

CARTAS AL EDITOR

Tripanosomosis americana (enfermedad de Chagas) en el municipio de Chilón, Chiapas. Una encuesta clínico-epidemiológica en 2011

Señor editor: La tripanosomosis americana (TA), originaria de América continental, entre los paralelos 43° N y 43° S, que comprenden del sur de los Estados Unidos hasta la Patagonia, se adquiere en los primeros cinco años de vida en zonas rurales con vivienda precaria, hacinamiento y convivencia con animales. Hoy en día hay infección incluso donde no hay vectores triatominos.¹ Es un problema de salud pública conocido por la OMS, la OPS y por los gobiernos de gran parte de Hispanoamérica, por lo que hay iniciativas multinacionales. México no pertenece a ninguna de estas iniciativas a pesar de que hay TA en todo el territorio nacional. La recopilación de la literatura médica mexicana en 2006² lo demostró y no hay un esfuerzo gubernamental rector. El municipio de Chilón, Chiapas, ha sido estudiado en varias ocasiones, y el presente estudio comprende una encuesta seroepidemiológica en una clínica rural de la región de la selva, con altitud snm 880 m, clima cálido-húmedo, lluvia abundante en verano, población rural dominante en condiciones de vivienda precaria, hacinamiento, convivencia con animales y pobreza.

Se invitó a todos los participantes, se hizo interrogatorio clínico-epidemiológico y se tomó sangre por punción digital. Se obtuvo consentimiento informado

voluntario y asentimiento para los participantes menores de edad. Se enviaron las muestras al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y se procesaron con técnicas validadas en el laboratorio de Inmunología Molecular y Proteómica del Departamento de Biología Molecular del mismo. Participaron 129 personas, 97 mujeres y 32 hombres, de edades comprendidas entre 14 y 80 años en mujeres (mediana de 32.6), y entre 16 y 68 en los hombres (mediana de 40.3); dos mujeres y un hombre tenían 16 años o menos. A excepción de una persona nómada de Durango, los participantes eran oriundos de la zona. La vivienda rural caracterizaba a 102 casos y el hacinamiento (>3 personas/dormitorio o compartían cama) a 106; la convivencia con animales se encontró en 43 casos, con perro o gato intradomicilio. El total de participantes conocía al vector, pero 49 de ellos negaron picadura. Cinco tuvieron signos de puerta de entrada, conocido como signo de Romaña. Se emplearon dos estudios seroinmunológicos: inmunoenzimático ELISA (escrutinio) e inmunofluorescencia indirecta IFI (confirmación).³

Fueron 79 los participantes asintomáticos (62%). Los sintomáticos presentaron dolor torácico en 13 casos (10%), cefalea en seis (5%), en piernas tres casos (2%), tres con fatiga (2%), y un síntoma como dolor en cuerpo, edema de párpados, edema en piernas, inflamación del labio, mareo y cansancio en cada caso. No contestaron en este aspecto 19 participantes.

Los estudios mostraron 25 casos seropositivos (19%), de los cuales 22 fueron

mujeres. Los seropositivos tuvieron entre 26 y 82 años, con un promedio de 51.4. La seroprevalencia en México se documentó en muchos ámbitos y circunstancias, incluso en el estado de Chiapas y en la misma zona geográfica, de modo que hay antecedentes nacionales suficientes. En el estudio actual se encontró seroprevalencia de 19%, que resulta alta en comparación con estudios nacionales.⁴ En el caso de Chiapas esta seroprevalencia es aceptable, pues un estudio comparable en cuatro zonas geográficas del estado⁵ y otro más en una comunidad rural indígena,⁶ además de la información presentada en el V Foro para la Seguridad en Banco de Sangre, indicaron que la seroprevalencia en Chiapas oscila entre 3 y 28%. En el estado se ha informado la presencia de triatominos, que incluyen el género *Rhodnius*, que comparte con Oaxaca, y hay vectores domiciliados y en peridomicilio. Los datos aquí presentados son sólo una aportación a los estudios en México.

