un 60-70% entre el día 7 y 10 de la enfermedad (22). El exantema se inicia típicamente en las muñecas y tobillos como lesiones maculares eritematosas pequeñas no pruriginosas, para diseminarse de forma centrípeta, incluidas palmas y plantas. En esta fase el exantema suele ser maculopapular asociado a petequias (23). El 10% de los pacientes nunca desarrollan manifestaciones exantemáticas. En los casos graves, debido al daño vascular y la baja perfusión sanguínea, pueden existir zonas de necrosis y gangrena en extremidades, son infrecuentes las hemorragias y la coagulación intravascular diseminada, y puede haber complicaciones en el nivel pulmonar (edema pulmonar, neumonía intersticial, síndrome de dificultad respiratoria del adulto), cerebral (meningitis, meningoencefalitis, convulsiones, déficit neurológico, estupor y coma), falla renal aguda, disfunción hepática y shock hipovolémico, raramente compromiso cardíaco; lo que puede propiciar una falla multiorgánica (24,25).

## Diagnóstico clínico y de laboratorio

Una adecuada anamnesis sobre los antecedentes epidemiológicos puede orientar al médico a un diagnóstico presuntivo (26). Debido a la rápida progresión natural, no debe demorarse el inicio del tratamiento antibiótico hasta obtener la confirmación de laboratorio y el tratamiento no debe ser discontinuado ante un resultado negativo en fase aguda de la enfermedad (27).

Hallazgos hematológicos y bioquímicos comunes son la trombocitopenia, el recuento total de leucocitos suele ser normal o ligeramente aumentado, y a menudo se observa un incremento en el número de neutrófilos inmaduros, elevación moderada de enzimas hepáticas (aspartato transaminasa y alanina transaminasa) e hiponatremia, especialmente a medida que avanza la enfermedad. Sin embargo, no se puede confiar en los valores de laboratorio para orientar las decisiones tempranas de tratamiento porque a menudo estos se encuentran dentro o ligeramente desviados del rango de referencia al comien-

zo de la enfermedad. Los indicadores de daño tisular difuso, como los niveles elevados de creatina quinasa o lactato deshidrogenasa sérica, pueden estar elevados más adelante en el transcurso de la enfermedad. La coagulación intravascular diseminada (CID) es rara. Cuando se evalúa el líquido cefalorraquídeo (LCR), se puede observar una pleocitosis linfocítica, o menos comúnmente neutrófila (habitualmente <100 células/microl). Las proteínas en LCR pueden estar moderadamente elevadas (100-200 mg/dl), y la glucorraquia está típicamente dentro del rango normal (28).

Existen diferentes métodos que pueden ser utilizados para el diagnóstico debiendo tener en cuenta previamente varios factores, como la sospecha del agente causal, el tiempo de inicio de los síntomas, las características del paciente, etc. Estas pruebas pueden ser tanto directas, como el cultivo celular, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, como indirectas, como fijación del complemento, prueba de Weil, ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y western blot (29). Los métodos moleculares utilizados incluyen PCR (reacción en cadena de la polimerasa), polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, por su sigla en inglés) y secuenciación multilocus (MLST, por su sigla en inglés) (30).

Se debe obtener una muestra en la etapa aguda tan pronto como sea posible en el inicio de la enfermedad y tomar una muestra convaleciente 10-20 días después. Una seroconversión o un aumento cuádruple en el título es una indicación de que se ha producido una infección por rickettsia (31) (Tabla 1). La biopsia de piel puede revelar *R. rickettsii* y el típico infiltrado mononuclear perivascular. El cultivo celular es el método más utilizado para aislar rickettsias a partir de muestras clínicas; sin embargo, no es tan sensible como los inmunoensayos y los métodos moleculares para confirmar el diagnóstico clínico de rickettsias en una muestra aguda (32).

