

Rickettsiosis de fiebre manchada. Estudio de casos notificados en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México, 2012-2022

Lorena Rodríguez-Muñoz,¹ Rebeca Barrera-Salinas,¹ Carlos Sánchez-García,^{1*}
Fortino Solórzano-Santos,² Denisse N. Vaquera-Aparicio³ y Delmi López-Castillo⁴

¹Servicio de Pediatría Médica, Hospital del Niño “Dr. Federico Gómez Santos”, Saltillo, Coahuila; ²Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”, Ciudad de México; ³Servicio de Infectología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León; ⁴Practica privada, Monterrey, Nuevo León. México

Resumen

Antecedentes: La rickettsiosis de fiebre manchada es una enfermedad grave y con alta tasa de letalidad si no se identifica oportunamente. **Objetivo:** Describir las características de los pacientes hospitalizados por rickettsiosis de fiebre manchada, así como los factores de riesgo asociados a mal pronóstico. **Material y métodos:** Se recabaron los datos del expediente clínico de pacientes hospitalizados entre agosto de 2012 y julio de 2022. Las variables se analizaron mediante prueba U de Mann-Whitney, prueba exacta de Fisher y regresión logística univariada y multivariada. **Resultados:** Se analizaron 26 pacientes, en quienes se identificó una mortalidad de 57.6 %. En la comparación entre grupos, el número de plaquetas fue menor en los no supervivientes ($16.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $25.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.031$). El porcentaje de pacientes supervivientes que recibieron tratamiento más de 72 horas después del inicio de la fiebre fue 45.5 % (cinco pacientes) versus 86.7 % de los no supervivientes (13 pacientes), $p = 0.034$. Recibir tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre incrementó 7.09 veces la probabilidad de desenlace fatal ($RM = 8.09$, IC 95 % = 1.1-55.8, $p = 0.034$). **Conclusiones:** Iniciar tratamiento adecuado posterior a 72 horas del inicio de la fiebre podría ser un factor de riesgo de mortalidad, de ahí que la importancia del diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Rickettsia. Fiebre manchada. Mortalidad.

Spotted fever rickettsioses. Study of cases reported in a secondary care pediatric hospital of northeastern Mexico, 2012-2022

Abstract

Background: Spotted fever rickettsiosis is a serious disease with a high mortality rate if not timely detected. **Objective:** To describe the characteristics of patients hospitalized for spotted fever rickettsiosis, as well as the risk factors associated with poor prognosis. **Material and methods:** Data from medical records of patients hospitalized between August 2012 and July 2022 were collected. Variables were analyzed using Mann-Whitney's U-test, Fisher's exact test, and univariate or multivariate logistic regression analysis. **Results:** Twenty-six patients were analyzed, among which a mortality of 57.6% was identified. In the between-group comparison, platelet count was lower in non-survivors ($16.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $25.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.031$). The percentage of surviving patients who received treatment more than 72 hours after fever onset was 45.5% (five patients) vs.

*Correspondencia:

Carlos Sánchez-García

E-mail: sanchez.carlos8516@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 31-10-2022

Fecha de aceptación: 14-12-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000354

Gac Med Mex. 2023;159:138-144

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

86.7% of non-survivors (13 patients) ($p = 0.034$). Receiving treatment 72 hours after fever onset increased by 7.09 times the probability of a fatal outcome (OR = 8.09, 95% CI = 1.1-55.8, $p = 0.034$). **Conclusions:** Starting adequate treatment 72 hours after the onset of fever may be an important risk factor for mortality, hence the importance of timely diagnosis and appropriate treatment of this disease.

KEYWORDS: *Rickettsia*. Spotted fever. Mortality.

Antecedentes

La enfermedad producida por *Rickettsia rickettsii* en la región occidental de Estados Unidos por muchos años se denominó fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR). En virtud de la dificultad de diferenciar las especies de *Rickettsia* del grupo de fiebres manchadas con las pruebas que comúnmente están disponibles, a partir de 2010 en América del Norte se registran como rickettsiosis de fiebre manchada, para incluir las ocasionadas por *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia parkeri* y *Rickettsia spp.* 364D.¹

La rickettsiosis de fiebre manchada es una enfermedad grave, con alta tasa de letalidad si no se identifica oportunamente.² Las enfermedades causadas por las bacterias del género *Rickettsia* son zoonosis que en la naturaleza afectan a mamíferos e insectos vectores; el ser humano funge como huésped accidental.³

En México, *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*, la garrapata café del perro, fue identificada por primera vez en 1945 y se considera la responsable de la transmisión de las rickettsias.⁴ La transmisión de la infección al huésped animal (perro) o humano se da por medio de la saliva que excreta la garrapata cuando se está alimentando; también se puede transmitir por contaminación de escoriaciones de la piel o mucosas debido al contacto con las heces de las garrapatas o sus tejidos en caso de que el vector sea aplastado.