Agradecimientos

A la Hermana María Esther Cueva, enfermera de la congregación del Divino Pastor, de Chilón, Chiapas, por su colaboración inestimable y su humildad ejemplar. A la señorita secretaria Marilú Hernández Juárez por su colaboración en el trabajo editorial.

Carlos Cenalmor-Aparicio,
estudiante de medicina,⁽¹⁾
Martha Ballinas-Verdugo, M en C,⁽²⁾
Pedro A Reyes, PhD,⁽³⁾
pedro_reyes18@yahoo.com

⁽¹⁾ Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

⁽²⁾ Laboratorio de Inmunología Molecular y Proteómica, Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF, México.

⁽³⁾ Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC). México DF, México

Referencias

1. Reyes PA. La vida y obra de Carlos Chagas a cien años de la descripción de la enfermedad de Chagas-Mazza. Arch Cardiol Mex 2009; 79 (4): 237-239.
2. Cruz-Reyes A, Pickering-López JM. Chagas disease in Mexico: an analysis of geographical distribution during the past 76 years- a review. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2006;101: 345-354.
3. Luquetti AO, Espinoza B, Martínez I, Hernández-Becerril N, Ponce C, Ponce E, et al. Performance levels of four Latin American laboratories for the serodiagnosis of Chagas disease in Mexican sera samples. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2009;104: 797-800.
4. Guzman-Bracho MC. Epidemiology of Chagas disease in Mexico: an update 2001. Trends Parasitol 2002;17:372-376.
5. Mazariego-Arana MA, Monteón-Padilla VM, Ballinas-Verdugo M, Hernández-Becerril N, Alejandro-Aguilar R, Reyes PA. Seroprevalence of human *Trypanosoma cruzi* infection in different geographical zones of Chiapas, México. Rev Soc Bras Med Trop 2001;34: 453-458.
6. Capps L, Begoña A. Chagas cardiomyopathy and serological testing in a small rural hospital in Chiapas, Mexico. Pan Amer J Health 2004;15: 337-340.

Comentario al artículo “Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* de Sonora, México” de Enrique Bolado-Martínez y colaboradores

Señor editor: Hemos leído con gran interés el artículo de Bolado-Martínez y colaboradores¹ que describe el análisis de regiones específicas de genes asociados con resistencia a isoniazida (INH) o rifampicina (RIF) en 22 aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis*, en Sonora, México. En este estudio se detectaron mutaciones en los genes *inhA*, *ahpC-oxylR*, *katG* y *rpoB* y específicamente se encontraron dos mutaciones en el gen *rpoB*: S456L y H451Y.

Se ha descrito que más de 90% de los aislamientos resistentes a RIF presentan mutación dentro de la región determinante de resistencia a RIF(RRDR), la cual es una región de 81 pb del gen *rpoB* que comprende del codón 507 al 533. Las mutaciones ocurren más frecuentemente en los codones 526 y 531.² De hecho, la mutación S531L es la más comúnmente asociada con resistencia a RIF en el mundo³⁻⁵ e, incluso, se ha reportado en varios estados de México.⁶⁻¹⁴ Por otro lado, la mutación H526Y, la segunda en frecuencia a nivel mundial, se ha reportado en Durango,⁶ Ciudad de México,^{6,10} Nuevo León,^{9,11,12,14} Tamaulipas¹² y Veracruz.¹³

La resistencia a RIF se detectó inicialmente en cepas de *Escherichia coli* con mutaciones puntuales en *rpoB*,¹⁵ lo cual dio lugar al estudio de este gen en micobacterias resistentes a RIF.¹⁶ Por ello, se han usado dos clasificaciones para la numeración de los codones de *rpoB* de *M. tuberculosis*: el sistema que deriva de las mutaciones homólogas en *E. coli*, en el cual el RRDR comprende de los codones 507 al 533, y el sistema que deriva del genoma de *M. tuberculosis*, cuyo RRDR comprende de los codones 432 al 458.¹⁷ Actualmente, es más utilizada la nomenclatura que deriva de *E. coli*.