## Diagnósticos diferenciales

- Infecciones bacterianas como bacteriemia por *Staphylococcus*, meningococcemia, mononucleosis
- Infecciones virales exantemáticas
- Flavivirus
- Fiebres hemorrágicas
- Hepatitis
- VIH
- Ehrlichiosis
- Erupción cutánea medicamentosa (33)

## Tratamiento

Desde el descubrimiento de la terapia antibiótica, disminuyó drásticamente el porcentaje de mortalidad de esta enfermedad. Es por eso que ante la sospecha clínica se debe administrar tratamiento antibiótico empírico temprano, debido a que en la mayoría de los casos el diagnóstico de certeza no

se obtiene en las primeras etapas de la enfermedad y la demora en el inicio del tratamiento de más de cinco días desde el comienzo de los síntomas puede traer como consecuencia la muerte o graves secuelas a largo plazo (27).

El tratamiento de elección para todas las fiebres manchadas por rickettsias es la doxiciclina en pacientes de todas las edades, incluyendo niños menores de 8 años y embarazadas. Como alternativa se utiliza tetraciclina de 25-50 mg/kg/día y cloranfenicol ante intolerancia o alergia a las tetraciclinas, a 50-75 mg/kg/día; sin embargo, el uso de este último está asociado a efectos adversos hematológicos y mayor riesgo de muerte (34). Se recomienda tratamiento endovenoso para los pacientes que presenten enfermedad grave y que requieran internación. La duración del tratamiento es de al menos cinco días, pero debería realizarse hasta tres días posteriores a la defervescencia de la fiebre o hasta la mejoría clínica; en pacientes con cuadros más graves el tratamiento se puede prolongar (32).

La administración de otros antibióticos incluidos los de amplio espectro (cefalosporinas, aminoglucósidos) no es eficaz (Tabla 1).

## Prevención

Hasta el momento no se disponen de vacunas licenciadas para evitar la infección, por lo que la mejor manera de prevenirla es idealmente evitando concurrir a zonas donde habite la garrapata para así disminuir la exposición a estos ectoparásitos.

- Uso de repelentes con n-dietil-meta-toluamida (DEET) sobre la piel y la ropa que contengan permectrina.
- Ropa adecuada: de colores claros, pantalones largos y camisas con mangas largas, que cubran muñecas, cintura y tobillo.
- Revisar la piel dos días después de la exposición.
- Desmalezado de los alrededores.
- Control de perros y animales.
- Revisar minuciosamente la ropa y pliegues de la piel de adultos y niños para descartar presencia de garrapatas (27,32).

## Conclusiones

Esta revisión pretende llevar a cabo una descripción general de las rickettsiosis producidas por *R. rickettsii*, para tener un mejor entendimiento de esta enfermedad letal y brindar información actualizada sobre esta patología olvidada en nuestro medio y comúnmente subdiagnosticada y subestimada en nuestra región, a pesar de haber sido descrita y estudiada desde hace varios años en el noroeste argentino (Jujuy). También pretende plantear preguntas motivo de preocupación para investigaciones futuras.

Es importante tenerla presente además como diagnóstico diferencial en turistas que presenten signos y síntomas

compatibles y que hayan visitado zonas rurales consideradas endémicas.

Es evidente la gran necesidad de un estudio ecoepidemiológico multidisciplinario, que asocie variables como la rickettsia misma, estudios del vector, el huésped vertebrado y el medio ambiente donde estos organismos interactúan entre sí en nuestra región (provincia de Salta, Argentina), también considerada zona endémica pero escasamente estudiada hasta la fecha.[RAM](#)

TABLA 1. TRATAMIENTO PARA FIEBRE MANCHADA POR RICKETTSIA

Adultos	Niños	Embarazadas
<b>Doxiciclina</b> 100 mg c/12 hrs. VO o EV. De 5 a 10 días	<b>Doxiciclina</b> 2,2 mg/kg c/12 hrs. Para <45 kg VO o EV. De 5 a 10 días	<b>Doxiciclina</b> 100 mg c/12 hrs. VO o EV. De 5 a 10 días
<b>Cloranfenicol</b> 50-75 mg/kg/día c/6 h. EV. De 5 a 10 días	<b>Cloranfenicol</b> 12,5-25 mg/kg c/6 h. EV. De 5 a 10 días	<b>Cloranfenicol</b> 50-75 mg/kg/día c/6 h. EV. De 5 a 10 días.

Adaptado de Quintero Vélez y colaboradores (2).

