

**SEROPREVALENCIA A *Rickettsia*, GRUPO DE LAS FIEBRES MANCHADAS,  
EN ZONA RURAL DEL MUNICIPIO DE TOLUVIEJO, SUCRE**

**NORMA SUSANA ARRIETA HERNANDEZ  
ANDRES EDUARDO SALGADO MERCADO**

**UNIVERSIDAD DE SUCRE  
FACULTAD DE EDUCACION Y CIENCIAS  
PROGRAMA DE BIOLOGIA  
SINCELEJO – SUCRE  
2014**

**SEROPREVALENCIA A *Rickettsia*, GRUPO DE LAS FIEBRES MANCHADAS,  
EN DOS CORREGIMIENTOS DEL MUNICIPIO DE TOLUVIEJO, SUCRE**

**NORMA SUSANA ARRIETA HERNANDEZ  
ANDRES EDUARDO SALGADO MERCADO**

**Trabajo de grado presentado para optar el título de Biólogo (a)**

**Margaret Paternina Gómez  
Directora**

**Eduar Elías Bejarano Martínez  
Co-director**

**UNIVERSIDAD DE SUCRE  
FACULTAD DE EDUCACION Y CIENCIAS  
PROGRAMA DE BIOLOGIA  
SINCELEJO – SUCRE  
2014**

Nota de aceptación

---

---

---

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Sincelejo, (20 de Noviembre del 2014)

**“PERTENECE AL ESTUDIANTE EL DERECHO MORAL SOBRE LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL QUE REALICE PERSONAL / O CON LA ORIENTACIÓN DE UN ASESOR O TUTOR, EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES ACADÉMICAS”**

**ART. 29 Res. 1675 del 2012**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de grado, culminado con mucho esfuerzo, especialmente a Dios, por haberme cumplido y permitido alcanzar esta meta tan deseada.

A la memoria de mis 2 abuelos Alfonso y Rafael, quienes seguirán siendo uno de mis grandes motivos.

A mi familia, en particular a mi Madre, quien con su paciencia, apoyo y amor me alentó día a día a seguir luchando por alcanzar este logro.

**NORMA SUSANA ARRIETA HERNANDEZ**

## **DEDICATORIA**

A Dios principalmente que con su infinito amor y sabiduría ha guiado cada paso en mi vida y brindarme la fortaleza para recorrer este gran camino.

A mis padres Lilian Mercado González y Armando Salgado Buevas por ser mi apoyo, su amor incondicional en cada momento y no desampararme, a mi madre por darme la vida, por forjarme como un hombre de bien.

A mi abuelo Jesús Mercado Gómez que desde la eternidad siempre está conmigo, mi mayor inspiración.

A mis hermanos María Andrea Salgado y Cristian Camilo Salgado por compartir conmigo todo este camino y ser esa motivación constante.

A mi tía Ana Mercado Gómez por ser una segunda madre para mí, por su apoyo constante.

A mi familia por creer en mí en todo momento y su motivación constante.

A mis amigos y compañeros de la universidad porque en todos los momentos buenos o malos siempre nos brindamos apoyo y salir victoriosos en esta hermosa carrera.

**ANDRÉS EDUARDO SALGADO MERCADO.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A la universidad de Sucre y los profesores, por darnos la formación integral como persona y profesional.

A nuestra directora Margaret Paternina Gómez por su orientación durante este proceso.

A nuestro codirector Eduar Bejarano Martínez, por todos los consejos que fueron de gran ayuda al momento de realizar este trabajo investigativo.

A nuestra profesora Melba Vertel por sus asesorías estadísticas, consejos personales y su disponibilidad a cada momento.

Al laboratorio de investigaciones Biomédicas de la universidad de Sucre, por facilitar sus instalaciones, equipos y reactivos para el desarrollo de este proyecto.

## TABLA DE CONTENIDO

	pág.
LISTA DE GRÁFICAS.....	11
LISTA DE TABLAS .....	12
RESUMEN.....	13
ABSTRACT.....	15
INTRODUCCIÓN .....	16
1. MARCO REFERENCIAL.....	19
1.2 MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	22
1.2.1 Taxonomía de <i>Rickettsia</i> .....	22
1.2.2 Microbiología, ciclo de vida y entrada de <i>Rickettsia</i> a la célula hospedera.....	23
1.2.3 Rickettsiosis.....	27
1.2.4 Epidemiología de la rickettsiosis.....	28
1.2.5 Manifestaciones clínicas y patogénesis de la rickettsiosis.....	31
1.2.6 Respuesta inmune.....	33
1.2.7 Métodos diagnósticos de la rickettsiosis.....	36
2. METODOLOGÍA .....	40
2.1 ÁREA DE ESTUDIO.....	40
2.1.1 Toma de muestra.....	40
2.2 TIPO DE ESTUDIO .....	41
2.3 ENSAYO SEROLÓGICO PARA DETERMINAR EL CONTACTO HUMANO- <i>RICKETTSIA</i> .....	42
2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	43
2.4.1 Análisis descriptivo univariado.....	43
3. RESULTADOS.....	45
3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	45
3.2 ELISA (PRUEBA DE INMUNOABSORCIÓN LIGADA A ENZIMAS).....	46
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	46
4. DISCUSIÓN.....	50
5. CONCLUSIONES .....	56
6. RECOMENDACIONES.....	57



BIBLIOGRAFÍA.....58  
ANEXOS.....66

## LISTA DE FIGURAS

Pág.

FIGURA 1. MAPA DEL DEPARTAMENTO DE SUCRE EN EL QUE SE DESTACA LA UBICACIÓN GEOGRÁFICA DE LOS CORREGIMIENTOS DE CIENAGUITA Y CARACOL EN EL MUNICIPIO TOLUVIEJO. ....	40
FIGURA 2. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ELISA PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IGG HUMANOS A <i>RICKETTSIA</i> .....	477

## LISTA DE GRÁFICAS

Pág.

GRÁFICA 1. CARACTERÍSTICA DE LA POBLACIÓN MUESTREADA (OCUPACIÓN).....	45
GRÁFICA 2. CARACTERÍSTICA DE LA POBLACIÓN MUESTREADA (CONTACTO CON EL VECTOR).....	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.7</b>
GRÁFICA 3. RANGOS DE EDAD (JÓVENES, ADULTO Y MAYORES).....	477
GRÁFICA 4. ANÁLISIS DE CORRESPONDENCIA MÚLTIPLE ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS Y LA SEROPOSITIVIDAD A <i>RICKETTSIA</i> DEL GRUPO DE LAS FIEBRES MANCHADAS. ....	499

## LISTA DE TABLAS

pág.

TABLA 1. NÚMERO Y PORCENTAJE DE PERSONAS SEROPOSITIVAS Y LAS DIFERENTES VARIABLES.....	478
TABLA 2. SEROPREVALENCIA A <i>RICKETTSIA</i> , DEL GRUPO DE LAS FIEBRES MANCHADAS.	688

## RESUMEN

*Rickettsia*, pertenece a un género constituido por bacterias intracelulares obligadas y sus vectores principales son artrópodos ectoparásitos. Estas bacterias causan un grupo de enfermedades conocidas como rickettsiosis, que se caracterizan por tener un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde síntomas leves parecidos a los de la gripe, hasta formas severas caracterizadas por complicaciones orgánicas que pueden conducir a la muerte. En el municipio de Toluviéjo no se dispone de información actualizada acerca de la seroprevalencia a *Rickettsia*, lo cual se debe principalmente a la escasa realización de investigaciones afines, y por permanecer como una enfermedad desatendida en el sistema local y regional de salud. El objetivo del presente trabajo fue determinar la seroprevalencia a bacterias del género *Rickettsia*, grupo de las fiebres manchadas en los corregimientos Caracol y Cienaguita del municipio de Toluviéjo, en el departamento de Sucre y establecer posibles factores de riesgo. Los voluntarios firmaron un consentimiento informado, además de responder una encuesta. De cada voluntario se obtuvo una muestra de sangre venosa, a partir de la cual se obtuvo el suero, el cual fue analizado posteriormente mediante el ensayo serológico Ensayo de Inmunoadsorción Ligado a una Enzima (ELISA). Para esta prueba fueron empleados estuches comerciales, utilizando como antígeno la proteína externa de membrana (rOmp B nativa) purificada de *Rickettsia rickettsii*. Se tomaron muestras de 55 voluntarios, 25 de los cuales provenían del corregimiento de Cienaguita y 30 del corregimiento de Caracol. Un total de 3 (5.45%) muestras fueron positivas para la prueba ELISA. Los resultados demuestran la circulación de *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas en humanos de la zona rural del municipio de Toluviéjo. Por otra parte, no se asociaron significativamente la seroprevalencia y las variables sexo, edad, ocupación, material de la vivienda, contacto con el vector y episodios febriles en los últimos seis meses. Los datos aquí presentados demuestran la importancia de

incluir a las rickettsiosis, en el diagnóstico diferencial de los síndromes febriles que tienen lugar en esta región del departamento de Sucre.

**Palabras claves:** *Rickettsia*, rickettsiosis, seroprevalencia, Cienaguita, Caracol.

## ABSTRACT

*Rickettsia* belongs to a genus consisting of obligate intracellular bacteria and its main vectors are arthropod ectoparasites. These bacteria cause a group of diseases known as rickettsioses, which are characterized by a wide range of clinical manifestations, from mild symptoms similar to the influenza, to severe forms characterized by organic complications that can lead to death. In the municipality of Toluviéjo not available updates on the seroprevalence of *Rickettsia* information, this is mainly due to the low conducting research at the end, and remains a neglected disease in the local and regional health system. The aim of this study was to determine the seroprevalence of the spotted fever group rickettsiae, in the villages Caracol and Cienaguita of the municipality Toluviéjo in the department of Sucre, and identify possible risk factors too. The volunteers signed an informed consent and answer a survey. Was obtained a sample of venous blood from each volunteer and blood serum was extracted, which was subsequently analyzed by ELISA serological test. For this test were used kits commercial, using as antigen the purified outer membrane protein (rOmp native B) of *Rickettsia rickettsii*. Samples of 55 volunteers were taken, 25 of which came from the village of Cienaguita and 30 of the village of Caracol. A total of 3 (5.45%) samples were positive for the ELISA test. The results demonstrated the circulation of the spotted fever group rickettsiae in humans in the rural zone of Toluviéjo. On the other hand, were not significantly associated seroprevalence and sex, age, occupation, housing material, contact with vector and febrile episodes in the last six months. The presented data demonstrate the importance of including rickettsial diseases in the differential diagnosis of febrile syndromes that occur in this region of the department of Sucre.

**Key words:** *Rickettsia*, rickettsiosis, seroprevalence, Cienaguita, Caracol.

## INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Rickettsia* son microorganismos intracelulares obligados transmitidos por artrópodos hematófagos como garrapatas, piojos, pulgas y ácaros<sup>1</sup>. Su ecología está determinada por factores ambientales y la presencia de vectores específicos que condicionan el establecimiento y la epidemiología en diferentes regiones del mundo<sup>2</sup>. En condiciones naturales, las especies patógenas de *Rickettsia* suelen utilizar artrópodos y pequeños mamíferos como reservorios y hospederos amplificadores, el ser humano es un hospedero accidental que se ve afectado por la inoculación bacteriana, a través de la picadura de garrapatas (gran parte de las especies del grupo de las fiebres manchadas) o ácaros (*R. akari*) y por el contacto con heces de pulgas (*R. typhi*) o piojos (*R. prowazekii*) mediante abrasiones cutáneas<sup>3</sup>. La lesión endotelial con el aumento de la permeabilidad vascular, es la marca del evento fisiopatológico responsable de las manifestaciones severas, asociadas con la infección y proliferación de *Rickettsia* en el revestimiento endotelial de pequeñas arterias, venas y capilares (por ejemplo, edema, hipovolemia, e hipotensión)<sup>4,5</sup>.

---

<sup>1</sup> QUINTERO, J; HIDALGO, M; RODAS, J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. En: Universitas Scientiarum. 2012, vol. 17, no. 1, p. 82-99.

<sup>2</sup> RENVOISÉ, A & RAOULT, D. An update on rickettsiosis. En: Med Mal Infect. 2009, vol. 39, p.71-81.

<sup>3</sup> HIDALGO M, FACCINI A y VALBUENA G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. En: Biomédica. Marzo, 2013, vol. 33, Supl.1, p. 1-54.

<sup>4</sup> BLANTON, L. Rickettsial infections in the tropics and in the traveler. En: Division Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, the University of Texas Medical Branch. 2013, vol. 26, no. 00.

<sup>5</sup> LA SCOLA, B & RAOULT, D. Minireview Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: Current Approaches to Diagnosis of Old and New Rickettsial Diseases. En: Journal of clinical microbiology. Noviembre, 1997, vol. 35, no. 11, p. 2715–2727.



Las pruebas serológicas IFI (Inmunofluorescencia Indirecta) y ELISA se emplean para diagnosticar y realizar estudios seroepidemiológicos de rickettsiosis. Aunque ELISA es eficaz para la detección de casos agudos y para estudios sobre la seroepidemiología de infecciones por *Rickettsia*<sup>6</sup>, y ha demostrado ser una herramienta serológica fiable, conveniente y altamente sensible para la investigación en diversas áreas, la prueba IFI es el método estándar para la confirmación serológica de la infección por *Rickettsia*.

Durante el siglo XX tanto en Sudamérica como en Norteamérica, únicamente eran reconocidas tres rickettsiosis, que son la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, el tifus epidémico y el tifus endémico. No obstante, a partir del año 2000 se han descrito más de 10 especies de *Rickettsia* previamente desconocidas en este continente, tanto en artrópodos como en humanos con rickettsiosis; hecho que las clasifica como entidades clínicas emergentes y re-emergentes<sup>7</sup>. El conocimiento de la existencia y distribución geográfica alrededor del mundo de las rickettsiosis, especialmente del grupo de las fiebres manchadas (GFM), se ha ido expandiendo. En algunos países, entre ellos Colombia, estas patologías continúan siendo sub-diagnosticadas debido a una pobre sospecha clínica y al ser confundidas con otras causas de síndrome febril agudo y, a pesar de que existen métodos diagnósticos estandarizados, muchos de estos no están disponibles para las entidades médicas, presentan situaciones de reacción cruzada entre las diferentes especies del género *Rickettsia* o requieren instalaciones de alto nivel de complejidad<sup>7</sup>, esta situación se ve reflejada en las zonas rurales del país donde se han reportado brotes de rickettsiosis<sup>8,9,10</sup>.

---

<sup>6</sup> DO, E, *et al.* Development of recombinant OmpA and OmpB proteins as diagnostic antigens for rickettsial disease. En: Microbiol Immunol. 2009, vol. 53, p. 368–374.

<sup>7</sup> HIDALGO M, FACCINI A y VALBUENA G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. En: Biomédica. Marzo, 2013, vol. 33, Supl.1, p. 1-54.

<sup>8</sup> ACOSTA, J, *et al.* Brote de *Rickettsia rickettsii* en Necoclí, Antioquia, Colombia. En: Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Febrero-Marzo, 2006, vol. 11, p. 161-176.

<sup>9</sup> HIDALGO, M, *et al.* Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. En: Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Febrero, 2011b, vol. 106, no. 1, p. 117-118.