Tomando en consideración lo anterior, en el trabajo de Bolado-Martínez y colaboradores¹ se detectaron ocho aislamientos resistentes a RIF. Los autores reportan que cuatro aislamientos presentaron la mutación BS456L y dos la mutación BH451Y; esta última se indica como una mutación no reportada previamente. En esta descripción, los autores usaron la nomenclatura que deriva de *M. tuberculosis*, sin embargo, estas dos mutaciones corresponden en realidad a las mutaciones S531L y H526Y, respectivamente, en la nomenclatura que deriva de *E. coli*, las cuales han sido ampliamente descritas en México y en el mundo.

Flores-Treviño Samantha, MC,⁽¹⁾
Garza-González Elvira, D en C,⁽²⁾
elvira_garza_gzz@yahoo.com

⁽¹⁾ Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Monterrey, Nuevo León, México.

⁽²⁾ Servicio de Gastroenterología y Departamento de Patología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

Referencias

1. Bolado-Martínez E, Perez-Mendoza A, Alegria-Morquero FM, Candia-Plata M del C, Aguayo-Verdugo M del R, Alvarez-Hernandez G. DNA mutations associated to rifampicin or isoniazid resistance in *M. tuberculosis* clinical isolates from Sonora, Mexico. Salud Publica Mex 2012;54:167-170.
2. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. Tuberc Lung Dis 1998;79:3-29.
3. Pozzi G, Meloni M, Iona E, Orru G, Thoresen OF, Ricci ML, et al. *rpoB* mutations in multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Italy. J Clin Microbiol 1999;37:1197-1199.
4. Cavusoglu C, Hilmioğlu S, Guneri S, Bilgic A. Characterization of *rpoB* mutations in rifampin-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Turkey by DNA sequencing and line probe assay. J Clin Microbiol 2002;40:4435-4438.
5. Chen L, Gan X, Li N, Wang J, Li K, Zhang H. *rpoB* gene mutation profile in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Guizhou, one of the highest incidence rate regions in China. J Antimicrob Chemother 2010;65:1299-1301.
6. Alvarado-Esquivel C, Rossau R, Martínez-García S, Cisneros-Martínez JA, Mijs W, Nevarez-Najera A, et al. Characterization of *rpoB* gene mutations in rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from pulmonary tuberculosis patients at 5 Mexican public hospitals. Rev Invest Clin 2001;53:526-530.
7. Lopez-Alvarez R, Badillo-Lopez C, Cerna-Cortes JF, Castillo-Ramirez I, Rivera-Gutierrez S, Helguera-Repetto AC, et al. First insights into the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV-infected Mexican patients and mutations causing multidrug resistance. BMC Microbiol 2010;10:82.
8. Varma-Basil M, El-Hajj H, Colangeli R, Hazbon MH, Kumar S, Bose M, et al. Rapid detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from India and Mexico by a molecular beacon assay. J Clin Microbiol 2004;42:5512-5516.
9. Viader-Salvado JM, Luna-Aguirre CM, Reyes-Ruiz JM, Valdez-Leal R, del Bosque-Moncayo Mde L, Tijerina-Menchaca R, et al. Frequency of mutations in *rpoB* and codons 315 and 463 of *katG* in rifampin- and/or isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from northeast

Mexico. *Microb Drug Resist* 2003;9:33-38.

10. Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-Leon A, Arenas-Huertero C, Vargas-Alarcon G, Kato-Maeda M, Small PM, et al. rpoB Gene mutations in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* identified by polymerase chain reaction single-stranded conformational polymorphism. *Emerg Infect Dis* 2001;7:1010-1013.

11. Molina-Torres CA, Moreno-Torres E, Ocampo-Candiani J, Rendon A, Blackwood K, Kremer K, et al. *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes in Monterrey, Mexico. *J Clin Microbiol* 2010;48:448-455.

12. Garza-Gonzalez E, Gonzalez GM, Renteria A, Cruz-Pulido W, Rivera G, Bocanegra-Garcia V. A pyrosequencing method for molecular monitoring of regions in the inhA, ahpC and rpoB genes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:607-612.

