Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (7): 477-483.

Rickettsiosis *vs* síndrome de HELLP. Informe de caso clínico

Rickettsiosis *vs* HELLP syndrome. A clinical report.

Misael Moreno-Trujillo,[1] Erika Nallely Orendain-Jaime,[2] Eleobardo Castro-Luque,[3] Brianna Sotelo-Barajas,[4] Gerardo Monay-Gallardo[4]

Resumen

ANTECEDENTES: La rickettsiosis y su aparición como infección reemergente en México ha suscitado preocupación en las autoridades de salud ante su alto riesgo de mortalidad en embarazadas y niños.

CASO CLÍNICO: Paciente de 19 años, con 37 semanas de embarazo, que ingresó a Urgencias por síndrome febril. Ante los hallazgos clínicos de sufrimiento fetal se finalizó el embarazo mediante cesárea. Posteriormente se sospechó síndrome de HELLP *vs* rickettsiosis debido a fiebre persistente, plaquetopenia e hipertransaminasemia. Esta última se confirmó al cuarto día de estancia hospitalaria, con desenlace fatal a pesar del tratamiento específico.

CONCLUSIONES: El diagnóstico temprano de rickettsiosis es complejo: requiere un alto discernimiento clínico porque existe la posibilidad de enmascararse con las enfermedades posibles durante el embarazo. Por ello es de vital importancia puntualizar que en áreas endémicas debe considerarse la posibilidad de contagio en pacientes con cuadros febriles que no cuenten con un foco infeccioso específico y que tengan: cefalea, fiebre y plaquetopenia, y la posibilidad de exposición al agente.

PALABRAS CLAVE: Fiebre manchada de las montañas rocosas; gestación; diagnóstico; doxiciclina.

Abstract

BACKGROUND: Rickettsiosis in Mexico has grown concern into the national sanitary system in Mexico due its high mortality risk, being the pregnant woman and pediatric the most vulnerable groups.

CLINICAL CASE: 19 year-old pregnant woman with 37 weeks, referred by febrile syndrome. Caesarean procedure is performed due to premature rupture of membranes. In later days is suspected the diagnosis of HELLP syndrome vs Rickettsiosis in the fourth hospital day due to persistent fever and low platelets, confirming last mentioned. Patient presents fatal outcome even with specific treatment.

CONCLUSIONS: Early diagnosis of rickettsiosis is difficult, requiring high clinical discernment as there is the possibility of masking with possible pathologies during pregnancy. In accordance with the above, it is vitally important to point out that in endemic areas the possibility of infection in those feverish conditions that do not have a specific infectious focus and that present with headache, fever and platelet disease, as well as the possibility of exposure to the agent should be considered.

KEYWORDS: Rocky Mountain spotted fever; pregnancy; diagnosis; doxycycline.

[1] Intensivista, coordinador clínico.
[2] Doctora en Ciencias Biomédicas, Unidad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California.
[3] Doctor en Ciencias, coordinador de Calidad e Investigación Médica.
[4] Interno de pregrado.
Hospital General 5 de Diciembre, ISSSTE, Mexicali, Baja California, México.

Recibido: enero 2020
Aceptado: marzo 2020

Correspondencia
Misael Moreno Trujillo
doc.moreno.trujillo@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Moreno-Trujillo M, Orendain-Jaime EN, Castro-Luque E, Sotelo-Barajas B, Monay-Gallardo G. Rickettsiosis vs síndrome de HELLP. Informe de caso clínico. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (7): 477-483.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.3859

ANTECEDENTES

La rickettsiosis, también llamada fiebre manchada de las montañas rocosas (FMMR, o RMSF por sus siglas en inglés) es la enfermedad provocada por *Rickettsia rickettsii*, bacilo gramnegativo intracelular con bicapa interior y con membrana externa separada por una capa periplásmica.[1] Es transmitida, comúnmente, por el artrópodo *Rhipicephalus sanguineus*, garrapata común del perro, principal vector asociado en la zona del Noroeste de México.[2]

La especie *R. rickettsii* es la más patógena del género, con gran distribución en el suroeste de Estados Unidos y gran parte del norte de México.[3] En Sonora, con la mayor cantidad de casos de rickettsiosis: 112 en 2018 y 32 en 2019.[4,5] Tiene un periodo de incubación entre 2 a 14 días después de la picadura de la garrapata, con media de 7 días.[6]

La tríada clásica (fiebre, cefalea y exantema) se manifiesta en 60 a 70% de los casos entre el día 7 y 10 de la enfermedad. Solo aparece en 3 a 5% en los 3 primeros días.[7] Las características del exantema son de tipo máculo-papular asociado con petequias, con aparición inicial típica en las muñecas y tobillos, con extensión a las extremidades y diseminación centrípeta en el tronco.[8]

La aparición, como infección reemergente, de rickettsiosis en México ha suscitado gran preocupación en las autoridades sanitarias ante el riesgo de letalidad en el ser humano. Esta infección se describió en el decenio de 1940 y los brotes se reiniciaron a mediados del primer decenio del 2000. Esta infección tiene un margen de mortalidad entre 30 y 80% de los casos. [3,9,10]

En la fisiopatología de esta infección durante el embarazo se identifica riesgo de aborto en 18% de los casos, esto en relación con el proceso de vasculitis por disfunción en el sistema circulatorio y coagulopatía suscitada por activación endotelial, ante la exposición del patógeno infeccioso.[11]

Ante las enfermedades predominantes en la mujer embarazada: hipertensivas asociadas (preeclampsia, sus variantes atípicas como el síndrome de HELLP) que complican el diagnóstico en un proceso infeccioso, como la rickettsiosis, es indispensable una alta sensibilidad e interpretación clínica de los signos y síntomas. Por esto es fundamental sensibilizar en áreas endémicas a los profesionales de la salud acerca de la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano de este tipo de infección.