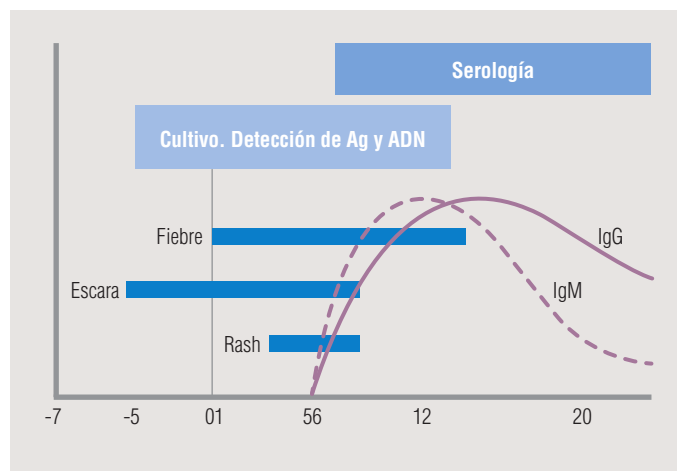


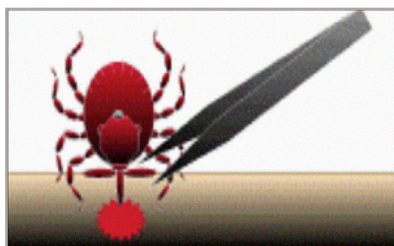
Figura 1. Evolución en el tiempo de los marcadores de infección por rickettsiosis en relación con la detección y el diagnóstico.

El día -7 es el tiempo aproximado en que el agente rickettsial es inoculado en el huésped.

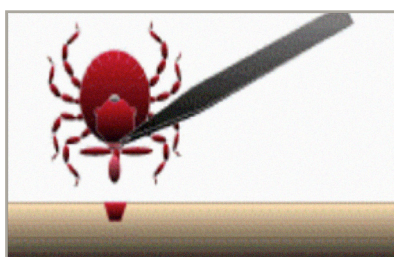
**Escara:** lesión en el sitio de la mordida; aparece a los pocos días, como una placa eritematosa e indurada con una escara central aunque generalmente *Rickettsia rickettsii* no genera escara de inoculación. **Fiebre:** momento en que se presenta fiebre y otros signos y síntomas.

**Rash:** maculopápulas cutáneas equimóticas, posteriormente exantema purpúrico. El cultivo de rickettsias, el antígeno (Ag) y la detección de ADN pueden ocurrir antes de la presentación de la enfermedad si se reconoce la lesión inicial, pero es más probable al momento de la presentación de la enfermedad y una a dos semanas después. Los ensayos serológicos (serología) pueden detectar IgM, IgG o ambos alrededor de 5-10 días después de la presentación de la enfermedad, y duran meses o años respectivamente (28).

## PASO 1



## PASO 2



**Figura 2.** Cómo extraer una garrapata de la piel.

Remover inmediatamente con una pinza de puntas finas con mucha delicadeza, lo más cerca posible a la superficie de la piel y utilizar guantes en lo posible (paso 1), tirando hacia arriba con presión constante y uniforme. No doblar ni arrancar la garrapata para que su aparato bucal no quede dentro de la piel (paso 2). Luego desinfectar el sitio de mordedura. No debe utilizarse vaselina, objetos calientes, nafta, querosén. Luego de sacarla lavarse las manos con agua y jabón (9,32).

Adaptado de <http://www.msaludjujuy.gov.ar/Infectologia/docs/zoonosis/Fiebre%20de%20las%20Monta%C3%B1as%20rocallosas-Jujuy.pdf> Consultada el 19 de enero de 2018.