El periodo de incubación varía de dos a 21 días (promedio de 14 días) y posteriormente se inicia el cuadro clínico, el cual es inespecífico: al principio fiebre, cefalea y malestar general, y al segundo a cuarto día puede aparecer un exantema maculopapular en tobillos y muñecas, que posteriormente evoluciona a purpúrico y petequial; siempre afecta las palmas y plantas y suele ser el dato clínico que orienta el diagnóstico. Un diagnóstico adecuado y un tratamiento oportuno con doxiciclina, el antibiótico de elección, son claves para disminuir las complicaciones y la muerte por rickettsiosis.^{3,4}

La mortalidad por rickettsiosis varía de acuerdo con las series consultadas: en revisiones clínicas en Estados Unidos se reconoce un promedio de mortalidad por FMMR de 5 a 10 %. La mortalidad es mayor en la población pediátrica, especialmente en los menores de 10 años.^{1,4,5} Al incluir en los reportes otras fiebres manchadas menos graves, como las causadas por *Rickettsia parkeri*, la mortalidad actualmente es de 0.5 %.^{2,6}

En México, los estados del norte son los más afectados por esta enfermedad, entre los que se incluyen Baja California, Sonora y la Comarca Lagunera (entre Coahuila y Durango), donde se reportan tasas de letalidad entre 17 y 55 %.^{4,7-9} Existen estudios de seroprevalencia de anticuerpos y detección de ácido desoxirribonucleico de *Rickettsia rickettsii* en personas asintomáticas en diferentes estados, lo que permite inferir que la frecuencia de infecciones es más elevada de lo que se ha informado.¹⁰

En Coahuila, desde 1940 se han descrito casos en la región de la Comarca Lagunera y en 2012 se inició la identificación y seguimiento de los casos de FMMR en la región sureste del estado, donde hasta el momento ha causado grandes daños a la población.⁵

Objetivo

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y demográficas de los pacientes hospitalizados por rickettsiosis de fiebre manchada, así como los factores de riesgo asociados con mal pronóstico, en un hospital pediátrico de segundo nivel de la región noreste de México.

Material y métodos

Se incluyeron los pacientes atendidos durante el periodo de agosto de 2012 a julio de 2022 en un hospital pediátrico de segundo nivel de la región noreste de México. El Comité de Ética en Investigación aprobó la realización de este protocolo; no se incluyeron

datos que pudieran identificar a ningún participante individualmente.

Se recabaron los datos clínicos, demográficos y valores de laboratorio de los pacientes ingresados con diagnóstico de rickettsiosis de fiebre manchada. Se consideraron casos confirmados, aquellos que tuvieron detección de *Rickettsia spp.* en suero por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se utilizó el gen gltA9, con valor de umbral de ciclos de 20.

Los datos fueron expresados con estadística descriptiva. Para la comparación entre grupos (supervivientes y no supervivientes), las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney; las variables cualitativas se revisaron mediante la prueba exacta de Fisher. Los datos estadísticamente significativos en la comparación entre grupos fueron evaluados mediante regresión logística univariada. También se realizó regresión logística multivariada ajustada para la edad.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.0. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En el periodo descrito, 26 pacientes cumplieron los criterios de rickettsiosis de fiebre manchada; 10 pacientes (38.5 %) fueron de sexo femenino; la mediana de edad fue 7.5 años; 20 pacientes (76.9 %) refirieron contacto con animales y 14 (53.8 %) tenían residencia en el medio rural. La mediana de tiempo de inicio del tratamiento después de que comenzó la fiebre fue de cuatro días; 69.2 % de los participantes recibió tratamiento después de 72 horas de la presentación de este síntoma (Tabla 1).

Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (100 %), exantema (88.5 %), dolor abdominal (65.4 %), mialgias (61.5 %) y artralgias (65.4 %), como se detalla en la Tabla 2.

En cuanto a los valores de laboratorio, la mediana de sodio fue 128.9 mmol/L y del número de plaquetas, $19.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; asimismo, se encontraron valores incrementados de transaminasas, deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva (Tabla 3).