En el departamento de Sucre solo se ha realizado un estudio seroepidemiológico sobre las bacterias del género *Rickettsia* pertenecientes al GFM en trabajadores del campo, en el que se reportó una seroprevalencia del 7,8%. Uno de los individuos que arrojó un resultado positivo pertenecía al municipio de Toluviejo, el cual presenta condiciones ecológicas para la presencia del vector de *Rickettsia rickettsii*, *Amblyomma cajennense* s.l., y donde la población manifestó la presencia de garrapatas dentro de la vivienda<sup>11</sup>.

La necesidad de conocer el panorama al respecto de los índices de prevalencia a *Rickettsia* GFM en el departamento de Sucre, hizo este estudio para determinar la seroprevalencia de estas bacterias, y establecer si existe relación entre los factores demográficos y la seropositividad a estos patógenos en los corregimientos de Cienaguita y Caracol en el municipio de Toluviejo.

---

<sup>10</sup> PACHECO O, *et al.* Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos - Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. En: Inf Quinc Epidemiol Nac. Mayo, 2008, vol. 13. P. 145-56.

<sup>11</sup> PATERNINA M, *et al.* Presencia de *Amblyomma cajennense* en el departamento de Sucre. En: Resúmenes 39º Congreso Sociedad Colombiana de Entomología - Socolen. Nuevas Tecnologías en la Entomología. 2012, p. 78.

## 1. MARCO REFERENCIAL

### 1.1 MARCO DE ANTECEDENTES

En 1883 un médico en Idaho, EEUU, describió una forma de sarampión “negro” con una patogenicidad similar a las fiebres manchadas en la ribera del río Snake Valley. La enfermedad con el nombre de “fiebres manchadas”, no aparece en la bibliografía médica sino hasta 1899 cuando Maxey describe una enfermedad febril con delirio y exantema<sup>12</sup>, y en ese año es reconocida por primera vez en Norte América. Los patólogos Wilson y Chowning en 1902, fueron los pioneros en investigar la etiología de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) quienes estudiaron la enfermedad a partir de necropsias de individuos infectados y la describieron como una falla en los capilares sanguíneos asociada a infección con parásitos intra-eritrocitarios (*Pyroplasma hominis*)<sup>13</sup>. En una serie de estudios realizados entre 1906 y 1910, Ricketts transmitió la enfermedad a conejillos de indias (*Cavia porcellus*) y a monos (*Macacus rhesus*) inoculando la sangre de pacientes con FMMR. Además, demostró la transmisión de la enfermedad por la garrapata de la madera, *Dermacentor andersoni*, infectadas naturalmente; también que la sangre de los animales que sobrevivían a la infección era protectora para otros animales infectados, si se inoculaba varios días antes de la infección<sup>14</sup>.

Brasil es el país latinoamericano con el mayor número de casos registrados de FMMR, allí la infección se conoce desde 1920. Después de varios informes en las décadas de 1930 y 1940, la cantidad de reportes disminuyó, pero desde finales de 1980 hasta la actualidad ha habido un claro resurgimiento de la enfermedad.

---

<sup>12</sup> HUN-OPFER, L. Las fiebres manchadas y su importancia en Costa Rica. En: AMC. Abril-Junio, 2008, vol. 50, no. 2, p. 77-86.

<sup>13</sup> QUINTERO, J; HIDALGO, M; RODAS, J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. En: Universitas Scientiarum. 2012, vol. 17, no. 1, p. 82-99.

<sup>14</sup> HUN-OPFER. Op. Cit., p. 81.

En Argentina, entre noviembre de 1993 y marzo de 1994, 6 niños con antecedentes de picadura por garrapatas desarrollaron signos y síntomas sugestivos de la enfermedad; a dos de ellos se les confirmó y dos fallecieron. En 1990 se diagnosticaron por serología varios casos en Uruguay. En otros países latinoamericanos la enfermedad ha sido reportada desde hace varias décadas<sup>15</sup>, en México se reportaron varios casos en 1940 y un caso mortal en el 2004. En Costa Rica el primer caso fue descrito en 1979, en Panamá se detectaron cinco casos en la década de 1950, dos de ellos fatales, y recientemente se registró un caso mortal de una niña de 4 años<sup>16</sup>.

En Colombia los primeros casos de la fiebre de Tobia, nombre que se le dio a la fiebre manchada de las montañas rocosas, ocurrieron entre 1934 y 1936 en la población de Tobia, un municipio de Cundinamarca con 62 casos fatales (95 % de mortalidad)<sup>17</sup>, después de ese brote no se reportaron casos de la enfermedad por casi 70 años<sup>18</sup>. Motivados por el desconocimiento de esta infección en Colombia, la Universidad de Córdoba realizó en el año 2001 un estudio de seroprevalencia a *Rickettsia* sp. en trabajadores del campo en la zona rural del municipio de Ciénaga de Oro, Córdoba, donde se encontró que 49% de los sujetos presentaron anticuerpos. Posteriormente en 2004, la Universidad de Córdoba realizó otro estudio de seroprevalencia a *Rickettsia* sp, pero esta vez en el departamento de Sucre, donde se encontró una tasa de 7.8%<sup>19</sup>. A partir de estos estudios se despertó interés en el tema, y es así como en el año 2005 en Villeta, Cundinamarca se reportó una seroprevalencia del 40%<sup>20</sup>.

---

<sup>15</sup> DÍAZ, J y CASTAÑO, J. Fiebre manchada de las montañas rocosas: Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Revisión de tema. Asociación Colombiana De Infectología. En: Revista Infectio. 2010, vol.14, no. 4, p. 264-276.

<sup>16</sup> Ibid., p. 269.

<sup>17</sup> PATIÑO, L, *et al.* A spotted fever in Tobia, Colombia. En: Am J Trop Med Hyg. 1937, vol. 17, p. 639 – 653.

<sup>18</sup> MATTAR, S y MIRANDA, J. Rickettsiosis: situación actual en Colombia. En: Biomédica. 2011, vol. 31, sup. 3, p. 134-136.

<sup>19</sup> RÍOS, R, *et al.* Seroprevalencia de *Leptospira* sp., *Rickettsia* sp. y *Ehrlichia* sp. en trabajadores rurales del departamento de Sucre, Colombia. En: Infectio. 2008, vol. 12, no. 2, p. 319-323.

<sup>20</sup> MATTAR, S y GONZÁLEZ, M. Ratras, ácaros, guerras, pobreza, negligencia y rickettsiosis. En: Revista MVZ Córdoba. 2011, vol. 16, no. 2, p. 2433-2434.

En el 2006 se presentaron brotes de fiebres hemorrágicas en el municipio de Necoclí, Antioquia. Cincuenta personas estuvieron involucradas en el brote, 14 se clasificaron como casos sospechosos o probables, cinco soldados y nueve civiles, todos residentes en Necoclí, de los cuales cinco murieron (tres soldados y dos civiles) con una tasa de letalidad de 35 %. Posteriormente, en el 2007 a unos 300 km al oeste de Necoclí, se presentó un brote de fiebre de origen desconocido en el municipio de Los Córdoba, Córdoba, el cual inicialmente fue atribuido a dengue hemorrágico. Veinte pacientes satisfacían la definición de caso sospechoso y once fueron confirmados por inmunofluorescencia, cuatro casos fueron fatales (tasa de letalidad de 36 %). En el 2008, en el corregimiento Alto de Mulatos en el municipio de Turbo-Antioquia se informó la presencia de cuatro muertes, tres de las cuales ocurrieron en menores de edad aparentemente relacionados con un brote de rickettsiosis (tasa de letalidad de 26,6 %). Recientemente, en 2011 en el municipio de Pachaquiario (Meta) se demostró una seroprevalencia de 59 % en trabajadores del campo. En 2011 otro caso de rickettsiosis fue diagnosticado por el Instituto Nacional de Salud, en un paciente procedente de Mariquita-Tolima y que estuvo en un área rural del departamento de Santander. El paciente presentaba una sintomatología clínica compatible con rickettsiosis y los resultados de la IFI demostraron títulos positivos para IgM e IgG a *R. rickettsii*<sup>21</sup>.

---

<sup>21</sup> MATTAR, S y MIRANDA, J. Rickettsiosis: situación actual en Colombia. En: Biomédica. 2011, vol. 31, sup. 3, p. 134-136.

## 1.2 MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL

**1.2.1 Taxonomía de *Rickettsia*** Las bacterias del género *Rickettsia* pertenecen a la familia Rickettsiaceae, dentro del orden Rickettsiales, en la subdivisión Alpha Proteobacterias. Tradicionalmente, el orden Rickettsiales se dividía en tres familias, Rickettsiaceae, Bartonellaceae y Anaplasmataceae, pero en los últimos años esta taxonomía se ha reorganizado. Entre los cambios más notorios se encuentran la exclusión de la familia Bartonellaceae (incluida *Bartonella quintana*, el agente de la fiebre de las trincheras) del orden Rickettsiales<sup>22</sup>.

En la actualidad, con base en análisis filogenéticos, se propone una clasificación para las especies de este género. Esta clasificación describe cuatro grupos: grupo de las fiebres manchadas (GFM) entre las que se incluyen *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. parkeri*, *R. helvetica*, *R. massiliae*, *R. japonica*, entre otras, grupo del tifus (GT) que comprenden a *R. prowazekii* y *R. typhi*, grupo transicional conformado por *R. akari*, *R. australis* y *R. felis*, asociadas a piojos, garrapatas y ácaros. Finalmente, el grupo ancestral con *R. bellii* y *R. canadensis*<sup>23</sup>. Aunque Merhej *et al.* en 2011 proponen una clasificación que contempla los grupos con subgrupos: GFM (subgrupo *R. rickettsii*, subgrupo *R. massiliae*, subgrupo *R. helvetica* y subgrupo *R. akari*) y GT (subgrupo *R. Prowazekii*) y otros dos grupos, el grupo *R. canadensis* (*R. canadensis*) y el grupo *R. bellii* (*R. bellii*)<sup>24</sup>.

---

<sup>22</sup> LABRUNA, M, *et al.* Rickettsiosis en América Latina, el Caribe, España y Portugal. En: Revista MVZ. Mayo-Agosto, 2011, vol. 16, no. 2, p. 2435-2457.

<sup>23</sup> MANSUETO P, *et al.* New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases. En: Clin Dev Immunol. 2012, p. 2-26.

<sup>24</sup> MERHEJ, V y RAOULT, D. Rickettsial evolution in the light of comparative genomics. En: Biol Rev Camb Philos Soc. 2011, vol. 86, p. 379-405.

Las bacterias patógenas del género *Rickettsia* pertenecen principalmente a dos de los grupos: GT compuesto por *Rickettsia prowazekii* y *Rickettsia typhi*, cuyos vectores son piojos (*Pediculus humanus*) y pulgas (*Xenopsylla cheopis*) respectivamente y, GFM compuesto por más de 20 especies, siendo las más patógena *Rickettsia rickettsii*. El GFM se diferencia del GT por la presencia de una proteína de membrana externa denominada OmpA (del inglés Outer Membrane Protein A) y porque las garrapatas actúan como sus vectores principales. El grupo tifus presenta un crecimiento intracitoplasmático, y el grupo de las fiebres manchadas realizan su crecimiento dentro del núcleo y el citoplasma<sup>25</sup>.

### **1.2.2 Microbiología, ciclo de vida y entrada de *Rickettsia* a la célula hospedera**

*Rickettsia* constituye un género de bacterias cocobacilares, gram-negativas aeróbicas, su tamaño oscila entre 0.2-0.5 µm de diámetro por 0.3 - 2.0 µm de longitud. Poseen dos envolturas: la membrana citoplasmática interna y la pared celular que es más extensa en la que es posible identificar dos capas: una interior electrodensa de peptidoglicano, ácido murámico y ácido diaminopimélico y otra más externa de lipopolisacárido (con débil actividad de endotoxina), separadas por un espacio periplásmico. No tienen flagelos y está rodeado por una biopelícula poco adherente. El tamaño del genoma es de aproximadamente 1,1 Mpb (Megapares de bases) y contienen alrededor de 834 genes<sup>26</sup>. *Rickettsia* se reproduce por fisión binaria en el citoplasma y ocasionalmente en el núcleo de las células que infectan, principalmente endoteliales y linfoides circulantes<sup>27</sup>.

---

<sup>25</sup> LABRUNA, M, *et al.* Rickettsiosis en América Latina, el Caribe, España y Portugal. En: Revista MVZ. Mayo-Agosto, 2011, vol. 16, no. 2, p. 2435-2457.

<sup>26</sup> BARBA J. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. En: Revista Mexicana de Patología Clínica. 2009, vol. 56, no.3, p.193-208.

<sup>27</sup> NEGRONI, M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2ª ed. – Buenos Aires. Médica Panamericana. 2009, p. 37-39.

Al ser bacterias intracelulares obligadas, se han desarrollado para aprovechar al máximo el entorno del citosol de las células hospederas. De este modo, han sufrido una evolución reductiva, descartando muchos de los genes necesarios para la síntesis de metabolitos, lo que las ha hecho completamente dependiente del entorno intracelular de la célula hospedera mamífera para el crecimiento y la supervivencia<sup>28</sup>.

Las especies de garrapatas pertenecientes a la familia Ixodidae, también llamadas garrapatas duras, pueden actuar como vectores y/o reservorios de *Rickettsia rickettsii*, así como del resto de microorganismos del GFM<sup>29</sup>. Dependiendo del área geográfica, se conocen varias especies de garrapatas que sirven como vectores del microorganismo: Las garrapatas *Dermacentor andersoni* y *Dermacentor variabilis*, son los principales vectores de la infección en los Estados Unidos, y *Amblyomma cajennense* (garrapata Cayena) es el vector más importante en Centroamérica y Suramérica. *Amblyomma aureolatum* y *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata café del perro) también son vectores reconocidos en Suramérica<sup>30</sup>. 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<sup>31</sup>. Las garrapatas adquieren especies de *Rickettsia* GFM a través de la transmisión transovárica (hembra adulta a huevo), el paso trans-estadial (de huevo a larva, ninfa y adulto), y por adquisición horizontal durante la alimentación en un hospedero rickettsémico<sup>32</sup>. Estos mecanismos le permiten a la bacteria sobrevivir en la naturaleza por períodos prolongados y le

---

<sup>28</sup> CHAN, Y; RILEY, S y MARTÍNEZ, J. Adherence to and invasion of host cells by spotted fever group *Rickettsia* species. En: *Frontiers in Microbiology*. Diciembre, 2010, vol. 1, p. 1-10.

<sup>29</sup> Ellison, DW, *et al.* Limited Transcriptional Responses of *Rickettsia rickettsii* Exposed to Environmental Stimuli. En: *PLoS ONE*. 2009, vol. 4, no. 5

<sup>30</sup> DÍAZ, J y CASTAÑO, J. Fiebre manchada de las montañas rocosas: Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Revisión de tema. Asociación Colombiana De Infectología. En: *Revista Infectio*. 2010, vol.14, no. 4, p. 264-276.

<sup>31</sup> CHAN, Y; RILEY, S y MARTÍNEZ, J. *Op. cit.*, p. 5.

<sup>32</sup> WALKER, D & ISMAIL, N. Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. En: *Nature reviews- microbiology*. Mayo, 2008, vol. 6, p. 375-386.



confieren mayor longevidad y resistencia al ambiente, pero la infección afecta negativamente a la garrapata hospedera<sup>33</sup>.