13. Zenteno-Cuevas R, Zenteno JC, Cuellar A, Cuevas B, Sampieri CL, Riviera JE, et al. Mutations in rpoB and katG genes in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Southeast of Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:468-472.

14. Ramaswamy SV, Dou SJ, Rendon A, Yang Z, Cave MD, Graviss EA. Genotypic analysis of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Monterrey, Mexico. *J Med Microbiol* 2004;53:107-113.

15. Jin DJ, Gross CA. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli* rpoB gene that lead to rifampicin resistance. *J Mol Biol* 1988;202:45-58.

16. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-650.

17. Heep M, Brandstatter B, Rieger U, Lehn N, Richter E, Rusch-Gerdes S, et al. Frequency of rpoB mutations inside and outside the cluster I region in rifampicin-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Clin Microbiol* 2001;39:107-110.

Respuesta al comentario al artículo “Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de *M. Tuberculosis* de Sonora, México”

Señor editor: Por este medio, los abajo firmantes y autores del trabajo titulado “Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* de Sonora, México”, le informamos que después de revisar y discutir la carta enviada por Flores-Tre-

viño Samantha y Garza-González Elvira, así como la literatura correspondiente, expresamos nuestra aceptación a sus observaciones, por lo que en lo sucesivo utilizaremos ambas clasificaciones moleculares para la discusión de nuestros resultados. No obstante lo anterior, destacamos que la finalidad de nuestro trabajo, más allá de la intención de profundizar en la identificación de mutaciones específicas, fue iniciar la caracterización genotípica de cepas clínicas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniazida o rifampicina aisladas en Sonora, México,¹ principalmente para fortalecer el monitoreo de la tuberculosis multidrogorresistente² en nuestro país. El otro aspecto relevante de nuestro trabajo es que al analizar seis aislamientos clínicos en los que no se obtuvo un perfil fenotípico de resistencia a fármacos, dos de ellos presentaron mutaciones asociadas con resistencia a isoniazida o rifampicina. De igual manera, destacamos que en cuatro de las cepas no se detectaron mutaciones asociadas con resistencia a esos fármacos, dentro de las regiones analizadas y más frecuentemente evaluadas en este tipo de estudios,³⁻⁵ incluso para el diseño de nuevos protocolos de evaluación de la farmacoresistencia en *M. tuberculosis*.⁶⁻⁷ Finalmente, consideramos que la discusión y conclusiones de nuestro artículo son pertinentes ya que hemos identificado nuevas mutaciones en la región intergénica ahpC-oxyR, particularmente en una región (-12 a -17), región en donde se han detectado mutaciones asociadas con perfiles de resistencia a isoniazida.⁵ En virtud de lo antes expuesto, consideramos que es recomendable realizar la caracterización genotípica sistemática de todas las cepas clínicas de *M. tuberculosis* que presenten resistencia a cualquier fármaco antituberculoso, en Sonora, México y en otras regiones geográficas del país.

Enrique Bolado-Martínez, D en C⁽¹⁾
 ebolado@guayacan.uson.mx
 Anxis Pérez-Mendoza, M en C,⁽²⁾
 Francisco Monserrat Alegria-Marquecho, QBC,⁽³⁾
 María del Carmen Candia-Plata, D en C,⁽⁴⁾
 María del Rosario Aguayo-Verdugo, QB,⁽³⁾
 Gerardo Álvarez-Hernández, D en C.⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Departamento de Ciencias Químico Biológicas,

Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora, México
⁽²⁾ Doctorado Institucional en Ciencias de la Salud,
 Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México
⁽³⁾ Laboratorio Estatal de Salud Pública.
 Hermosillo, Sonora, México.
⁽⁴⁾ Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud,
 Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora, México

Referencias

1. Bolado-Martínez E, Perez-Mendoza A, Alegria-Marquecho FM, Candia-Plata M del C, Aguayo-Verdugo M del R, Alvarez-Hernandez G. DNA mutations associated to rifampicin or isoniazid resistance in *M. tuberculosis* clinical isolates from Sonora, Mexico. *Salud Publica Mex* 2012;54:167-170.