La mortalidad ascendió a 57.6 %. En la comparación entre supervivientes (11 pacientes) y no supervivientes (15 pacientes), las características clínicas, demográficas y los valores de laboratorio no demostraron diferencias estadísticamente significativas, con excepción de la mediana del número de plaquetas, la

cual fue menor en los no supervivientes ($16.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $25.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.031$); el número de pacientes en quienes el tratamiento comenzó después de las 72 horas de iniciada la fiebre fue mayor en el grupo con desenlace fatal (13 [86.7 %] versus cinco [45.5 %], $p = 0.034$). Los datos anteriores se detallan en las Tablas 1 y 3.

Desafortunadamente no todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano; doxiciclina fue el medicamento utilizado en todos aquellos que sí recibieron antibiótico.

En la regresión logística univariada se encontró que la probabilidad de presentar desenlace fatal se incrementaba 6.4 % por cada disminución de mil plaquetas; sin embargo, este parámetro no resultó estadísticamente significativo ($p = 0.181$). El comienzo del tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre presentó una razón de momios (RM) de 7.8, con un intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) de 1.1-52.3 ($p = 0.034$).

Al realizar la regresión logística multivariada ajustada para la edad, recibir tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre resultó en un aumento de 7.09 veces la probabilidad de desenlace fatal (RM = 8.09, IC 95 % = 1.1-55.8, $p = 0.034$), resultado que se detalla en la Tabla 4.

Discusión

En México, entre 2012 y 2021 se reportaron 3527 casos de fiebre manchada en todo el país;¹¹ los estados con mayor número fueron los estados del norte, con una tasa de letalidad variable de 17 a 57 %.^{5,7-9,12}

Los datos clínicos más frecuentemente reportados son fiebre y exantema; y en los exámenes iniciales de laboratorio, hiponatremia, plaquetopenia y elevación de las enzimas hepáticas, hallazgos que contribuyen a la sospecha del diagnóstico.¹³ En nuestro estudio, 100 % de los pacientes cursó con fiebre, 88.5 % con exantema, 92 % con plaquetopenia, 92 % con hiponatremia y 77 % con alteración en al menos uno de los tiempos de coagulación.

Un dato clínico importante es el deterioro neurológico en los pacientes con cuadro grave, específicamente en los casos de meningoencefalitis por rickettsiosis de fiebre manchada se ha llegado a documentar un incremento de la mortalidad de hasta 19 veces.¹⁴ En nuestro estudio, el grupo de los no supervivientes presentó mayor frecuencia de crisis convulsivas y datos de meningitis, pero sin diferencia

Tabla 1. Características de los pacientes pediátricos con rickettsiosis de fiebre manchada

Característica	Total (n = 26)		Supervivientes (n = 11)		No supervivientes (n = 15)		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad en años	7.5	6.1	8.2	6.7	7.4	5.9	0.721
Inicio del tratamiento después de comenzada la fiebre (días)	4	2.5	4.5	4	4	2	0.165
Tiempo de inicio del exantema (días)	2.5	1	3	2	2	1	0.551
	n	%	n	%	n	%	
Sexo femenino	10	38.5	6	54.5	4	26.7	0.228
Antecedente de contacto con animales	20	76.9	10	90.9	10	71.4	0.245
Inicio del tratamiento 72 horas después de comenzada la fiebre	18	69.2	5	45.5	13	86.7	0.034
Lugar de residencia rural	14	53.8	7	63.6	7	46.7	0.324
Cicatriz de mordedura de vector	4	15.4	0	0	4	26.7	0.091

RIC: rango intercuartílico.

estadísticamente significativa respecto al grupo de los supervivientes.

En Sonora, Álvarez Hernández *et al.* reportaron una cohorte retrospectiva de 104 pacientes pediátricos hospitalizados por fiebre manchada entre 2003 y 2014; los casos fatales cursaron con alteración en la función renal y manifestaciones hemorrágicas, a diferencia de los supervivientes. La tasa de letalidad fue de 20.2 %.⁴ En 2021, un nuevo estudio de vigilancia epidemiológica de los casos de fiebre manchada en Sonora encontró que de los 432 casos reportados en el periodo 2015-2018, la mediana de plaquetas era significativamente más baja en los pacientes que fallecieron: 18 000 plaquetas/ μ L versus 52 000 plaquetas/ μ L en los supervivientes.¹⁵ En nuestro estudio se encontró que por cada disminución de mil plaquetas/ μ L la probabilidad de presentar desenlace fatal se incrementaba 6.4 %, lo cual, sin embargo, no resultó estadísticamente significativo.