Los principales reservorios naturales de las garrapatas vectores de *R. rickettsii* son mamíferos pequeños y algunos tipos de ganado que son infestados por todos los estadios parasitarios. 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. Los seres humanos sólo son hospederos accidentales y también pueden ser picados por todas las formas del ectoparásito<sup>34</sup>.

Cuando la garrapata se adhiere a un ser humano hay prostaglandinas liberadas de la saliva de la garrapata al hospedero. La cantidad de acciones causadas por estas prostaglandinas inhibe la respuesta inmune humana. Aspirasa, una enzima en la saliva de la garrapata, se cree que aumenta el flujo de sangre a la mordedura causando vasodilatación, también inhibe la formación de un coágulo en el sitio mediante la prevención de la agregación plaquetaria. Hay también otros agentes en la saliva de la garrapata que inhiben la coagulación, facilitando la transmisión de *Rickettsia* al hospedero<sup>35</sup>.

Para las bacterias patógenas del género *Rickettsia* dependiente de un nicho intracitoplasmático rico en nutrientes, la invasión de células diana es un requisito esencial para su posterior replicación y propagación intercelular<sup>36</sup>.

---

<sup>33</sup> CHAN, Y; RILEY, S y MARTÍNEZ, J. Op. cit., p. 5.

<sup>34</sup> DÍAZ, J y CASTAÑO, J. Fiebre manchada de las montañas rocosas: Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Revisión de tema. Asociación Colombiana De Infectología. En: Revista Infectio. 2010, vol.14, no. 4, p. 264-276.

<sup>35</sup> FOUTS, B. Rickettsial and other Tick-Borne infections. En: Critical care nursing clinics. 2007, vol. 19, p. 27-38.

<sup>36</sup> SAHNI, S & RYDKINA, E. Host-cell interactions with pathogenic *Rickettsia* species. En: Future Microbiol. Abril, 2009, vol. 4, p. 323-339.

Durante la infección *in vivo*, muestran un tropismo para el revestimiento de células endoteliales vasculares (ECs) de los vasos sanguíneos pequeños y medianos tanto en los seres humanos y en modelos experimentales de infección, donde también invaden y proliferan, en menor grado, en monocitos-macrófagos, y hepatocitos, los cuales propagan la infección al resto del endotelio vascular<sup>37</sup>. Sin embargo, estas bacterias patógenas son capaces de infectar y replicarse *in vitro* en un gran número de diferentes tipos de células.

Un constituyente principal de la membrana externa de las bacterias gram-negativas es el lipo-polisacárido, pero en contraste con lo observado en varios patógenos, su papel como adhesina rickettsial fue descartada. Debido a que *Rickettsia* perdió su capacidad para unirse a las células hospederas después del calentamiento o la incubación con tripsina, fue sugerida la implicación de ligandos proteicos<sup>38</sup>. Los principales y mejor caracterizados son proteínas de membrana externa expuestas en la superficie, rOmpA y rOmpB, ambas presentes en *Rickettsia* GFM y sólo rOmpB en los organismos del GT<sup>39</sup>. Aunque los estudios iniciales de inhibición, identificaron a rOmpA como una proteína crítica para la adhesión de *R. rickettsii* a las células hospederas<sup>40</sup>, los enfoques experimentales identificaron a la proteína B de membrana externa de *Rickettsia* (rOmpB) como un ligando para Ku70<sup>41</sup>, una proteína quinasa situada en el citoplasma y en la membrana plasmática, como el receptor de la célula hospedera implicado en la internalización de *Rickettsia*<sup>42</sup>. Esta invasión rickettsial requiere la presencia de microdominios ricos en colesterol conteniendo Ku70 y el reclutamiento de una ubiquitina ligasa, c-cbl, al foco de entrada para la ubiquitinación de Ku70<sup>43</sup>.

---

<sup>37</sup> MANSUETO P, *et al.* New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases. En: Clin Dev Immunol. 2012, p. 2-26.

<sup>38</sup> BALRAJ, P; RENESTO, P y RAOULT, D. Advances in *Rickettsia* Pathogenicity. Rickettsiology and Rickettsial Diseases-Fifth International Conference. En: Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009, vol. 1166, p. 94–105.

<sup>39</sup> SAHNI, S & RYDKINA, E. Host-cell interactions with pathogenic *Rickettsia* species. En: Future Microbiol. Abril, 2009, vol. 4, p. 323–339.

<sup>40</sup> *Ibi.*, p. 330

<sup>41</sup> MANSUETO P, *et al.* Op. cit., p. 15.

<sup>42</sup> MANSUETO P, *et al.* Op. cit., p. 15.

<sup>43</sup> SAHNI, S & RYDKINA, E. Op. cit., p. 327.

**1.2.3 Rickettsiosis** Las zoonosis representan una seria amenaza para la salud y el bienestar de las poblaciones, entre ellas la rickettsiosis, las cuales son causadas por múltiples especies, y por ende la gran variedad de patologías relacionadas a las mismas<sup>44</sup>. Dentro de éstas se incluyen el tifus epidémico (causada por *Rickettsia prowazekii*), FMMR (*Rickettsia rickettsii*), la fiebre manchada del Mediterráneo (*Rickettsia conorii*), el tifus murino (*Rickettsia typhi*)<sup>45</sup> y al menos otras 10 rickettsiosis, muchas de las cuales sólo fueron reconocidas en los últimos 20 años (rickettsiosis por *Rickettsia africae*, *Rickettsia honei*, *Rickettsia aeschlimannii*, *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia parkeri*, *Rickettsia slovacica*)<sup>46</sup>.

La rickettsiosis sigue constituyendo un problema sanitario de gran impacto, por lo que es importante recordar los millones de muertos por tifus en Rusia y Polonia entre 1915 y 1922<sup>47</sup> y FMMR que produjo 224 muertes durante 1983 en los Estados Unidos<sup>48</sup>. Estas enfermedades no han sido erradicadas todavía en ningún lugar del mundo ya que persisten focos endémicos y epidémicos. La persistencia de estos focos está relacionada con la amplia distribución geográfica de los hospederos y vectores; el aumento de los vectores favorecido por los cambios climáticos y las actividades humanas que alteran la vegetación y la fauna; el mayor acercamiento del hombre a animales reservorios y la existencia de varios hospederos y/o vectores secundarios<sup>49</sup>.

---

<sup>44</sup> BUITRAGO, D y PACHÓN, H. Epidemiología de las Rickettsiosis, Una Revisión Narrativa. Aportes para la Vigilancia Epidemiológica. Tesis de Especialización en Epidemiología. Bogotá D.C. Universidad de Antioquia. 2008. 15-88 p.

<sup>45</sup> RAOULT, D & ROUX, V. Rickettsioses as Paradigms of New or Emerging Infectious Diseases. En: Clin. Microbiol Rev. 1997, vol.10, no. 4, p. 694–719.

<sup>46</sup> MERHEJ, V y RAOULT, D. Rickettsial evolution in the light of comparative genomics. En: Biol Rev Camb Philos Soc. 2011, vol. 86, p. 379-405.

<sup>47</sup> ABRIATA, G. Enfermedades por rickettsias. En: Boletín epidemiológico periódico. 2006

<sup>48</sup> MASTERS, E, *et al*. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. En: Archives of Internal Medicine. 2003, vol. 163, no. 7, p.769-774.

<sup>49</sup> ABRIATA, G. Op. cit., p. 25.

No obstante, por ser enfermedades desatendidas que siguen surgiendo como infecciones febriles en los trópicos se constituyen, en especial la rickettsiosis del GFM, en una lista creciente de enfermedades clínicas con grados de severidad variables, asociadas a una serie de especies rickettsiales ya establecidas como patógenas para humanos y emergentes en todo el mundo<sup>50</sup>. La rickettsiosis del GFM se caracteriza por rasgos clínicos similares, incluyendo fiebre, erupción, dolor de cabeza y mialgias, con la formación de escaras en el sitio de la picadura en muchos, pero no en todos los casos<sup>51</sup>.

Los nombres de las enfermedades asociadas con estos organismos son a menudo descriptivos en lo que respecta a su distribución geográfica originalmente reconocida (por ejemplo, *R. japonica* y la fiebre manchada japonesa). Aunque, estos nombres no abarcan el alcance completo de la distribución de estos agentes, como en el caso de la fiebre manchada de la isla Flinders (causada por *R. honei*), que se ha reportado en Tailandia y Nepal<sup>52</sup>.

**1.2.4 Epidemiología de la rickettsiosis** Las bacterias del género *Rickettsia*, pueden ser patógenas para hospederos vertebrados e invertebrados, varias de las especies de este género han sido la causa de numerosas epidemias en todo el mundo. Uno de los brotes más importantes registrados en la historia es el de tifus, que causó dos millones de muertes en el año de 1576 en México<sup>53</sup>.

---

<sup>50</sup> BLANTON, L. Rickettsial infections in the tropics and in the traveler. En: Division Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, the University of Texas Medical Branch. 2013, vol. 26, no. 00.

<sup>51</sup> WOOD, H & ARTSOB, H. Spotted fever group rickettsiae: a brief review and a Canadian perspective. En: Zoonoses Public Health. 2012, vol. 59, Supl. 2, p. 65-79.

<sup>52</sup> BLANTON, L. Op. cit., p. 8.

<sup>53</sup> QUINTERO, J; HIDALGO, M; RODAS, J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. En: Universitas Scientiarum. 2012, vol. 17, no. 1, p. 82-99.

La FMMR no ocurre en brotes o epidemias de rápida progresión, ya que las garrapatas son ectoparásitos eventuales de humanos y generalmente se alimentan de sangre sólo una vez en cada estadio<sup>54</sup>. En México se reportaron varios casos en 1940 y un caso mortal en el 2004<sup>55</sup>. En Sur América se han descrito varios brotes de infección por bacterias del género *Rickettsia* en diferentes países: En Brasil, *R. rickettsii* fue descrita desde 1920 como el agente causal de la fiebre manchada Brasileña (FMB), la cual es transmitida por *Amblyomma cajennense*. En Uruguay en 1990, se presentaron casos de Fiebre manchada diagnosticados por IFI en los cuales el vector incriminado fue la garrapata *Amblyomma maculatum*, que fue recolectada de mascotas caninas<sup>56</sup>. Ocho especies de *Rickettsia* han sido asociadas con enfermedad humana en Latinoamérica y el Caribe, entre ellas *R. rickettsii* agente etiológico de FMMR en México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Argentina; en efecto, *R. rickettsii* mostró en Latinoamérica un incremento en su distribución y expansión en las últimas décadas. De hecho, la fiebre manchada de las montañas rocosas asociada con garrapatas, es actualmente considerada una enfermedad reemergente en México, Sur y Centro América<sup>57</sup>. *R. prowazekii* es el causante del tifus epidémico en Argentina, Bolivia, Chile, Ecuador, Guatemala, México y Perú; *R. felis* causa la fiebre manchada de las pulgas en México.

---

<sup>54</sup> PACHECO O, *et al.* Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos - Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. En: Inf Quinc Epidemiol Nac. Mayo, 2008, vol. 13. P. 145-56.

<sup>55</sup> BERMÚDEZ, S, *et al.* Serologic evidence of human *Rickettsia* infection found in three locations in Panamá. En: Biomédica. Septiembre, 2012, vol. 33, Supl.1.

<sup>56</sup> QUINTERO, J; HIDALGO, M; RODAS, J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. En: Universitas Scientiarum. 2012, vol. 17, no. 1, p. 82-99.

<sup>57</sup> LABRUNA, M, *et al.* Rickettsiosis en América Latina, el Caribe, España y Portugal. En: Revista MVZ. Mayo-Agosto, 2011, vol. 16, no. 2, p. 2435-2457.

La ubicación geográfica de Colombia en el trópico, bajo la influencia de los océanos Atlántico y Pacífico, y la diferente topografía, influye para que se presenten notables variaciones en la pluviosidad y el clima, lo cual incide en los cambios moderados y drásticos de temperatura, y en la humedad relativa según la altitud.

Estas características geográficas y climáticas permiten la zonificación agrícola y pecuaria, pero también establecen condiciones ecológicas óptimas para los artrópodos vectores (dípteros hematófagos y garrapatas)<sup>58</sup>. La rickettsiosis es endémica en Colombia, fue descrita por primera vez en el país por Patiño *et al.* en 1937 en la localidad de Tobia, Cundinamarca<sup>59</sup>.

En el año 2001, se realizó un estudio de seroprevalencia en el municipio de Ciénaga de Oro, Córdoba donde se reportó una seroprevalencia de 49 %. Dos años después, se estudiaron dos casos mortales de rickettsiosis en una comunidad cercana a Villeta y Tobia, Cundinamarca. Recientemente, en los departamentos de Córdoba y Antioquia, se han presentado brotes esporádicos de rickettsiosis con altas tasas de letalidad reportados en Necoclí en el año 2006<sup>60</sup> por Acosta *et al.*, seguido en el año 2007 en Los Córdoba<sup>61</sup> y en Altos de Mulatos en el año 2008<sup>62</sup>. Recientemente, en 2011 en el municipio de Pachaquiario, Meta, se demostró una alta seroprevalencia en trabajadores del campo<sup>63</sup>.

---

<sup>58</sup> VIZCAÍNO, O. *Anaplasma marginale*: noxa de rickettsias, antigénica, inmunológica y económicamente importante en bovinos de áreas intertropicales. III Congreso Latinoamericano de Enfermedades Rickettsiales. En: Biomédica. 2011, vol. 31, Supl. 11-73.

<sup>59</sup> PATIÑO, L, *et al.* A spotted fever in Tobia, Colombia. En: Am J Trop Med Hyg. 1937, vol. 17, p. 639 – 653.

<sup>60</sup> ACOSTA, J, *et al.* Brote de *Rickettsia rickettsii* en Necoclí, Antioquia, Colombia. En: Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Febrero-Marzo, 2006, vol. 11, p. 161-176.

<sup>61</sup> HIDALGO, M, *et al.* Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. En: Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Febrero, 2011b, vol. 106, no. 1, p. 117-118.

<sup>62</sup> PACHECO O, *et al.* Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos - Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. En: Inf Quinc Epidemiol Nac. Mayo, 2008, vol. 13. P. 145-56.

<sup>63</sup> MIRANDA J, *et al.* Vigilancia de la infección por *Rickettsia* sp. en capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) un modelo potencial de alerta epidemiológica en zonas endémicas. En: Biomédica. 2011, vol. 31, p. 216-221.

**1.2.5 Manifestaciones clínicas y patogénesis de la rickettsiosis** El cuadro clínico se caracteriza por presentar un periodo de incubación entre 2 y 14 días posterior a la picadura de la garrapata (aproximadamente el 40% de los pacientes lo recuerda), con una media de 7 días<sup>64</sup>.

En las fases iniciales predominan síntomas inespecíficos como fiebre de inicio abrupto, malestar general, escalofríos, cefalea intensa, mialgias, artralgias, anorexia, vómito, dolor abdominal, entre otros; los cuales suelen simular infecciones virales<sup>65</sup>. La tríada clínica clásica es fiebre, cefalea y exantema, presente únicamente en 3-5% en los primeros tres días, aumentando hasta un 60-70% entre el día siete y 10 de la enfermedad<sup>66</sup>. El exantema inicia típicamente en muñecas y tobillos como lesiones maculares eritematosas pequeñas no pruriginosas, para diseminarse de forma centrípeta, alcanzando las extremidades y el tronco. En esta fase el exantema suele ser maculopapular asociado a petequias<sup>67</sup>.