2. WHO. Implementing the Stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva: World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.401).

3. Luo T, Zhao M, Li X, Xu P, Gui X, Pickerill S, et al. Selection of mutations to detect multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1075-1081.

4. Kozhamkulov U, Akhmetova A, Rakhimova S, Belova E, Alenova A, Bismilda V, et al. Molecular characterization of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Kazakhstan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:253-255.

5. Therese KL, Gayathri R, Balasubramanian S, Natrajan S, Madhavan HN. Phenotypic and genotypic characteristics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pediatric population of Chennai, India. *Indian J Med Microbiol* 2012;30:411-417.

6. Bang H, Park S, Hwang J, Jin H, Cho E, Kim DY, et al. Improved rapid molecular diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis using a new reverse hybridization assay, REBA MTB-MDR. *J Med Microbiol* 2011;60:1447-1454.

7. Daum LT, Rodriguez JD, Worthy SA, Ismail NA, Omar SV, Dreyer AW, et al. Next-generation ion torrent sequencing of drug resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* Strains. *J Clin Microbiol* 2012;50:3831-3837.

Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es la más letal de las infecciones del grupo de fiebres manchadas.^{1,2} Si bien la enfermedad puede ocurrir en cualquier

persona, dos tercios de los casos se presentan en sujetos menores de 15 años³ y la mayor incidencia tiene lugar en los niños entre 5 y 9 años,⁴ quienes tienen el mayor riesgo de complicaciones, y hasta 3% de ellos fallecen actualmente en Estados Unidos.⁵ En Sonora, durante el último lustro se registran aproximadamente 100 casos del padecimiento cada año, y la letalidad en la población general oscila entre 8 y 17.8%.⁶ En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) desde el año 2004 se han registrado 121 casos de FMRR y 35 de esos niños han fallecido, con una letalidad anual que fluctúa entre 0 y 63%, y una tendencia ascendente desde la remergencia de la enfermedad a inicios de la década.

Diversos factores concurren para explicar la letalidad de FMRR; algunos pueden relacionarse con el inóculo y virulencia de la cepa de *R. rickettsii*, con patrones de alimentación de la garrapata transmisora, con variaciones geográficas y con la edad, sexo y otros factores biológicos del huésped,^{1,2,7} pero sin duda dos factores de la atención médica son determinantes de resultados fatales: la pobre oportunidad diagnóstica y el retraso (mayor a cinco días tras el inicio de síntomas) en el comienzo del tratamiento con doxiciclina.⁸⁻⁹ Existe, en general, un temor infundado para prescribir la doxiciclina, el antibiótico de elección, a pacientes pediátricos, hecho indeseable que ocurre con frecuencia incluso en regiones endémicas de Estados Unidos.¹⁰⁻¹¹

Además, en nuestra experiencia, el desconocimiento del personal médico contribuye de modo decisivo en la ocurrencia de casos severos de la enfermedad, pues 90% de los niños atendidos en este hospital recibió al menos dos consultas médicas previas, y en 3 de cada 4 pacientes se les diagnosticó y trató como una faringitis aguda infecciosa. Si consideramos también que los pacientes son referidos en condiciones de extrema gravedad y con inestabilidad hemodinámica y metabólica, se puede entender que la muerte del menor ocurra tras únicamente 1.6 días de estancia hospitalaria y con sólo dos dosis de doxiciclina, sin oportunidad suficiente para la acción farmacológica del antibiótico ni respuesta a las medidas de soporte res-

piratorio y aminérgico. El desconocimiento del personal médico es crucial y debe ser motivo de estrategias educativas efectivas para disminuir el negativo impacto que provoca. Esto no es exclusivo de Sonora, pues en Estados Unidos se ha documentado que sólo 1 de cada 4 médicos identifican correctamente al padecimiento e inician el tratamiento con doxiciclina.¹²