En Yucatán, desde 2005 se ha reconocido la presencia de esta enfermedad, especialmente en población pediátrica; se ha reportado una tasa de letalidad de 33.5 %.⁸

En Mexicali, Baja California, se presentó un brote de FMMR en 2008; a partir de entonces, cada año continúan los reportes de casos. En una revisión de 2009 a 2019, Zazueta *et al.* reunieron la serie más amplia de pacientes hasta el momento en el país, 779 pacientes que cumplían con la definición operacional de caso, 53.66 % de los cuales tuvo un resultado positivo en la prueba serológica por inmunofluorescencia

indirecta y 46.34 %, un resultado positivo por PCR. Esos investigadores incluyeron a todos los grupos de edad y encontraron una tasa de letalidad de 17.97 %; interesantemente, 125 de los 140 decesos se presentaron en pacientes que contaban con una prueba de PCR positiva y aproximadamente un cuarto de las defunciones fue en menores de 15 años.⁹

En nuestro estudio se incluyeron únicamente pacientes cuyo diagnóstico fue confirmado por PCR, debido a la dificultad para obtener una segunda muestra para estudio serológico confirmatorio por inmunofluorescencia indirecta, aunado al hecho de que la prueba diagnóstica de elección en los pacientes con tiempo de evolución menor a ocho días es la PCR, puesto que la mayoría de los pacientes que fallecen por esta causa lo hace en los primeros 10 días de la enfermedad, cuando los anticuerpos aún no son detectables en sangre.¹⁶ Lo anterior pudo contribuir a la alta tasa de letalidad que encontramos, que no difiere de 55 % informado por De Lara Huerta en un estudio de 115 pacientes con rickettsiosis en la región de la Comarca Lagunera en Coahuila y Durango.⁴

Entre los factores que parecieron influir en el desenlace del grupo analizado se encuentran el retraso en el diagnóstico y el inicio tardío del tratamiento adecuado, el cual se proporcionó hasta que el paciente fue hospitalizado; recibir tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre resultó en un aumento de 7.09 veces la probabilidad de desenlace fatal.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con rickettsiosis de fiebre manchada

Manifestación	Total (n = 26)		Supervivientes (n = 11)		No supervivientes (n = 15)		p
	n	%	n	%	n	%	
Fiebre	26	100	11	100	15	100	—
Cefalea	15	57.7	5	45.5	10	66.7	0.248
Irritabilidad	11	42.3	6	54.5	5	33.3	0.248
Mialgias	16	61.5	6	54.5	10	66.7	0.412
Artralgias	17	65.4	7	63.6	10	66.7	0.598
Hiporexia	7	26.9	3	27.3	4	26.7	0.655
Náuseas	11	42.3	3	27.3	8	53.3	0.178
Vómito	13	50	3	27.3	10	66.7	0.055
Dolor abdominal	17	65.4	6	54.5	11	73.3	0.281
Diarrea	10	38.5	3	27.3	7	46.7	0.277
Escalofríos	5	19.2	2	18.2	3	20	0.654
Malestar general	15	57.7	6	54.5	9	60	0.548
Fotofobia	2	7.7	1	9.1	1	6.7	0.677
Inyección conjuntival	3	11.5	2	18.2	1	6.7	0.381
Exantema	23	88.5	10	90.9	13	86.7	0.619
Meningismo	1	3.8	0	0	1	6.7	0.6
Convulsiones	7	26.9	1	10	6	40	0.118
Déficit neurológico focal	2	7.7	0	0	2	13.3	0.35
Epistaxis	5	19.2	0	0	5	33.3	0.057
Gingivorragia	2	7.7	0	0	2	13.3	0.35
Hematemesis	5	19.2	1	10	4	26.7	0.313
Hematuria	4	15.4	0	0	4	26.7	0.108
Melenas	2	7.7	0	0	2	13.3	0.35
Equimosis	5	19.2	2	20	3	20	0.68
Hematomas	5	19.2	2	20	3	20	0.687
Piel moteada	3	11.5	0	0	2	20	0.198
Edema generalizado	1	3.8	0	0	1	6.7	0.6
Edema de extremidades	1	3.8	1	10	0	0	0.4
Edema palpebral	3	11.5	2	20	1	6.7	0.346
Petequias	12	46.2	4	40	8	53.3	0.404
Hipotensión arterial	9	34.6	3	30	6	40	0.47
Estado de choque	10	38.5	3	30	7	46.7	0.341