---

<sup>64</sup> HIDALGO, M; FACCINI, A y VALBUENA, G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos, epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. En: Biomédica. Marzo, 2013, vol. 33, Supl.1, p. 1-54.

<sup>65</sup> CUNHA, B. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. En: Lancet Infect Dis. 2008, vol. 8:143-4.

<sup>66</sup> DANTAS-TORRES, F. Rocky Mountain spotted fever. En: Lancet Infect Dis. 2007, vol. 7, p. 724-32.

<sup>67</sup> MYERS, S & SEXTON, D. Dermatologic manifestations of arthropod-borne diseases. En: Infect Dis Clin North Am. 1994, vol. 8, p. 689-712.

En cuanto a la fisiopatología, las células endoteliales, a excepción de *R. akari* (tropismo por los macrófagos), son el blanco donde invaden y proliferan estos microorganismos, causando daño endotelial directo asociado a liberación de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo, lo que lleva a un proceso de vasculitis de pequeños y medianos vasos acompañado de extravasación de líquidos<sup>68</sup>, causando así un edema a nivel de los tejidos afectados e hipovolemia<sup>69</sup>. El edema producido puede amenazar la vida del paciente cuando se presenta en los pulmones y el cerebro; y se asocia también con fallas en el drenaje linfático. Igualmente, la baja perfusión sanguínea puede generar daños renales, isquemia en extremidades con secuelas permanentes por pérdida de la irrigación, además de otros órganos y propiciar así una falla multi-orgánica. Se ha especulado, que el daño a nivel tisular causado por la falta de nutrientes y oxígeno, la hipovolemia y el edema pulmonar, se podría también sumar la coagulación intravascular diseminada (CID), empeorando el cuadro clínico y la letalidad de la enfermedad, debido a las abundantes hemorragias que se pueden presentar<sup>70</sup>.

En casos severos, *Rickettsia* causa un edema pulmonar no cardiogénico, neumonía intersticial, y el síndrome de distrés respiratorio del adulto asociado con hipoxemia, miocarditis intersticial, nódulos perivasculares gliales del sistema nervioso central, y lesiones vasculares similares en la piel, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, músculos esqueléticos y los riñones<sup>71</sup>.

---

<sup>68</sup> HIDALGO, M; FACCINI, A y VALBUENA, G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. En: Biomédica. Marzo, 2013, vol. 33, Supl.1, p. 1-54.

<sup>69</sup> QUINTERO, J; HIDALGO, M; RODAS, J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. En: Universitas Scientiarum. 2012, vol. 17, no. 1, p. 82-99.

<sup>70</sup> Ibid., p. 85.

<sup>71</sup> YU, X; ISMAIL, N & WALKER, D. *Rickettsia* Department of Pathology, Sealy Center for Vaccine Development, Center for Biodefense and Emerging infectious Diseases. En: University of Texas Medical Branch, Galveston. 2009, p 1121-1145.



**1.2.6 Respuesta inmune** *Rickettsia* GFM es detectada mediante diversos mecanismos del sistema inmune innato, dentro de los que se incluyen a receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los receptores transmembrana tipo Toll (TLRs), y proteínas de la familia de receptores tipo NOD citosólico. El receptor toll tipo 4 (TLR4) tiene un papel importante en la inflamación y la inmunidad, y su expresión ha sido reportada en la mayoría de los tejidos del cuerpo. TLR4 es bien conocido como receptor para LPS y su activación es crítica para la respuesta a bacterias Gram negativas. Recientemente, se han encontrado mutaciones en TLR4 humano que se asocia con una respuesta menor a LPS y un mayor riesgo de infecciones gram-negativas tanto en los seres humanos y animales de experimentación. La señalización de TLR4 está ligada con LPS rickettsiales, por lo que es importante en la activación de las células presentadoras de antígeno, en este caso, las células dendríticas (DCs) las cuales conllevan a la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, IL-12, e IL-23), a la iniciación de la inmunidad innata contra *Rickettsia* (expansión de células natural killer-NK), a la producción de IFN- $\gamma$  y al subsiguiente desarrollo de respuestas adaptativas de tipo T<sub>H</sub>1 o T<sub>H</sub>17 (implicadas en las respuestas inmunes protectoras frente a patógenos bacterianos). Por el contrario, la falta de estimulación de TLR4 durante la presentación de antígenos conduce a la expansión desproporcionada de linfocitos T-reguladores (Treg)- Foxp3, CD4+, CD25+ y la posterior supresión de la respuesta inmune pro-inflamatoria contra *Rickettsia*. TLR4 ligado a DCs inducen el reclutamiento de células NK a ganglios linfáticos de drenaje. Este reclutamiento y la producción de IFN- $\gamma$  derivados de las células NK en nódulos linfáticos de drenaje, son importantes en el aumento de la respuesta inmune T<sub>H</sub>1<sup>72</sup>.

---

<sup>72</sup> MANSUETO P, *et al.* New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases. En: Clin Dev Immunol. 2012, p. 2-26.

La generación de las respuestas protectoras de células T a los agentes infecciosos es un proceso complejo en el que las citoquinas y las moléculas co-estimuladoras proporcionan señales que dirigen el desarrollo de la inmunidad adaptativa<sup>73</sup>. El papel crítico del IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  destaca la importancia de la T helper tipo 1 (Th1) en la inmunidad celular (como sería de esperar para un microorganismo bacteriano intracelular) en las defensas del hospedero contra las infecciones por *Rickettsia*, ya que ambas citoquinas, en particular IFN- $\gamma$ , son productos de los linfocitos T activados y células NK<sup>74</sup>. Las células T CD8+ proporcionan una mayor contribución a la inmunidad protectora a largo plazo contra *Rickettsia*, en comparación a las células T CD4+<sup>75</sup>. La inmunidad protectora mediada por células T CD4+ requiere la producción de IFN- $\gamma$  de células T, mientras que las células T CD8+ median la protección a través de la producción de IFN- $\gamma$  y la muerte citotóxica. El análisis histopatológico de las lesiones en las biopsias de piel humana, casos de autopsia de FMMR y los modelos de ratones revela un infiltrado perivascular rico en linfocitos T CD4+ y CD8+ y de monocitos/macrófagos alrededor de las áreas de infección del endotelio por *Rickettsia*. Los mecanismos efectores de estas células infiltrantes probablemente actúan en conjunto para eliminar a *Rickettsia* desde el endotelio infectado, por la activación de los mecanismos de inducción rickettsicidal endotelial y/o eliminación mediada por linfocitos T citotóxicos (LTC) de células infectadas. La importancia de los mecanismos citolíticos se sugiere debido a que ratones C57BL/6 knockout para el gen perforina, son 1000 veces más susceptibles a la infección letal con *Rickettsia*, que los ratones de tipo silvestre<sup>76</sup>.

---

<sup>73</sup> YU, X; ISMAIL, N & WALKER, D. *Rickettsia* Department of Pathology, Sealy Center for Vaccine Development, Center for Biodefense and Emerging infectious Diseases. En: University of Texas Medical Branch, Galveston. 2009, p 1121-1145.

<sup>74</sup> VALBUENA, G; FENG, H & WALKER, D. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites. En: Microbes and Infection. 2002, vol. 4, p. 625–633.

<sup>75</sup> *Ibid.*, p. 627.

<sup>76</sup> *Ibid.*, p. 628.

La respuesta inmune humoral resultaría más importante en la prevención de la reinfección, más que en la eliminación de la infección primaria de *Rickettsia*, debido a que la infección natural no desencadena la producción de anticuerpos protectores antes de la eliminación<sup>77</sup>.

En el modelo animal de rickettsiosis GFM, ratones C3H/SCID que recibieron MAb (del inglés-monoclonal antibody) contra OmpA o OmpB de *Rickettsia*, o antisueros policlonales específicos a *Rickettsia* 48h antes de la infección por vía intravenosa con 10 LD<sub>50</sub> de *R. conorii* fueron completamente protegidos, mientras que los anticuerpos anti-LPS o fragmento Fab de los anticuerpos policlonales no son protectores<sup>78</sup>. El análisis cinético de desarrollo de anticuerpos contra *R. conorii* revela que los anticuerpos a LPS aparecen el día 6 durante la enfermedad, mientras que los anticuerpos a OmpA y OmpB aparecen en el día 12 después de la recuperación de la infección. La respuesta de las células T contra *Rickettsia* alcanza un pico a los 9-12 días posteriores<sup>79</sup>, lo que sugiere que los anticuerpos para OmpA y OmpB son dependientes de células T, mientras que los anticuerpos contra LPS son independientes de células T. Dado que se han detectado anticuerpos contra OmpA y OmpB en el día 12, después de que se había producido la recuperación de la enfermedad, parece más probable que una respuesta de anticuerpos desempeñaría un papel importante en la inmunidad protectora contra la reinfección, que en la eliminación de la infección primaria en un hospedero inmunocompetente.

---

<sup>77</sup> YU, X; ISMAIL, N & WALKER, D. *Rickettsia* Department of Pathology, Sealy Center for Vaccine Development, Center for Biodefense and Emerging infectious Diseases. En: University of Texas Medical Branch, Galveston. 2009, p 1121-1145.

<sup>78</sup> FENG, H, *et al.* Fc-dependent polyclonal antibodies and antibodies to outer membrane proteins A and B, but not to lipopolysaccharide, protect SCID mice against fatal *Rickettsia conorii* infection. En: Infect. Immun. Abril, 2004a, vol. 72, p. 2222 – 2228.

<sup>79</sup> YU, X; ISMAIL, N & WALKER, D. Op. cit., p. 1130.

El mecanismo potencial de la protección mediada por anticuerpo contra *Rickettsia* ha sido examinado<sup>80</sup>, la observación de que los fragmentos Fab de antisero policlonal no proporcionan la protección in vivo indica que los anticuerpos median la protección probablemente a través de la mejora de la opsonización y la fagocitosis de organismos. Células endoteliales de ratón cultivadas *in vitro* y líneas celulares de macrófagos incubadas con *R. conorii*, previamente bloqueadas por diferentes tipos de anticuerpos, revelan que la porción Fc de los anticuerpos mejora la adhesión de *Rickettsia* opsonizadas y la subsiguiente internalización. La unión de anticuerpos policlonales o MAbs contra OmpA u OmpB de *Rickettsia* mejora la eventual muerte intracelular. Además, anticuerpos policlonales y MAbs anti-OmpB inhibe el escape de *R. conorii* del fagosoma, lo que resulta en la muerte intrafagolisosomal de *Rickettsia* mediada por el oxígeno nítrico, intermediarios de oxígeno reactivo y la inanición L-triptófano<sup>81</sup>.

**1.2.7 Métodos diagnósticos de la rickettsiosis** El diagnóstico del grupo de las fiebres manchadas es un verdadero desafío para la salud pública, debido a que las manifestaciones son inespecíficas y pueden llevar a diagnósticos errados<sup>82</sup>. Es importante recordar que las enfermedades del grupo de las fiebres manchadas han sido durante mucho tiempo descritas únicamente sobre la base de la evidencia clínica. El advenimiento de nuevas herramientas de diagnóstico directo e indirecto son útiles en la identificación de *Rickettsia*<sup>83</sup> y han mejorado drásticamente la eficiencia del diagnóstico de la rickettsiosis.

---

<sup>80</sup> FENG, H, *et al.* Effect of antibody on the rickettsia – host cell interaction. *En: Infect. Immun.* Junio, 2004b, vol. 72, p. 3524 – 3530.

<sup>81</sup> YU, X; ISMAIL, N & WALKER, D. *Rickettsia* Department of Pathology, Sealy Center for Vaccine Development, Center for Biodefense and Emerging infectious Diseases. *En: University of Texas Medical Branch, Galveston.* 2009, p 1121-1145.

<sup>82</sup> DÍAZ, J y CASTAÑO, J. Fiebre manchada de las montañas rocosas: Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Revisión de tema. *Asociación Colombiana De Infectología.* *En: Revista Infectio.* 2010, vol.14, no. 4, p. 264-276.

<sup>83</sup> QUINTERO, J; HIDALGO, M; RODAS, J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *En: Universitas Scientiarum.* 2012, vol. 17, no. 1, p. 82-99.

Las pruebas directas son aquéllas que detectan el antígeno, los ácidos nucleicos, o que implican el crecimiento del organismo y la visualización de agentes rickettsiales mediante tinción. Esta categoría incluye la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional y PCR en tiempo real (RT-PCR), el cultivo celular, la técnica de Shell vial y la inmunohistoquímica<sup>84</sup>. Estos son los únicos métodos que proveen un diagnóstico acertado durante la fase aguda de la enfermedad<sup>85</sup>, y se usan de forma separada o combinados, cada vez con mayor frecuencia en el mundo, haciendo posible la determinación de una manera rápida, eficaz y directa de las especies de *Rickettsia* infectantes. Cabe aclarar, que son sumamente costosos y por lo tanto no resulta tan fácil su implementación en laboratorios no especializados.

Aunque *Rickettsia* puede aislarse o detectarse en muestras clínicas, las pruebas serológicas siguen siendo una herramienta indispensable en el diagnóstico de las enfermedades rickettsiales. Éstas clasifican dentro de los métodos indirectos, presentando una utilidad diagnóstica retrospectiva, dentro de los que se incluyen la detección de anticuerpos circulantes en plasma, por medio de pruebas serológicas como Weil-Felix, inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoperoxidasa indirecta, aglutinación en látex y el ensayo de inmunoadsorción ligado a una enzima (ELISA)<sup>86</sup>.

---

<sup>84</sup> HIDALGO, M. Diagnóstico y epidemiología de enfermedades rickettsiales en Colombia. En: Rev. MVZ Córdoba. 2010, vol. 15, no. 1, p. 2013-2015.

<sup>85</sup> RAOULT, D & PAROLA, P. Rickettsial Diseases. En: Informa Healthcare. 2007, p. 315-30.

<sup>86</sup> MURRIA, P; BARON, E & JORGENSEN, J. Manual of clinical microbiology eighth edition. En: Murray EicPR. 2003, p. 1005-1013.

La prueba Weil-Felix fue el primero de los ensayos serológicos en ser utilizado<sup>87</sup>, basado en la detección de anticuerpos frente a diversas especies de *Proteus* (*P. vulgaris* OX2, *P. vulgaris* OX19 y *P. mirabilis* OXK), que contienen antígenos con epítopes de reacción cruzada entre los antígenos de los miembros del género *Rickettsia*, con la excepción de *R. akari*. Por medio de esta prueba, los anticuerpos aglutinantes son detectables después de 5 a 10 días tras la aparición de los síntomas, siendo detectados principalmente los anticuerpos del tipo de inmunoglobulina M (IgM). La baja sensibilidad y especificidad de la prueba de Weil-Felix, también ha sido demostrada para el diagnóstico de la FMMR y la Fiebre Manchada Mediterránea, además con el desarrollo de técnicas que son utilizadas para el crecimiento de *Rickettsia*, esta prueba debería ser utilizada sólo como primera línea de pruebas en laboratorios de hospitales con poca infraestructura<sup>88</sup>.