La letalidad por FMRR en pacientes pediátricos atendidos en el HIES es mayor a cualquier otro padecimiento infeccioso de interés epidemiológico como tosferina, influenza A H1N1, tuberculosis, neumonías y diarrea infecciosa, y en nuestra opinión debe considerarse como una emergencia sanitaria y un problema prioritario de salud pública en el estado, algo que ya hemos sugerido incluso previamente.¹³ De hecho, el comportamiento actual en Sonora es similar al que se apreciaba en regiones endémicas de Estados Unidos en la década de los 40 y 50,¹⁴ aunque es posible que también ocurran casos en otros estados del país y que la carga del padecimiento esté subestimada, tal como sucede en otras regiones endémicas.¹⁵

Nuestra recomendación es que se discutan estrategias de contención y prevención de la letalidad por FMRR, tanto al interior de los hospitales como en unidades de primer nivel de atención, específicamente para mejorar: 1) la sospecha diagnóstica y el inicio temprano (primeras 72 horas) de doxiciclina; 2) la disponibilidad de doxiciclina en presentación oral en unidades de primer nivel de atención, así como oral y parenteral en hospitales; 3) la referencia oportuna y adecuada de pacientes hospitalizados; 4) el manejo hospitalario de la sepsis, choque séptico y otras complicaciones metabólicas y hemodinámicas asociadas con casos graves de FMRR; 5) la identificación de factores de riesgo y mal pronóstico en pacientes pediátricos con FMRR.

Gerardo Álvarez Hernández, PhD,⁽¹⁾
galvarezh63@gmail.com
José Jesús Contreras Soto, M en C.⁽²⁾

⁽¹⁾ Jefe de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria, Hospital Infantil del Estado de Sonora. Sonora, México

⁽²⁾ Dirección Médica, Hospital Infantil del Estado de Sonora. Sonora, México

Referencias

1. Dantas-Torres F. Rocky Mountain Spotted Fever. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 724-732.
2. Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain Spotted Fever? *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22: 415-432.
3. Razzaq S, Schutze GE. Rocky Mountain Spotted Fever: a physician's challenge. *Pediatr Rev* 2005; 26: 125-130.
4. Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, Krebs JW, Paddock CD, Childs JE. Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63 (1): 21-26.
5. Openshaw JJ, Swerdlow DL, Krebs JW, Holman RC, Mandel E, Harvey A, et al. Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 2000-2007: Interpreting contemporary increases in incidence. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(1):174-182.
6. Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora. Caracterización de la Fiebre Manchada debida a *Rickettsia rickettsii*, a la semana epidemiológica 36, 2012. Dirección General de Servicios de Salud a la Comunidad/Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Emergencias en Salud. México: Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora, 2012.
7. Walker DH. Editorial: *Rickettsia rickettsii* as virulent as ever. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66 (5): 448-449.
8. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton TJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain Spotted Fever. *Clin Inf Dis* 1995; 20 (5): 1118-1121.
9. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LER, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in children. *J Pediatr* 2007; 150: 180-184.
10. Purvis J, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Dis Infect J* 2000; 19 (9): 871-874.
11. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain Spotted Fever: A clinician's dilemma. *Arch Intern Med* 2003; 163: 769-774.
12. O'Reilly M, Paddock C, Elchos B, Goddard J, Childs J, Currie M. Physician knowledge of the diagnosis and management of Rocky Mountain Spotted Fever. *Mississippi* 2002. *Ann NY Acad Sci* 2003; 990: 295-301.
13. Álvarez-Hernández G. La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada. *Salud Publica Mex* 2010; 52 (2): 1-3.
14. Childs JE, Paddock CD. Rocky Mountain Spotted Fever. In: Parola P, Raoult D. (Eds.) *Rickettsial Diseases*. Informa Health Care. France, 2007: 97-116 ISBN: 0849376114.
15. Paddock CD, Greer PW, Ferebee TL, Singleton J, McKechnie DB, Treadwell TA. Hidden mortality attributable to Rocky Mountain Spotted Fever: immunohistochemical detection of fatal, serologically unconfirmed cases. *J Infect Dis* 1999; 179: 1469-1478.