Diferentes estudios han demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento con doxiciclina es uno de los factores de riesgo más importantes para

mortalidad, especialmente si el fármaco se administra después de cinco días del inicio del cuadro clínico.¹⁷⁻²⁰

Tabla 3. Parámetros de laboratorio de los pacientes pediátricos con rickettsiosis de fiebre manchada

Parámetro	Total (n = 26)		Supervivientes (n = 11)		No supervivientes (n = 15)		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
TPP (segundos)	53.2	21.5	40.2	23.4	57.5	16.1	0.071
TP (segundos)	14.4	5.9	13.3	3.3	18	7	0.605
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	19.5	10.7	25.9	36	16	6.4	0.031
Hemoglobina (g/dL)	13	2	13.3	1.5	12.7	2.9	0.849
Sodio (mmol/L)	128.9	7.6	128	8.4	130.5	10.1	0.397
AST (UI/L)	433.9	364.5	479.4	411.9	404.1	347.5	0.605
ALT (UI/L)	100.9	125.4	132.1	159.7	91.9	131.8	0.935
DHL (UI/L)	1650.5	2943.5	1730	2552.4	1650.5	3453.7	0.557
Bilirrubina total (mg/dL)	2.7	3.3	1.4	2.3	4.5	2.5	0.071
Albúmina (g/dL)	2.7	0.9	3	1.1	2.4	0.9	0.238
VSG (mm/h)	4.5	22.7	10	22.5	4	23.2	0.456
PCR (mg/L)	121.4	243.2	178.8	281.1	103.5	226.8	0.837

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica. RIC: rango intercuartílico; TP: tiempo de protrombina; TPP: tiempo parcial de tromboplastina.

Tabla 4. Regresión logística univariada y multivariada

Variable	Univariado			Multivariado		
	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p
Edad en años	1.008	0.8-1.2	0.944	0.968	0.7-1.2	0.801
Inicio de tratamiento 72 horas después de comenzar la fiebre	7.8	1.1-52.3	0.034	8.09	1.1-55.8	0.034
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.94	0.8-1.02	0.181	—	—	—

IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %, RM: razón de momios.

Antes de la década de 1990, el uso de tetraciclinas estaba reservado para los pacientes mayores de ocho años de edad con diagnóstico de fiebre manchada; en los menores de esta edad se indicaba cloranfenicol, sin embargo, la respuesta al tratamiento era menor e, incluso, se reportaba incremento en la mortalidad al usar este medicamento. Posteriormente, diversos estudios demostraron que la doxiciclina no causa hipoplasia del esmalte ni cambios de coloración en los dientes y se reconoce como el tratamiento de primera elección en todos los grupos de edad.^{20,21} A pesar de lo anterior, un estudio de la Universidad de Sonora, México, publicado en 2018, reportó que 62 % de 343 médicos entrevistados solo estuvo de acuerdo con el uso de doxiciclina como primera línea de tratamiento para fiebre manchada en los niños menores de ocho

años de edad; adicional a esto, solo 40 % de los médicos de primer nivel de atención identificó de forma correcta el tiempo para el inicio del medicamento.²²

Se ha considerado que algunos genotipos de *Rickettsia rickettsii* tienen una mayor virulencia y que esto pudiera ser determinante en la mayor letalidad.²³ En México, la información respecto a la distribución de genotipos es insuficiente.

En 2012, en la región sureste de Coahuila se detectó un brote epidémico; actualmente esta región debe considerarse endémica dada la frecuencia de casos anuales.

Considerando la alta tasa de letalidad en esta región, se requiere una mayor información y difusión hacia el sector médico, con énfasis en el primer nivel de atención, que permitan orientar un

diagnóstico más temprano. A nivel comunitario se deberán hacer campañas para intentar el control del vector.