De las pruebas serológicas mencionadas, el 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 el 94% cuando se hace en la fase de convalecencia, 14 a 21 días después del inicio de los síntomas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el tratamiento temprano puede bloquear o suprimir la aparición de anticuerpos en la convalecencia<sup>89</sup>. A pesar que la prueba serológica por medio de IFI es definida como el método de referencia, así como de fácil acceso y manejo, presenta situaciones de reacción cruzada entre las diferentes

---

<sup>87</sup> RAOULT, D & ROUX, V. Rickettsioses as Paradigms of New or Emerging Infectious Diseases. En: Clin. Microbiol Rev. 1997, vol.10, no. 4, p. 694–719.

<sup>88</sup> LA SCOLA, B & RAOULT, D. Minireview Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: Current Approaches to Diagnosis of Old and New Rickettsial Diseases. En: Journal of clinical microbiology. Noviembre, 1997, vol. 35, no. 11, p. 2715–2727.

<sup>89</sup> DÍAZ, J y CASTAÑO, J. Fiebre manchada de las montañas rocosas: Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Revisión de tema. Asociación Colombiana De Infectología. En: Revista Infectio. 2010, vol.14, no. 4, p. 264-276.

especies del género *Rickettsia*, sobre todo cuando éstas pertenecen a un mismo grupo (GFM, GT), dadas sus características antigénicas compartidas<sup>90</sup>.

Una metodología más estandarizada es ELISA, que ha sido utilizada durante años en estudios de vigilancia, donde un gran número de sueros pueden evaluarse al mismo tiempo<sup>91</sup>. La prueba ELISA fue introducida por primera vez para la detección de anticuerpos contra *Rickettsia typhi* y *Rickettsia prowazekii*. Esta técnica es altamente sensible y reproducible, permitiendo la diferenciación de los anticuerpos IgG e IgM, fue adaptada más adelante para el diagnóstico de la FMMR y el tifus de los matorrales<sup>92</sup>, de manera tal que tiene muchas aplicaciones y su potencial para la detección inmunológica es ampliamente reconocido. ELISA ha demostrado ser una herramienta serológica fiable, conveniente y altamente sensible para la investigación en diversas áreas. La rickettsiosis puede ser diagnosticada usando una variedad de pruebas de laboratorio, pero ELISA es eficaz para detectar casos agudos y para estudios sobre la seroepidemiología de infecciones<sup>93</sup>.

---

<sup>90</sup> HIDALGO, M; FACCINI, A y VALBUENA, G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. En: Biomédica. Marzo, 2013, vol. 33, Supl.1, p. 1-54.

<sup>91</sup> RICHARDS A. Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. En: FEMS Immunol Med Microbiol. 2012, vol. 64, p. 107–110.

<sup>92</sup> LA SCOLA, B & RAOULT, D. Minireview Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: Current Approaches to Diagnosis of Old and New Rickettsial Diseases. En: Journal of clinical microbiology. Noviembre, 1997, vol. 35, no. 11, p. 2715–2727.

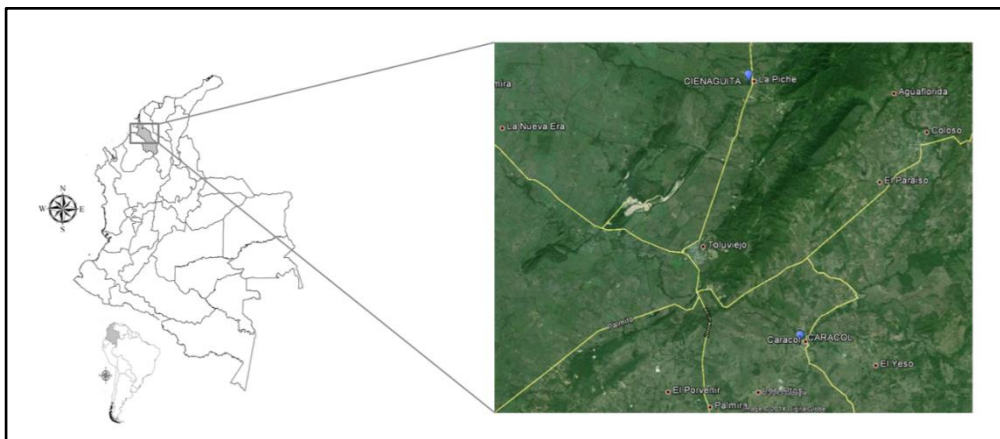
<sup>93</sup> DO, E, *et al.* Development of recombinant OmpA and OmpB proteins as diagnostic antigens for rickettsial disease. En: Microbiol Immunol. 2009, vol. 53, p. 368–374.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 ÁREA DE ESTUDIO

El departamento de Sucre está ubicado en la Costa Norte de Colombia, entre los departamentos de Córdoba y Bolívar. Posee una extensión territorial de 10.670 Km<sup>2</sup>. El municipio de Tuluvejo se encuentra ubicado al norte del departamento de Sucre; limita al norte con el municipio de San Onofre, al sur con el municipio de Sincelejo, al este con los municipios de Colosó y Morroa y al oeste con el municipio de Santiago de Tolú. Posee una extensión territorial de 276.49 Km<sup>2</sup> cuadrados, que se dividen en el área urbana con una extensión de 1.6 Km<sup>2</sup> y el área rural con una extensión de 274.89 Km cuadrados, y cuenta con una población rural de 18.503 habitantes. El muestreo fue realizado en los corregimientos de Cienaguita y Caracol, ubicados en las coordenadas 9°27'04.30''N – 75°25'07.67''O, 9°25'02.39''N – 75°23'47.45''O, respectivamente (Figura 1).

**Figura 1.** Mapa del departamento de Sucre en el que se destaca la ubicación geográfica de los corregimientos de Cienaguita y Caracol en el municipio Tuluvejo.



Fuente: Google maps. 2014.



**2.1.1 Toma de muestra** En los corregimientos de Cienaguita y Caracol del municipio de Toluviejo (anexo B), se obtuvo una muestra de sangre, con previo consentimiento informado, de las personas que decidieron participar voluntariamente en el estudio (anexo C y G). A cada paciente se le realizó una encuesta para obtener datos demográficos básicos (anexo F), como material de la vivienda y las actividades que se realizan alrededor de la misma. Esta encuesta fue diseñada para establecer la influencia de probables factores de riesgo asociados a la infestación doméstica por garrapatas y al contacto con *Rickettsia*. Todos los procedimientos fueron aprobados por el comité de ética de la Universidad de Sucre.

## **2.2 TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio transversal descriptivo – cualitativo, cuyo fin fue detectar la presencia de anticuerpos contra *Rickettsia* en población humana de dos corregimientos del municipio de Toluviejo, Sucre. Así como establecer qué relación existe entre los seropositivos y los factores analizados. El muestreo llevado a cabo fue activo, visitando vivienda por vivienda.

Las muestras obtenidas se trasladaron al Laboratorio de Biomédicas de la Universidad de Sucre, donde se centrifugaron por 5 minutos a 5.000 rpm y la muestra de suero obtenida se guardó a -20° C hasta el momento de su procesamiento.

### **2.3 ENSAYO SEROLÓGICO PARA DETERMINAR EL CONTACTO HUMANO-*RICKETTSIA*.**

Para la evaluación de la exposición a *Rickettsia* (GFM), se realizó un ELISA (Prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas), con un kit comercial que emplea como antígeno la proteína B externa de membrana (rOmp B nativa), purificada de *Rickettsia rickettsii*. La prueba se realizó en un equipo automatizado para ELISA (Elisys Uno de Human, anexo A), el cual se programó para que realizara los siguientes pasos (anexo D): 1) dilución de las muestras de suero, el control positivo, el calibrador de corte y el control negativo en una relación 1:100 con diluyente de muestra (PBS1X), 2) depósito de 100 µl de cada suero diluido en los pozos de la placa de ELISA sensibilizada con el antígeno, 3) incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente con los pocillos cubiertos para evitar la evaporación de las muestras, 4) lavado de las placas cuatro veces con buffer PBS-Tween 20, 5) adición a cada pocillo de la placa de 100uL de IgG anti-humana de cabra conjugada con la enzima peroxidasa, 6) incubación por 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, 7) lavado de los pocillos cuatro veces con buffer PBS-Tween 20, 8) adición a cada pocillo, en una secuencia temporizada, de 100 µl de una solución de peróxido de hidrógeno con Tetrametilbenzidina (sustrato TMB) 9) incubación por 10 minutos en la oscuridad, 10) detención de la reacción enzimática con 100uL de la solución de parada (ácido sulfúrico). La absorbancia se midió a una longitud de onda de 450 nm.

Una reacción fue definida como positiva cuando proporcionó un valor de índice >1.1, obtenido de los valores de absorbancia del suero problema entre la absorbancia del suero calibrador de corte (cutoff value). Un resultado negativo de la prueba serológica se definió como un índice <0.9, y un resultado indeterminado como una muestra con valores > 0.9 y <1.1.

## 2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel 2007, donde se tabularon los datos de cada muestra, localidad, edad, sexo, ocupación, contacto con el vector (garrapata), datos consignados en la encuesta (ver anexo F). Los datos y variables de los individuos analizados se exportaron al programa estadístico INFOSTAT versión estudiantil 2011<sup>94</sup> y R 2.15<sup>95</sup> para su descripción y análisis.

**2.4.1 Análisis descriptivo univariado** Se obtuvieron porcentajes de la seroprevalencia a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas y su correspondiente intervalo de confianza al 95%, estratificadas por variables: 1) Sexo (Varón, Mujer); 2) Grupos de Edad ( Jóvenes, Adultos, Mayores); 3) Ocupación (Agraria, Ama de casa, otros oficios); 4) Material de la Vivienda (Material, Artesanal); 5) Contacto con vector (Garrapata-Animales domésticos, Garrapata-Potreros, Ambos, ninguno); 6) Episodios febriles en los últimos 6 meses (Si, No).

Para probar la hipótesis de independencia entre seroprevalencia a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas, con cada uno de los factores de riesgo (sexo, grupos de edad, ocupación, material de la vivienda, contacto con vector y episodios febriles) se utilizó la prueba Chi-cuadrado, al nivel del 5% de significancia.

---

<sup>94</sup> DI RIENZO, J, *et al.* InfoStat versión 2011. 2011. Grupo Infostat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

<sup>95</sup> R DEVELOPMENT CORE TEAM. 2012. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical Computing. Vienna, Austria. \*<http://www.r-project.org/>.

**2.4.2 Análisis descriptivo multivariado** Se realizó un análisis descriptivo multivariado para relacionar la seroprevalencia a *Rickettsia* GFM, con las variables socio-demográficas, sexo, edad, ocupación, material de la vivienda, contacto con el vector y presencia de episodios febriles, mediante un Análisis de Correspondencia Múltiple (ACM)<sup>96</sup>.

Los datos fueron analizados con los programas estadísticos INFOSTAT versión estudiantil<sup>97</sup> y R. 2.15<sup>98</sup>.

Este trabajo está enmarcado en el proyecto: **Rickettsiosis en el Caribe Colombiano: seroprevalencia en humanos, ixodofauna e infección natural con *Rickettsia* en el departamento de Sucre, Colombia**, el cual fue desarrollando por el Grupo de Investigaciones Biomédicas y es cofinanciado por COLCIENCIAS y la Universidad de Sucre.

---

<sup>96</sup> SALVADOR, M. 2003. "Análisis de Correspondencias", [en línea] 5campus.com, Estadística <<http://www.5campus.com/leccion/correspondencias>> [15/10/2012].

<sup>97</sup> DI RIENZO, J, *et al.* InfoStat versión 2011. Op. cit.

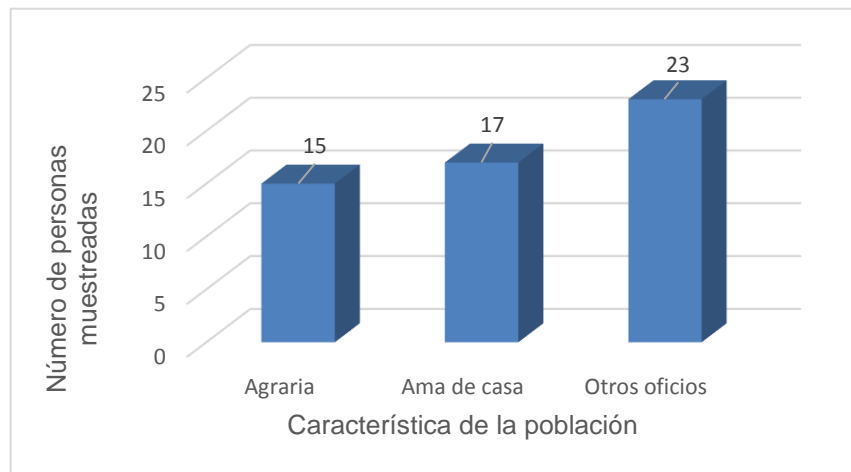
<sup>98</sup> R DEVELOPMENT CORE TEAM. 2012. Op. cit.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Características de la población de estudio

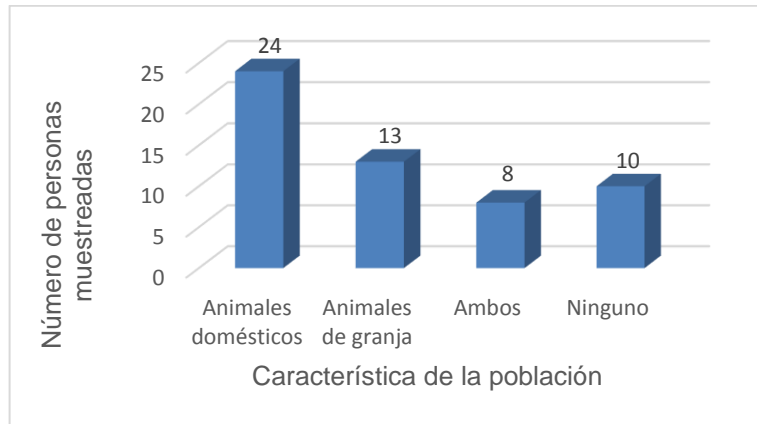
Un total de 55 muestras fueron tomadas, 25 en Cienaguita y 30 en Caracol. Los varones representaron el 63.6 % de la población muestreada, la edad adulta constituyó el grupo etario con el mayor número de individuos (69.1%). Dentro de la variable ocupación, las personas que desempeñan otros oficios (estudiante, auxiliar de descargue, minero) presentaron el mayor porcentaje, correspondiente al 41.8% (gráfica 1). La vivienda de tipo material fue la que predominó con el 74.5%. La mayoría de las personas (43.6%) coincidieron en que hubo contacto con el vector, a través de los animales domésticos (gráfica 2). Por último, la mayor parte de la población (81.8%) manifestó no haber presentado episodios febriles en los últimos seis meses.