## Referencias bibliográficas

- Hidalgo M, Faccini-Martínez A, Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Biomédica* 2013;33 (Supl.1):161-78 doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1466>
- Quintero Vélez JC, Hidalgo M, Rodas González JD. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *SICI*: 2027-1352(201201/04)17:12.0.TS;2-C, [www.javeriana.edu.co/universitas\\_scientiarum](http://www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum) 2012;17(1):82-99
- Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis –United States: A practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-27
- Ricketts H. A summary of investigations of the nature and means of transmission of Rocky Mountain spotted fever. *Contributions to Medical Science by Howard Taylor Ricketts, 1870–1910*. Chicago: University of Chicago Press; 1911:278-372
- Parola P, Labruna M, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in America: Unanswered questions and emerging diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:40-50 <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-009-0007-5>
- Renvoisé A, Mediannikov O, Raoult D. Old and new tickborne rickettsioses. *Int Health* 2009;1:17-25 <http://dx.doi.org/10.1016/j.inhe.2009.03.003>
- Ripoll CM, Remondegui CE, Ordóñez G, et al. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in subtropical territory of Jujuy, Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:350-4
- Paddock CD, Fernández S, Echenique GA, et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:687-92
- Dr. Carlos Ripoll, epidemiólogo, Director Provincial de Sanidad, Ministerio de Salud, Provincia de Jujuy
- <http://www.msaludjujuy.gov.ar/Infectologia/docs/zoonosis/Fiebre%20de%20las%20monta%C3%B1as%20rocallosas-Jujuy.pdf> Consultada el 19 de enero de 2018
- Dantas-Torres F, Chomel BB, Otranto D. Ticks and tickborne diseases: A one health perspective. *Trends Parasitol* 2012;16:1-10 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.003>
- Guglielmo AA, Beati L, Barros-Battesti DM, et al. Ticks (Ixodidae) on humans in South America. *Exp Appl Acarol* 2006;40:83-100 <http://dx.doi.org/10.1007/s10493-006-9027-0>
- Perlman SJ, Hunter MS, Zchori-Fein E. The emerging diversity of Rickettsia. *Proceedings of the Royal Society - Biological Sciences* 2006;273(1598):2097-2106

14. Elchos BN, Goddard J. Implications of presumptive fatal Rocky Mountain spotted fever in two dogs and their owner. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2003;223(10):1450-2
15. Valbuena G, Feng HM, Walker DH. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and 97 Rickettsioses in Colombia opportunities offered by unusual intracellular parasites. *Microbes and Infection* 2002;4(6):625-33
16. Uchiyama T. Tropism and pathogenicity of rickettsiae. *Front Microbiol* 2012;3:1-11 <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2012.00230>
17. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, et al. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(7):769-74
18. Lin L, Decker CF. Rocky mountain spotted fever. *Dis Mon* 2012;58:361-9 <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2012.03.008>
19. Cunha BA. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2008;8:143-4 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70022-7)
20. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2007;7:724-32 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70261-X)
21. Myers SA, Sexton DJ. Dermatologic manifestations of arthropod-borne diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:689-712
22. Sexton DJ, Corey GR. Rocky Mountain "spotless" and "almost spotless" fever: A wolf in sheep's clothing. *Clin Infect Dis* 1992;439-48 <http://dx.doi.org/10.1093/ciind/15.3.439>
23. Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by Rickettsia. *Annals of the New York Academy of Science* 2003;990:1-11
24. Elston DM. Rickettsial skin disease: Uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:541-4 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2005.01.016>
25. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:719-56 <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.4.719-756.2005>
26. Biggs H, Behravesh C, Traeger M. 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. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR, *Recommendations and Reports/Vol.65/No.2. Morbidity and Mortality Weekly Report* 13 de mayo de 2016
27. Holly M. Biggs. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis — United States A Practical Guide for Health Care and Public Health Professionals. Holly M. Biggs, MD. *Recommendations Reports* 2016;65(2)
28. Zavala J, Ruiz A. Las Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas: Respuesta inmune y sus proteínas inmunodominantes. *Rev Med Chile* 2004;132:381-7
29. Scola B, Raoult D. Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: Current Approaches to Diagnosis of Old and New Rickettsial Diseases. *J Clin Microbiol* 1997;2715-27
30. Allen LR. Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64:107-10
31. Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por Rickettsia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:163-72 - DOI: 10.1157/13072167
32. Ubeira C, Santini M, Angelitti V, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por Rickettsia parkeri. Administración General de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. C. Malbrán; Cuidad Autónoma de Buenos Aires; Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemo-epidemias – CENDIE; Cuidad Autónoma de Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, 2016. Libro digital, PDF
33. Walker DH, Paddock CD, Dumler JS. Emerging and re-emerging tick-transmitted rickettsial and ehrlichial infections. *Med Clin North Am* 2008;92:1345-61 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2008.06.002>
34. Sánchez A, Herrera Verduguez M, Asis E y col. Caso de evolución fatal de fiebre manchada en la provincia de Salta, 2018, en prensa