Conclusiones

De acuerdo con el presente estudio, iniciar el tratamiento adecuado después de 72 horas del inicio de la fiebre podría ser un factor de riesgo importante de mortalidad. La rickettsiosis de fiebre manchada es un problema de salud pública en diferentes regiones de México, ya que el retraso en el diagnóstico y el manejo inadecuado del paciente, a pesar de contar un antibiótico efectivo, contribuyen a las altas tasas de letalidad.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas [Internet]. Atlanta: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades/Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Zoonóticas y Emergentes; 2021.
2. Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD, Callinan LS, McQuiston JH. Fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1999-2007. Am J Trop Med Hyg. 2012;86:713-9.
3. Binder AM, Nichols-Heitman K, Drexler NA. Diagnostics methods used to classify confirmed and probable cases of spotted fever Rickettsioses -United States, 2010-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68:243-6.
4. De Lara-HJ, Cárdenas BR. Fiebre manchada de las montañas rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. Rev Enfer Infec Pediatr. 2008;22:4-9.
5. López-Castillo DC, Vaquera-Aparicio D, González-Soto M, Martínez-Ramírez R, Rodríguez-Muñoz L, Sólórzano-Santos F. Fiebre manchada de Montañas Rocosas: experiencia en 5 años de vigilancia activa en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75:303-8.
6. Paddock CD, Finley RW, Wright CS, Robinson HN, Schrodert BJ, Lane CC, et al. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction for Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 2008; 47:1188-96.
7. Álvarez-Hernández G, Murillo-Benítez C, Candia-Plata Mdel C, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:125-30.
8. Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado KR, León JJ, Walker DH, Zavala-Velázquez JE. An increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico, involving children. Am J Trop Med Hyg. 2008; 79:907-10.
9. Zazueta OE, Armstrong PA, Márquez-Elguea A, Hernández Milán NS, Peterson AE, Ovalle-Marroquín DF, et al. Rocky Mountain spotted fever in a large metropolitan center, Mexico-United States border, 2009-2019. Emerg Infect Dis. 2021;27:1567-76.
10. Torres-Castro M, Reyes-Novelo E, Noh-Pech H, Sánchez-Montes S, Colunga-Salas P, Lugo-Caballero C, et al. *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia typhi* in inhabitants from a rural community of southeast Mexico. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2022;39(1):124-5.
11. Anuario de morbilidad 1984-2021 [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología; 2022.
12. Field-Cortázares J, Escárciga-Ávila A, López-Valencia G, Barreras-Serrano A, Tinoco-García L. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados con rickettsiosis (*Rickettsia rickettsii*) en humanos de Ensenada, Baja California, México. Gac Med Mex. 2015;151:42-6.
13. Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Padilla-Zamudio JG, Rojas-Guerra MG. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. Gac Med Mex. 2007; 143:137-40.
14. Bradshaw MJ, Carpenter Byrge K, Ivey KS, Pruthi S, Bloch KC. Meningoencephalitis due to spotted fever Rickettsioses, including Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 2020;71:188-95.
15. Álvarez-López D, Ochoa-Mora E, Nichols Heitman K, Binder AM, Álvarez-Hernández G, Armstrong PA. Epidemiology and clinical features of Rocky Mountain spotted fever from enhanced surveillance, Sonora, México: 2015-2018. Am J Trop Med Hyg. 2021;104:190-7.
16. Mendes-do Nascimento EM, Colombo S, Nagasse-Sugahara TK, Angerami RN, Resende MR, Da Silva LJ, et al. Evaluation of PCR-based assay in human serum samples for diagnosis of fatal cases of spotted fever group rickettsiosis. Clin Microbiol Infect. 2009;15:232-4.
17. Dalton MJ, Matthew JC, Holman RC, Krebs JW, Fishbein DB, Olson JG, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: Epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. Am J Trop Med Hyg. 1995;52:405-13.
18. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority or tetracyclines for therapy. J Infect Dis. 2001;184:1437-44.
19. Regan JJ, Traeger MS, Humpherys D, Mahoney DL, Martínez M, Emerson GL, et al. Risk factors for fatal outcome from Rocky Mountain spotted fever in a highly endemic area- Arizona 2002-2011. Clin Infect Dis. 2015;60:1659-66.
20. Drexler NA, Yaglom H, Casal M, Fierro M, Kriner P, Murphy B, et al. Fatal Rocky Mountain spotted fever along the United States-Mexico Border, 2013-2016. Emerg Infect Dis. 2017;23:1621-6.
21. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltrán-Aguilar ED, Mariano DW, Hamilton C, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain spotted fever. J Pediatr. 2015;166:1246-51.
22. Álvarez-Hernández G, Ernst K, Acuña-Meléndez N, Vargas-Ortega AP, Candia-Plata MC. Medical knowledge related to Rocky Mountain spotted fever in Sonora, Mexico. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2018;112:109-14.
23. Paddock CD, Denison AM, Lash RR, Lui L, Bollweg BC, Dahlgren FS, et al. Phylogeography of *Rickettsia rickettsii* genotypes associated with fatal Rocky Mountain spotted fever. Am J Trop Med Hyg. 2014; 91:589-97.