**Gráfica 1.** Característica de la población muestreada (ocupación)



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**Gráfica 2.** Característica de la población muestreada (contacto con el vector)



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

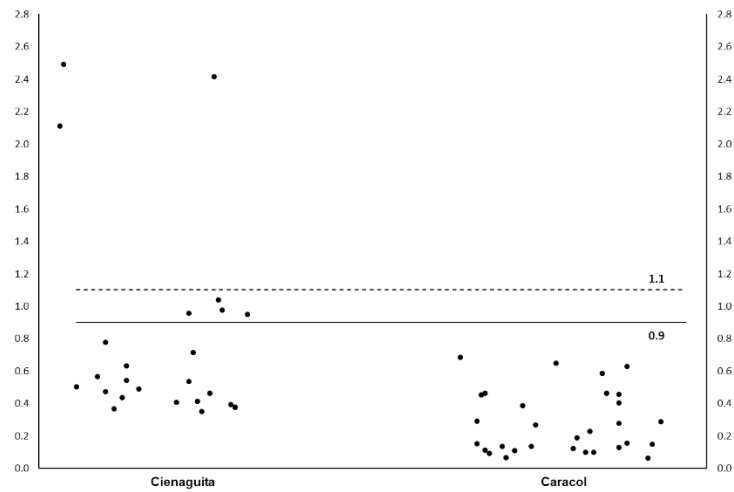
### 3.2 ELISA (PRUEBA DE INMUNOABSORCIÓN LIGADA A ENZIMAS)

Anticuerpos IgG anti-*Rickettsia* GFM fueron detectados mediante ELISA en 3 (5.45%) de las 55 muestras de suero analizadas (figura 2, anexo E). La edad media fue de 41,4 años (rango, 16-67 años). Dos de los sueros positivos para ELISA correspondieron a varones (la diferencia entre varones y mujeres no fue estadísticamente significativa,  $p= 1$ ). No se encontró dependencia entre la seropositividad y la edad ( $p= 0.3594$ ), la ocupación ( $p= 0.6975$ ), material de construcción de la vivienda ( $p= 0.7193$ ), contacto con el vector ( $p= 0.9696$ ), y episodios febriles en los últimos seis meses ( $p= 0.9442$ ) (Tabla 1).

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

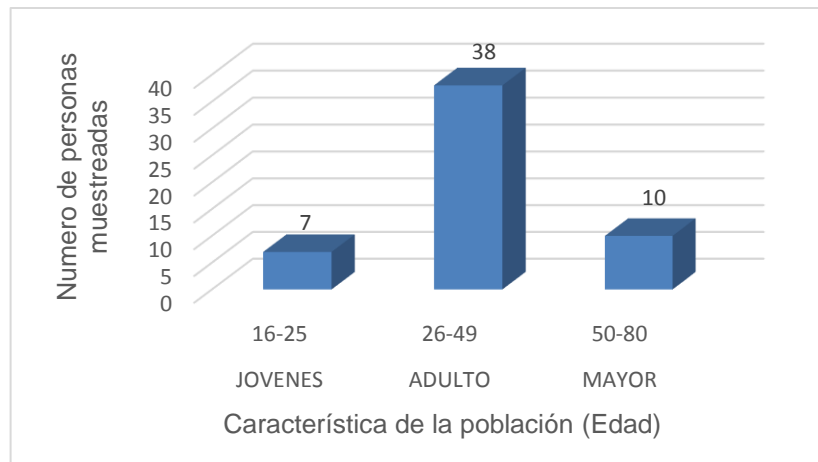
El análisis de correspondencias múltiples (Gráfica 4) muestra que hay asociaciones entre la seropositividad y los individuos de sexo masculino (SEXO.M), que se encuentran en la categoría de edad mayor (EDAD.may) (mayores entre 50-80 años, jóvenes entre 16-25 años, adultos entre 26-49 años) (Gráfica 3); desarrollan actividades agrarias (OCUP.agra), y que están en contacto con el vector a través de animales de granja (ANIPREGA.animgran).

**Figura 2.** Resultados de la prueba de ELISA para la detección de anticuerpos IgG humanos a *Rickettsia*. La línea indica el índice negativo, la línea punteada el índice positivo. El área entre las líneas representa el índice de las muestras indeterminadas (margen de error).



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**Gráfica 3.** Rangos de edad (jóvenes, adulto y mayores)



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

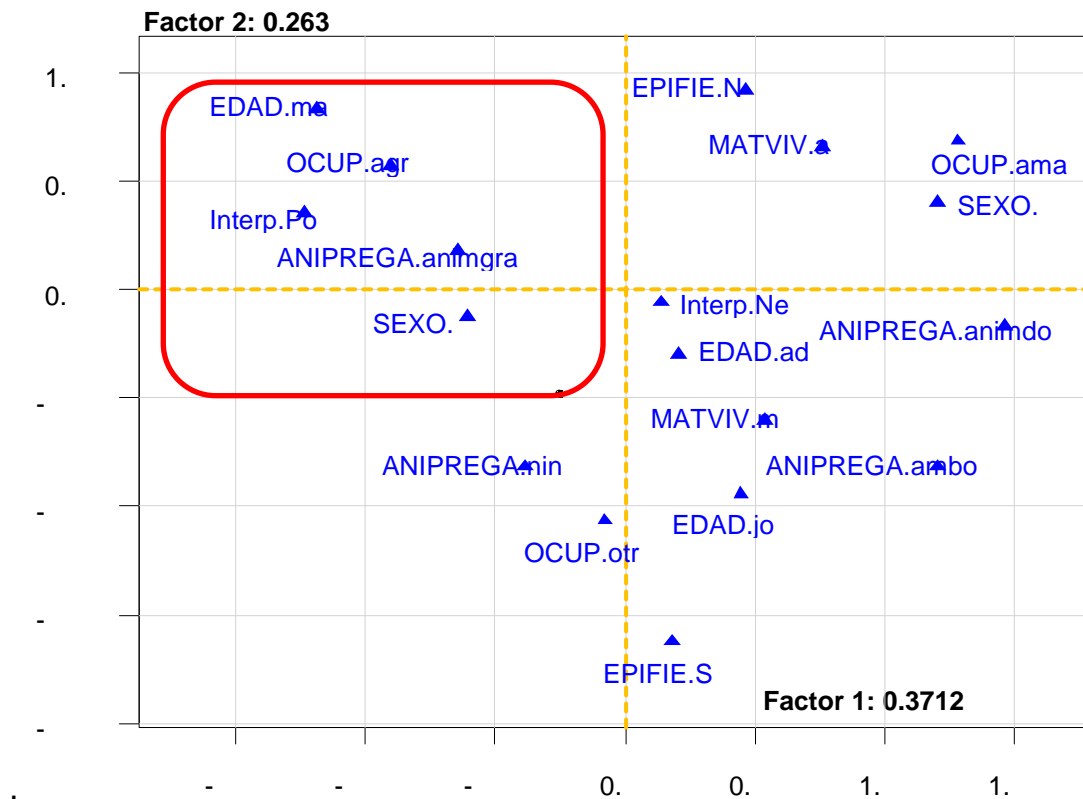
**Tabla 1.** Número y porcentaje de personas seropositivas y las diferentes variables

Variable	N° de muestras (%)	Positivas (Interp.pos)	Seroprevalencia (%)	CI 95%	X <sup>2</sup> (p-value)
Sexo					0 (1)
Femenino (SEXO.F)	20 (36.6)	1	5	0.26 - 26.9	
Masculino (SEXO.M)	35 (63.6)	2	5.7	0.99 - 20.5	
Edad					2.0465 (0.3594)
Mayores (EDAD.may)	10 (18.1)	1	10	0.52 - 45.8	
Adultos (EDAD.adul)	38 (69)	1	2.63	0.13 - 15.4	
Jóvenes (EDAD.jov)	7 (12.7)	1	14.2	0.75 - 57.9	
Ocupación					0.1511 (0.6975)
Agraria (OCUP.agra)	15 (27.2)	2	13.3	2.34 - 41.6	
Ama de casa (OCUP.amac)	17 (30.9)	0			
Otros oficios (OCUP.otrof)	23 (41.8)	1	4.34	0.22 - 23.9	
Material de la vivienda					0.1291 (0.7193)
Material (MATVIV.mat)	41 (74.5)	3	7.3	1.90 - 21	
Artesanal (MATVIV.art)	14 (25.4)	0			
Contacto con garrapatas					0.0015 (0.9696)
Animales domésticos (ANIPREGA.animdom)	24 (43.6)	1	4.16	0.21 - 23.1	
Animales de granja (ANIPREGA.animgran)	13 (23.6)	2	8.69	1.5 - 29.5	
Ambos (ANIPREGA.ambos)	8 (14.5)	0			
Ninguno (ANIPREGA.ning)	10 (18.1)	0			
Episodios febriles					0.0049 (0.9442)
Si (EPIFIE.SI)	10 (18.1)	0			
No (EPIFIE.NO)	45 (81.1)	3	6.6	1.73 - 19.3	

Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014



**Gráfica 4.** Análisis de Correspondencia Múltiple entre las variables estudiadas y la seropositividad a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas. Las categorías están definidas según la Tabla 1.



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

#### 4. DISCUSIÓN

En términos de prevalencia en humanos y la asociación con factores demográficos, es muy poco lo que se conocía sobre el estado de la infección por *Rickettsia* GFM en la zona rural del municipio de Tolviejo. Los resultados de este estudio muestran que de 55 muestras de sangre analizadas, 3 (5.4%) fueron seropositivas, lo cual evidencia exposición previa a la bacteria en la población estudiada (Tabla 1 y Anexo E). Antes de la presente investigación, el único reporte para el municipio de Tolviejo era el proporcionado por Ríos *et al.* 2008, donde se detectó una persona seropositiva para *Rickettsia* GFM<sup>99</sup>, sin embargo, la seroprevalencia correspondiente no fue especificada y tampoco puede ser inferida a partir de la información suministrada por los autores en el artículo. Los resultados del presente trabajo podrían explicarse, en parte, si se tiene en cuenta que esta investigación se realizó en un área donde Paternina-Gómez *et al.* 2012 reportaron la presencia de *Amblyomma cajennense* s.l.<sup>100</sup>, implicada como vector de *Rickettsia rickettsii* en América Latina, y que el 38% de la población encuestada en esta zona manifestó la presencia de garrapatas dentro de las viviendas, lo que supone un contacto constante de la población humana con las garrapatas; y como consecuencia, refuerza la idea de que las bacterias del género *Rickettsia* probablemente circulan en el entorno<sup>101</sup>. Sin embargo, es necesario aclarar, que el sólo hallazgo de garrapatas al interior de las viviendas y el reporte de picaduras, no necesariamente explican la detección de individuos seropositivos, por lo que se requieren más estudios para establecer si en la zona las garrapatas del género *Amblyomma*, y de otras especies, están infectadas naturalmente con *Rickettsia*.

---

<sup>99</sup> RÍOS, R, *et al.* Seroprevalencia de *Leptospira* sp., *Rickettsia* sp. y *Ehrlichia* sp. en trabajadores rurales del departamento de Sucre, Colombia. En: Infectio. 2008, vol. 12, no. 2, p. 319-323.

<sup>100</sup> PATERNINA M, *et al.* Presencia de *Amblyomma cajennense* en el departamento de Sucre. En: Resúmenes 39º Congreso Sociedad Colombiana de Entomología - Socolen. Nuevas Tecnologías en la Entomología. 2012, p. 78.

<sup>101</sup> MIRANDA J, *et al.* Vigilancia de la infección por *Rickettsia* sp. en capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) un modelo potencial de alerta epidemiológica en zonas endémicas. En: Biomédica. 2011, vol. 31, p. 216-221.

Las enfermedades rickettsiales causadas por *Rickettsia* GFM poseen una amplia distribución, se han descrito en países como Canadá, México, Costa Rica, Panamá, Brasil y Argentina<sup>102</sup>, en los cuales se presentan tasas de seroprevalencia similares a la encontrada en la presente zona de estudio. En Jujuy, Argentina, una encuesta serológica de sujetos asintomáticos reveló anticuerpos reactivos con *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas del 4%<sup>103</sup>. En Yucatán, México, la seroprevalencia fue de 5%<sup>104</sup>, y de 4,2% en el condado de Pedreira, Sao Paulo<sup>105</sup>. Cabe aclarar, que estas áreas corresponden a zonas donde la rickettsiosis GFM es endémica y que para establecer la seroprevalencia se utilizó como prueba serológica IFI, a su vez la población muestreada, aparentemente sana, manifestó un historial de picaduras por garrapatas. La seroprevalencia en zona rural de Toluviéjo, aquí reportada fue detectada por la técnica ELISA, y tanto IFI como ELISA son igualmente sensibles y específicos. Dada su alta sensibilidad, la prueba ELISA se ha convertido en una herramienta serológica fiable y conveniente para la investigación en diversas áreas, con mayores oportunidades para el diagnóstico retrospectivo (semanas después de que el paciente se ha recuperado de la enfermedad aguda)<sup>106</sup> en la detección de *Rickettsia* de las fiebres manchadas. Además, pueden ser utilizados eficazmente para detectar infecciones rickettsiales en individuos y poblaciones de regiones donde estas enfermedades no eran previamente reconocidas<sup>107</sup>. Resulta interesante encontrar tasas de seroprevalencia similares a zonas donde *Rickettsia* GFM es endémica como se ha descrito previamente, a pesar de las diferencias metodológicas y el contexto epidemiológico.

---

<sup>102</sup> HUN-OPFER, L. Las fiebres manchadas y su importancia en Costa Rica. En: AMC. Abril-Junio, 2008, vol. 50, no. 2, p. 77-86.

<sup>103</sup> RIPOLL, C, *et al.* Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. En: Am J Trop Med Hyg. 1999, vol. 61, p. 350-354.

<sup>104</sup> ZAVALA, J, *et al.* Serologic study of the prevalence of rickettsiosis in Yucatan: evidence for a prevalent spotted fever group rickettsiosis. En: Am J Trop Med Hyg. 1999, vol. 61, p. 405-408.

<sup>105</sup> LEMOS, E, *et al.* Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. En: Am J Trop Med Hyg. 2001, vol. 65, p. 329-334.

<sup>106</sup> DO, E, *et al.* Development of recombinant OmpA and OmpB proteins as diagnostic antigens for rickettsial disease. En: Microbiol Immunol. 2009, vol. 53, p. 368-374.

<sup>107</sup> PADDOCK, C. Perspectives on the laboratory diagnosis of rickettsial diseases in the 21<sup>st</sup> century. En: Acta méd. Costarric. 2013, vol. 55, suppl. 1, p. 13-24.

De este modo, se puede inferir que las exposiciones previas a agentes patógenos como *Rickettsia* probablemente pueden ser la causa de uno de los síndromes febriles que se presentan en la población de la zona de estudio junto con la existencia de casos sospechosos de rickettsiosis, los cuales pasan desapercibidos ante la población y el personal de salud, conllevando a no ser diagnosticados y mucho menos reportados.

En Colombia, desde la época de la fiebre de Tobia (1937) hasta nuestros días, la rickettsiosis más que una enfermedad emergente o reemergente, se ha tornado en una enfermedad desatendida, puesto que es claro que la enfermedad es endémica en las regiones donde se ha encontrado antes, como en el municipio de Villeta, Cundinamarca, donde se ha confirmado su presencia por medio de estudios serológicos retrospectivos, y donde la convivencia con entidades febriles como el dengue, hacen más probable el subdiagnóstico<sup>108</sup>. Se han reportado en los últimos años tasas de letalidad importantes (36%) en el municipio Los Córdoba, Córdoba<sup>109</sup>, lo que le atribuye un aspecto más preocupante al problema de la rickettsiosis, que consiste en la condición de permanecer en el silencio de la salud pública, a pesar del impacto potencial que representa para la sociedad. Sumado a esto, recientemente se han presentado altos índices de seroprevalencia a *Rickettsia*, como el caso del municipio de Pachaquiario, Meta, con una seroprevalencia del 59%<sup>110</sup>.

De acuerdo a estas evidencias, en Colombia y por supuesto en la zona rural del municipio de Toluviejo existe poca implementación de metodologías diagnósticas diferenciales frente a *Rickettsia* GFM y de procesos de vigilancia en salud pública, que operen de manera específica y constante para rickettsiosis.

---

<sup>108</sup> HIDALGO, M, *et al.* Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. En: Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Febrero, 2011b, vol. 106, no. 1, p. 117-118.

<sup>109</sup> *Ibid.*, p. 117.

<sup>110</sup> MIRANDA J, *et al.* Vigilancia de la infección por *Rickettsia* sp. en capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) un modelo potencial de alerta epidemiológica en zonas endémicas. En: Biomédica. 2011, vol. 31, p. 216-221.

Por otro lado, la determinación de los factores demográficos asociados a las zoonosis rurales es importante para entender los mecanismos de la exposición de las personas a la infección por patógenos<sup>111</sup>. Con un nivel de confianza del 95%, las variables estudiadas en la zona rural del municipio de Tolúviejo, muestran una independencia entre ellas, es decir, que el índice de seroprevalencia se distribuye del mismo modo entre los individuos analizados (Tabla 1).

Estudios previos registran que la asociación entre la prevalencia a *Rickettsia* GFM con variables demográficas como el sexo, la edad y la ocupación varían. Indicando que existe una mayor prevalencia en varones, debido a la exposición ocupacional<sup>96</sup>, vinculadas al hábitat de garrapatas. Ríos y colaboradores en 2008 demuestran que el riesgo de infección se incrementa en los trabajadores del campo, en especial los ordeñadores, debido al contacto directo y permanente con los animales<sup>112</sup>. Por el contrario, en el municipio de Necoclí, se evidenció que para *Rickettsia* GFM, las mujeres en los asentamientos de la población tenían casi el doble de la seroprevalencia que la de los varones<sup>113</sup>.

---

<sup>111</sup> PADMANABHA, H, *et al.* Geographic Variation in Risk Factors for SFG Rickettsial and Leptospiral Exposure in Colombia. En: Vector-borne and zoonotic diseases. 2009, vol. 9, no. 5, p. 483-490.

<sup>112</sup> RÍOS, R, *et al.* Seroprevalencia de *Leptospira* sp., *Rickettsia* sp. y *Ehrlichia* sp. en trabajadores rurales del departamento de Sucre, Colombia. En: Infectio. 2008, vol. 12, no. 2, p. 319-323.

<sup>113</sup> PADMANABHA, H, *et al.* Op. cit., p. 487.

Existen reportes divergentes en la literatura sobre la edad asociada con la seropositividad a *Rickettsia*. En Estados Unidos, el aumento de la prevalencia en los niños se ha sugerido en algunos estudios de infección por *R. rickettsii*, reportando tasas que oscilan entre 10 % hasta del 21.9 %<sup>114,115</sup> mientras tanto en Brasil, particularmente en un condado de Minas Gerais han demostrado reactividad superior a *Rickettsia* GFM en individuos dentro del grupo de edad entre 21-50 años<sup>116</sup>. Otros datos, manifiestan alta incidencia específica para fiebre manchada en el grupo de edad de 40 a 64 años<sup>117</sup>. En definitiva, la rickettsiosis del GFM, son una importante causa de enfermedades que afectan a personas de cualquier edad.

Teniendo en cuenta las similitudes y diferencias en las metodologías, condiciones ecológicas y socioeconómicas entre el presente estudio y el realizado por Hidalgo y colaboradores en 2007 en el municipio de Villeta, Cundinamarca, no se evidenciaron asociaciones entre la presencia de anticuerpos y otras variables analizadas como material de construcción de la vivienda y convivencia con animales domésticos<sup>118</sup>.

Lo anterior no excluye que el contacto con el vector a través de animales domésticos o silvestres, sea determinante en la exposición a *Rickettsia*, pues es claro que ambos son considerados como posibles reservorios amplificadores de la bacteria, más cuando en zonas rurales la accesibilidad de los hospederos a las viviendas es un problema evidente.

---

<sup>114</sup> WOOD, H & ARTSOB, H. Spotted fever group rickettsiae: a brief review and a Canadian perspective. En: Zoonoses Public Health. 2012, vol. 59, Supl. 2, p. 65-79.

<sup>115</sup> MARSHALL, G, *et al.* Antibodies Reactive to *Rickettsia rickettsii* Among Children Living in the Southeast and South Central Regions of the United States. En: Arch Pediatr Adolesc. Mayo, 2003, vol. 157, p. 443-448.

<sup>116</sup> SAMPAIO DE LEMOS, R, *et al.* Rocky Mountain spotted fever in an endemic área in Minas Gerais, Brasil. Mem. En: Inst. Oswaldo Cruz, vol. 89. 1994, no. 4, p. 497-501.

<sup>117</sup> PACHECO O, *et al.* Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos - Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. En: Inf Quinc Epidemiol Nac. Mayo, 2008, vol. 13. P. 145-56.

<sup>118</sup> HIDALGO M, *et al.* Prevalence of antibodies against spotted fever group rickettsiae in a rural area of Colombia. En: Am J Trop Med Hyg. 2007, vol. 77, no. 2, p. 378-80.

Además la población estudiada fue principalmente rural, y como tal son áreas donde constantemente se ven amenazadas por factores antropogénicos, al necesitar grandes extensiones de terreno para sus actividades económicas principales, como la agricultura y la ganadería. Es así, como el cambio de la ecología del paisaje puede dar lugar no solo alteraciones en las relaciones existentes entre garrapatas-hospederos sino a la propagación de los mismos, y la consecuente creación y expansión de las áreas de riesgo para este tipo de infecciones<sup>119,120</sup>.

Por último, se realizó un análisis de correspondencias múltiples, que en esencia busca describir en un espacio de pocas dimensiones, la estructura de asociaciones entre un grupo de variables categóricas, es decir se trata de un análisis detallado de la relación entre sus categorías respectivas. Por tanto, se muestra el grado de relación en términos de asociación entre la seropositividad y los individuos de sexo masculino (SEXO.M), que se encuentran en la categoría de edad mayor (EDAD.may) (mayores entre 50-80 años, jóvenes entre 16-25 años, adultos entre 26-49 años); desarrollan actividades agrarias (OCUP.agra), y que están en contacto con el vector a través de animales de granja (ANIPREGA.animgran) (Gráfica 3) Los resultados de este estudio demuestran la posible presencia de *Rickettsia* del grupo de la fiebre manchada en la zona de estudio, pero indican la necesidad de seguir con la identificación molecular de especies de *Rickettsia* en los seres humanos, posibles reservorios y vectores, con el fin de establecer las dinámicas del ciclo de transmisión dependiendo de la especie, la epidemiología actual y la prevalencia de las enfermedades rickettsiales, acompañados de la puesta en marcha de futuros sistemas de vigilancia epidemiológica, y la instauración de pruebas diagnósticas que sean de fácil implementación en laboratorios no especializados, evitando así la presencia de altas tasas de letalidad.

---

<sup>119</sup> NICHOLSON, W, *et al.* The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. En: Trends in Parasitology. Marzo, 2010, vol. 26, no. 4.

<sup>120</sup> SZABÓ, M, *et al.* Ecology, biology and distribution of spotted fever tick vectors in Brazil. En: Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Julio, 2013, vol. 3, p. 1-9.

## 5. CONCLUSIONES

La seroprevalencia a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas encontrada en zona rural de Tolviejo, Sucre fue de 5.45%.

Se determinó independencia entre la seropositividad a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas y las variables estudiadas, indicando que el índice de seroprevalencia se distribuye del mismo modo entre los individuos analizados. Sin embargo el análisis de correspondencia múltiple muestra el grado de relación en términos de asociación entre la seropositividad y las categorías de las variables sexo, edad, ocupación y contacto con el vector.



## 6. RECOMENDACIONES

Desarrollar estudios serológicos en humanos con un mayor número de muestras, en Toluviéjo y otros municipios de Sucre, para determinar la circulación de bacterias del género *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas.

El personal clínico debería incluir la rickettsiosis en el diagnóstico diferencial de otros síndromes febriles que se presenten en el área, que tienen sintomatología semejante pero manejo terapéutico diferente.

Las Entidades de Salud deben fortalecer la vigilancia epidemiológica activa y pasiva a través de la implementación de pruebas rutinarias de diagnóstico.

Caracterizar los vectores (garrapatas) de *Rickettsia* para establecer que especies está circulando en la región o si por el contrario se ha desarrollado un nuevo tipo de relación hospedero-patógeno no reportada en la literatura que puedan transmitir la rickettsiosis.

## BIBLIOGRAFÍA

ABRIATA, G. Enfermedades por rickettsias. En: Boletín epidemiológico periódico. 2006

ACOSTA, J, *et al.* Brote de *Rickettsia rickettsii* en Necoclí, Antioquia, Colombia. En: Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Febrero-Marzo, 2006, vol. 11, p. 161-176.

BALRAJ, P; RENESTO, P y RAOULT, D. Advances in *Rickettsia* Pathogenicity. Rickettsiology and Rickettsial Diseases-Fifth International Conference. En: Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009, vol. 1166, p. 94–105.

BARBA J. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. En: Revista Mexicana de Patología Clínica. 2009, vol. 56, no.3, p.193-208.

BERMÚDEZ, S, *et al.* Serologic evidence of human *Rickettsia* infection found in three locations in Panamá. En: Biomédica. Septiembre, 2012, vol. 33, Supl.1.

BLANTON, L. Rickettsial infections in the tropics and in the traveler. En: Division Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, the University of Texas Medical Branch. 2013, vol. 26, no. 00.

BUITRAGO, D y PACHÓN, H. Epidemiología de las Rickettsiosis, Una Revisión Narrativa. Aportes para la Vigilancia Epidemiológica. Tesis de Especialización en Epidemiología. Bogotá D.C. Universidad de Antioquia. 2008. 15-88 p.

CHAN, Y; RILEY, S y MARTÍNEZ, J. Adherence to and invasion of host cells by spotted fever group *Rickettsia* species. En: Frontiers in Microbiology. Diciembre, 2010, vol. 1, p. 1-10.

CUNHA, B. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. En: Lancet Infect Dis. 2008, vol. 8:143-4.

DANTAS-TORRES, F. Rocky Mountain spotted fever. En: Lancet Infect Dis. 2007, vol. 7, p. 724-32.

DÍAZ, J y CASTAÑO, J. Fiebre manchada de las montañas rocosas: Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Revisión de tema. Asociación Colombiana De Infectología. En: Revista Infectio. 2010, vol.14, no. 4, p. 264-276.

DI RIENZO, J, *et al.* InfoStat versión 2011. 2011. Grupo Infostat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

DO, E, *et al.* Development of recombinant OmpA and OmpB proteins as diagnostic antigens for rickettsial disease. En: Microbiol Immunol. 2009, vol. 53, p. 368–374

Ellison, DW, *et al.* Limited Transcriptional Responses of *Rickettsia rickettsii* Exposed to Environmental Stimuli. En: PLoS ONE. 2009, vol. 4, no. 5

FENG, H, *et al.* Fc-dependent polyclonal antibodies and antibodies to outer membrane proteins A and B, but not to lipopolysaccharide, protect SCID mice against fatal *Rickettsia conorii* infection. En: Infect. Immun. Abril, 2004a, vol. 72, p. 2222 – 2228.

FENG, H, *et al.* Effect of antibody on the rickettsia – host cell interaction. En: Infect. Immun. Junio, 2004b, vol. 72, p. 3524 – 3530.

FOUTS, B. Rickettsial and other Tick-Borne infections. En: Critical care nursing clinics. 2007, vol. 19, p. 27-38.

HIDALGO M, *et al.* Prevalence of antibodies against spotted fever group rickettsiae in a rural area of Colombia. En: Am J Trop Med Hyg. 2007, vol. 77, no. 2, p. 378-80.

HIDALGO, M. Diagnóstico y epidemiología de enfermedades rickettsiales en Colombia. En: Rev. MVZ Córdoba. 2010, vol. 15, no. 1, p. 2013-2015.

HIDALGO, M. Panorama de las enfermedades ocasionadas por rickettsias en Colombia. III Congreso Latinoamericano de Enfermedades Rickettsiales. En: Biomédica. 2011a, vol. 31, p. 11-73.

HIDALGO, M, *et al.* Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. En: Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Febrero, 2011b, vol. 106, no. 1, p. 117-118.

HIDALGO M, FACCINI A y VALBUENA G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. En: Biomédica. Marzo, 2013, vol. 33, Supl.1, p. 1-54.

HUN-OPFER, L. Las fiebres manchadas y su importancia en Costa Rica. En: AMC. Abril-Junio, 2008, vol. 50, no. 2, p. 77-86.

MANSUETO P, *et al.* New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases. En: Clin Dev Immunol. 2012, p. 2-26.

MARSHALL, G, *et al.* Antibodies Reactive to *Rickettsia rickettsii* Among Children Living in the Southeast and South Central Regions of the United States. En: Arch Pediatr Adolesc. Mayo, 2003, vol. 157, p. 443-448.

MASTERS, E, *et al.* Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. En: Archives of Internal Medicine. 2003, vol. 163, no. 7, p.769-774.

MATTAR, S y GONZÁLEZ, M. Ratas, ácaros, guerras, pobreza, negligencia y rickettsiosis. En: Revista MVZ Córdoba. 2011, vol. 16, no. 2, p. 2433-2434.

MATTAR, S y MIRANDA, J. Rickettsiosis: situación actual en Colombia. En: Biomédica. 2011, vol. 31, sup. 3, p. 134-136.

MERHEJ, V y RAOULT, D. Rickettsial evolution in the light of comparative genomics. En: Biol Rev Camb Philos Soc. 2011, vol. 86, p. 379-405.

MIRANDA J, *et al.* Vigilancia de la infección por *Rickettsia* sp. en capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) un modelo potencial de alerta epidemiológica en zonas endémicas. En: Biomédica. 2011, vol. 31, p. 216-221.

MURRIA, P; BARON, E & JORGENSEN, J. Manual of clinical microbiology eighth edition. En: Murray EicPR. 2003, p. 1005-1013.

MYERS, S & SEXTON, D. Dermatologic manifestations of arthropod-borne diseases. En: Infect Dis Clin North Am. 1994, vol. 8, p. 689-712.

NEGRONI, M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2ª ed. – Buenos Aires. Médica Panamericana. 2009, p. 37-39.

NICHOLSON, W, *et al.* The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. En: Trends in Parasitology. Marzo, 2010, vol. 26, no. 4.

LABRUNA, M, *et al.* Rickettsiosis en América Latina, el Caribe, España y Portugal. En: Revista MVZ. Mayo-Agosto, 2011, vol. 16, no. 2, p. 2435-2457.

LA SCOLA, B & RAOULT, D. Minireview Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: Current Approaches to Diagnosis of Old and New Rickettsial Diseases. En: Journal of clinical microbiology. Noviembre, 1997, vol. 35, no. 11, p. 2715–2727.

LEMOS, E, et al. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the state of São Paulo. En: Am J Trop Med Hyg. 2001, vol. 65, p. 329-334.

PACHECO O, *et al.* Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos - Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. En: Inf Quinc Epidemiol Nac. Mayo, 2008, vol. 13. P. 145-56.

PADDOCK, C. Perspectives on the laboratory diagnosis of rickettsial diseases in the 21<sup>st</sup> century. En: Acta méd. Costarric. 2013, vol. 55, suppl. 1, p. 13-24.

PADMANABHA, H, *et al.* Geographic Variation in Risk Factors for SFG Rickettsial and Leptospiral Exposure in Colombia. En: Vector-borne and zoonotic diseases. 2009, vol. 9, no. 5, p. 483-490.

PATERNINA M, *et al.* Presencia de *Amblyomma cajennense* en el departamento de Sucre. En: Resúmenes 39º Congreso Sociedad Colombiana de Entomología - Socolen. Nuevas Tecnologías en la Entomología. 2012, p. 78.

PATÍÑO, L, *et al.* A spotted fever in Tobia, Colombia. En: Am J Trop Med Hyg. 1937, vol. 17, p. 639 – 653.

QUINTERO, J; HIDALGO, M; RODAS, J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. En: Universitas Scientiarum. 2012, vol. 17, no. 1, p. 82-99.

RAOULT, D & PAROLA, P. Rickettsial Diseases. En: Informa Healthcare. 2007, p. 315-30.

RAOULT, D & ROUX, V. Rickettsioses as Paradigms of New or Emerging Infectious Diseases. En: Clin. Microbiol Rev. 1997, vol.10, no. 4, p. 694–719.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. 2012. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical Computing. Vienna, Austria. \*<http://www.r-project.org/>.

RENVOISÉ, A & RAOULT, D. An update on rickettsiosis. En: Med Mal Infect. 2009, vol. 39, p.71-81.

RICHARDS A. Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. En: FEMS Immunol Med Microbiol. 2012, vol. 64, p. 107–110.

RÍOS, R, *et al.* Seroprevalencia de *Leptospira* sp., *Rickettsia* sp. y *Ehrlichia* sp. en trabajadores rurales del departamento de Sucre, Colombia. En: Infectio. 2008, vol. 12, no. 2, p. 319-323.

RIPOLL, C, *et al.* Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. En: Am J Trop Med Hyg. 1999, vol. 61, p. 350-354.

SAHNI, S & RYDKINA, E. Host-cell interactions with pathogenic *Rickettsia* species. En: Future Microbiol. Abril, 2009, vol. 4, p. 323–339.

SAMPAIO DE LEMOS, R, *et al.* Rocky Mountain spotted fever in an endemic área in Minas Gerais, Brasil. Mem. En: Inst. Oswaldo Cruz, vol. 89. 1994, no. 4, p. 497-501.

SALVADOR, M. 2003. "Análisis de Correspondencias", [en línea] 5campus.com, Estadística <<http://www.5campus.com/leccion/correspondencias>> [15/10/2012].

SZABÓ, M, *et al.* Ecology, biology and distribution of spotted fever tick vectors in Brazil. En: Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Julio, 2013, vol. 3, p. 1-9.

VALBUENA, G; FENG, H & WALKER, D. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites. En: Microbes and Infection. 2002, vol. 4, p. 625–633.

VIZCAÍNO, O. *Anaplasma marginale*: noxa de rickettsias, antigénica, inmunológica y económicamente importante en bovinos de áreas intertropicales. III Congreso Latinoamericano de Enfermedades Rickettsiales. En: Biomédica. 2011, vol. 31, Supl. 11-73.

WALKER, D & ISMAIL, N. Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. En: Nature reviews- microbiology. Mayo, 2008, vol. 6, p. 375-386.

WOOD, H & ARTSOB, H. Spotted fever group rickettsiae: a brief review and a Canadian perspective. En: Zoonoses Public Health. 2012, vol. 59, Supl. 2, p. 65-79.



YU, X; ISMAIL, N & WALKER, D. *Rickettsia* Department of Pathology, Sealy Center for Vaccine Development, Center for Biodefense and Emerging infectious Diseases. En: University of Texas Medical Branch, Galveston. 2009, p 1121-1145.

ZAVALA, J, *et al.* Serologic study of the prevalence of rickettsiosis in Yucatan: evidence for a prevalent spotted fever group rickettsiosis. En: Am J Trop Med Hyg. 1999, vol. 61, p. 405-408.

## ANEXOS

**Anexo A.** Equipo Elisis UNO, donde se realizó la prueba ELISA.



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**Anexo B.** Evidencias fotográficas de los corregimientos Cienaguita y Caracol.



Vivienda rodeada de abundante y enmontada vegetación y acceso libre de los animales domésticos al interior de la vivienda en el corregimiento de Cienaguita.

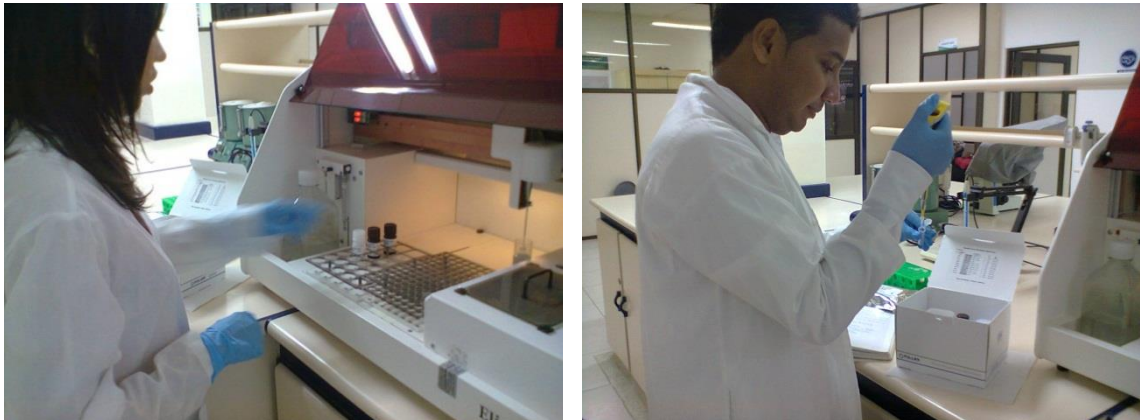
Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**Anexo C.** Recolección de datos y toma de muestras en los corregimientos Cienaguita y Caracol.



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**Anexo D.** Procesamiento de muestras de suero sanguíneo para la detección de anticuerpos IgG.



Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**ANEXO E.** La tabla indica las absorbancias e índices discriminatorios para cada muestra procesada.

Tabla 2. Seroprevalencia a <i>Rickettsia</i> , del grupo de las fiebres manchadas.			
Muestra	Absorbancia	Concentración	Interpretación
Calibrador CC <i>Rickettsia</i>	0.404 Abs	1.000 Abs/COV	
Control positivo <i>Rickettsia</i>	1.431 Abs	3.542 Abs/COV	
Control negativo <i>Rickettsia</i>	0.127 Abs	0.314 Abs/COV	
R-29	0.385 Abs	0.953 Abs/COV	Eqv
R-30	1.006 Abs	2.490 Abs/COV	POS
R-31	0.186 Abs	0.460 Abs/COV	Neg
R-32	0.216 Abs	0.535 Abs/COV	Neg
R-34	0.228 Abs	0.564 Abs/COV	Neg
R-35	0.203 Abs	0.502 Abs/COV	Neg
R-36	0.147 Abs	0.364 Abs/COV	Neg
R-37	0.288 Abs	0.713 Abs/COV	Neg
R-38	0.175 Abs	0.433 Abs/COV	Neg
R-39	0.197 Abs	0.488 Abs/COV	Neg
R-40	0.164 Abs	0.406 Abs/COV	Neg
R-41	0.383 Abs	0.948 Abs/COV	Eqv
R-42	0.418 Abs	1.035 Abs/COV	Eqv
R-43	0.394 Abs	0.975 Abs/COV	Eqv
R-44	0.158 Abs	0.391 Abs/COV	Neg
R-45	0.255 Abs	0.631 Abs/COV	Neg
R-46	0.190 Abs	0.470 Abs/COV	Neg
R-47	0.140 Abs	0.347 Abs/COV	Neg
R-48	0.313 Abs	0.775 Abs/COV	Neg
R-63	0.219 Abs	0.542 Abs/COV	Neg
R-64	0.975 Abs	2.413 Abs/COV	POS
R-65	0.166 Abs	0.411 Abs/COV	Neg
R-66	0.852 Abs	2.109 Abs/COV	POS
R-67	0.152 Abs	0.376 Abs/COV	Neg
R-160	0.159 Abs	0.456 Abs/COV	Neg
R-161	0.238 Abs	0.682 Abs/COV	Neg
R-162	0.203 Abs	0.582 Abs/COV	Neg
R-163	0.065 Abs	0.186 Abs/COV	Neg
R-164	0.134 Abs	0.384 Abs/COV	Neg

R-165	0.162 Abs	0.461 Abs/COV	Neg
R-166	0.140 Abs	0.401 Abs/COV	Neg
R-167	0.096 Abs	0.275 Abs/COV	Neg
R-168	0.225 Abs	0.645 Abs/COV	Neg
R-169	0.093 Abs	0.266 Abs/COV	Neg
R-170	0.079 Abs	0.226 Abs/COV	Neg
R-171	0.157 Abs	0.450 Abs/COV	Neg
R-172	0.161 Abs	0.461 Abs/COV	Neg
R-173	0.038 Abs	0.109 Abs/COV	Neg
R-174	0.044 Abs	0.126 Abs/COV	Neg
R-175	0.022 Abs	0.063 Abs/COV	Neg
R-176	0.054 Abs	0.155 Abs/COV	Neg
R-177	0.037 Abs	0.106 Abs/COV	Neg
R-178	0.101 Abs	0.289 Abs/COV	Neg
R-179	0.100 Abs	0.287 Abs/COV	Neg
R-180	0.042 Abs	0.120 Abs/COV	Neg
R-181	0.047 Abs	0.135 Abs/COV	Neg
R-182	0.034 Abs	0.097 Abs/COV	Neg
R-183	0.052 Abs	0.149 Abs/COV	Neg
R-184	0.218 Abs	0.625 Abs/COV	Neg
R-185	0.046 Abs	0.132 Abs/COV	Neg
R-186	0.051 Abs	0.146 Abs/COV	Neg
R-187	0.032 Abs	0.092 Abs/COV	Neg
R-188	0.034 Abs	0.097 Abs/COV	Neg
R-189	0.021 Abs	0.060 Abs/COV	Neg

Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**ANEXO F. Encuesta general, datos de la vivienda y conocimiento general de las garrapatas**

**Grupo de Investigaciones Biomédicas – Universidad de Sucre**

**Encuesta general, datos de la vivienda y conocimiento general de las garrapatas**

**Título del proyecto: Seroprevalencia a *Rickettsia*, del grupo de las fiebres manchadas en dos corregimiento del municipio de Toluviejo, sucre.**

**Investigador responsable: Norma Arrieta – Andrés Salgado, Universidad de Sucre.**

**I. Generalidades.**

Localidad: \_\_\_\_\_

Nombres: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_ Tiempo de residencia en la zona: \_\_\_\_\_

¿Le han picado garrapatas alguna vez en su vida? Sí\_\_\_ No\_\_\_

¿En qué parte del cuerpo ocurrieron las picaduras? \_\_\_\_\_

Si alguna vez le han picado garrapatas, indique la zona geográfica en la que residía cuando la/las picaduras ocurrieron. \_\_\_\_\_

**II. Conocimiento de la enfermedad.**

¿Sabía usted que las garrapatas transmiten enfermedades? Sí\_\_\_ No\_\_\_

¿Sabe cuáles enfermedades? \_\_\_\_\_

¿Ha notado la presencia de garrapatas al interior de la casa? Sí\_\_\_ No\_\_\_

¿Ha sufrido fiebres durante los últimos 6 meses? Sí\_\_\_ No\_\_\_

¿Ha sido diagnosticada con Dengue en los últimos dos años? Sí\_\_\_ No\_\_\_

¿Algún habitante del hogar ha padecido dengue en estos últimos dos años?

**III. Estado de la vivienda y actividades alrededor de ella.**

¿Cuál es el material de la pared de su vivienda? \_\_\_\_\_

Actividades a las que se dedica: \_\_\_\_\_

Lugar donde suele trabajar: \_\_\_\_\_  
¿Qué animales se encuentran en la casa? \_\_\_\_\_  
¿En qué animales ha notado la presencia de garrapatas? \_\_\_\_\_  
¿Durante que época del año son más visibles las garrapatas? \_\_\_\_\_  
¿Qué animales silvestres ha observado en los alrededores de la vivienda? \_\_\_\_\_

Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014

**ANEXO G.** Consentimiento informado.

**Los procedimientos realizados dentro del proyecto tienen el aval del Comité de Ética de la Universidad de Sucre.**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Grupo de Investigaciones Biomédicas – Universidad de Sucre**

**Autorización para la obtención de muestra de sangre para estudios serológicos de rickettsiosis.**

Título del proyecto: **seroprevalencia a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas en dos corregimientos del municipio de Toluviéjo, sucre.**

Investigador responsable: **Norma Arrieta – Andrés Salgado, Universidad de Sucre.**

Estimado(a) señor(a):

Las rickettsiosis son enfermedades febriles causadas por la infección con bacterias y transmitidas por garrapatas que afectan a todas las personas por igual y que ocasionan enfermedades muy graves que pueden llevar a la muerte. Es común que estas enfermedades sean confundidas con Dengue, entre otras.

Es de mucha importancia que usted se involucre en nuestro trabajo para determinar si su zona residencial se encuentra bajo riesgo rickettsémico, por tal razón necesitamos de su autorización para la obtención de una muestra de sangre humana y la revisión de sus animales en busca de recolectar garrapatas. Si usted autoriza, se le tomará a uno o varios habitantes de su casa una muestra de sangre venosa, así mismo se realizará una revisión de sus animales domésticos en busca de garrapatas que puedan ser transmisoras de enfermedad, con el fin de determinar si las personas que habitan en su hogar están en riesgo de adquirir este tipo de enfermedades, lo que beneficiaría a usted y a su comunidad. Su participación y la de su familia son voluntarias y gratuitas. Si usted decide declinar su decisión, esta será respetada.

En caso de que usted desee hacer una consulta sobre el estudio no dude en contactar al personal involucrado:

**Norma Arrieta**, Universidad de Sucre, Tel. Cel. 3135270805

**Andrés Salgado**, Universidad de Sucre, Tel. Cel. 3045609204

**Si usted autoriza la participación en este estudio, favor complete los siguientes datos y conserve una copia de este documento.**

Yo, -----

Nombre completo de la persona que entrega el consentimiento (cabeza de hogar)

Declaro que se me han leído y explicado detalladamente los objetivos, los procedimientos y todos los aspectos relacionados con este estudio y que tuve la posibilidad de hacer preguntas para aclarar mis dudas.

Acepto voluntariamente la participación en el estudio y sé que estoy en libertad de retirarme cuando lo desee.

\_\_\_\_\_

Firma de la persona que entrega el consentimiento

Cédula de Ciudadanía No. \_\_\_\_\_

Fecha: Día (\_\_\_\_\_) Mes (\_\_\_\_\_) Año (\_\_\_\_\_)

\_\_\_\_\_

Nombre completo de la persona que obtuvo el consentimiento

\_\_\_\_\_

Firma de la persona que obtuvo el consentimiento

Cédula de Ciudadanía No. \_\_\_\_\_

Fecha: Día (\_\_\_\_\_) Mes (\_\_\_\_\_) Año (\_\_\_\_\_)

**Testigo 1**

**Testigo 2**

Nombre: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fuente: Arrieta, N; Salgado, A. 2014