Se describe el caso de una paciente embarazada en el último trimestre en quien se sospechó el diagnóstico de síndrome de HELLP, posteriormente descartado luego de corroborar el riesgo de exposición a garrapatas y el diagnóstico por rickettsiosis establecido con base en las pruebas moleculares.

CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años, primigesta, con embarazo de 37 semanas. Antecedentes: ama de casa, toxicomanías y alergias negadas, inmunizaciones completas, zoonosis negada, hemotipo O+, enfermedades crónico-degenerativas negadas, sin viajes recientes antes de su ingreso, con control prenatal y regular ingesta de ácido fólico y fumarato ferroso.

La paciente acudió a la clínica de su localidad debido a fiebre de 39 °C y salida de líquido transvaginal de un día de evolución, acompañado de astenia y adinamia de una semana de evolución. Se envío a un hospital de segundo nivel, después de encontrar por ultrasonido obstétrico: restricción del crecimiento intrauterino y oligohidramnios.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.3859

Llegó al hospital de segundo nivel con los siguientes signos vitales: presión arterial 120-80 mmHg, frecuencia cardiaca 120 lpm, respiratoria de 24 e hipertermia de 39.6 ºC. Se corroboraron los hallazgos ultrasonográficos y se iniciaron la monitorización fetal, el tratamiento con 1 g de ceftriaxona cada 12 horas e intervención quirúrgica inmediata. El procedimiento quirúrgico trascurrió sin complicaciones, con sangrado de 600 mL. Se confirmó el oligohidramnios ante la salida mínima de líquido amniótico, cavidad uterina eutérmica y no fétida. Se obtuvo un recién nacido vivo, masculino, de 2600 g; lloró y respiró espontáneamente (Apgar 8-9), Capurro de 37 semanas de gestación; sin complicaciones en el transoperatorio, ni requerimiento de hemoderivados.

Doce horas después de la intervención quirúrgica la biometría reportó: descenso plaquetario y elevación de las transaminasas dos veces mayor al límite de normalidad, sin evidencia clínica por sangrado. Se sospechó el diagnóstico de síndrome de HELLP y se inició el tratamiento con esteroides y concentrados plaquetarios.

En los siguientes dos días se hizo manifiesto el deterioro clínico con dificultad respiratoria por hipoxia: se ingresó cuidados intensivos.

Ya en la unidad de cuidados intensivos, el familiar informó que la paciente había estado en contacto con garrapatas en las dos semanas previas; por eso se emprendió la búsqueda del diagnóstico por rickettsiosis. Se corroboraron los picos febriles en las 48 horas previas, la inestabilidad cardiovascular en correlación con choque séptico. Por eso se mantuvo la reanimación hídrica y el vasopresor en infusión (norepinefrina). Se le tomaron cultivos séricos y se practicó un estudio de PCR para rickettsiosis. Ante la alta sospecha del proceso infeccioso debido a rickettsia, y al comportamiento clínico con deterioro gradual, se inició el tratamiento empírico con 100 mg de doxiciclina por vía intravenosa cada 12 horas. A pesar de la administración de vasopresores persistió el deterioro hemodinámico. Enseguida se le indicaron hidrocortisona y albúmina, como medida alterna para evitar la administración excesiva de soluciones por vía intravenosa.

Al día siguiente se corroboró, por PCR, el reporte positivo a rickettsiosis y se mantuvo el esquema antibacteriano. A pesar del tratamiento específico tuvo datos de coagulopatía intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple, con desenlace fatal al quinto día de atención en el hospital.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de síndrome de HELLP se consideró inicialmente por la plaquetopenia e hipertransaminasemia. Los criterios diagnósticos que marca el American College Obstetrics and Gynecology para ese síndrome son: *a)* conteo plaquetario menor a 100,000/mcL, *b)* concentraciones de transaminasas mayores a dos veces el límite de sus valores normales, y *c)* evidencia de deshidrogenasa láctica mayor a 600 UI/L.[12] Estas manifestaciones coexistieron después de iniciarse el proceso infeccioso, que fue visible ante variables propias de sepsis y, consecuentemente, la insuficiencia orgánica múltiple; esos valores se demostraron con la disfunción hepática ante la infección severa. La paciente no tuvo cifras hipertensivas o variables paraclínicas, como proteinuria, para considerar preeclampsia o variantes atípicas.

La rickettsiosis se manifestó después de la exposición a la garrapata, dentro de su tiempo de incubación y enmascarado por un padecimiento propio del embarazo: esto fue lo que dificultó establecer el diagnóstico. El esquema terapéutico con doxiciclina se inició al cuarto día de hospitalización, ante la sospecha de rickettsiosis

por exposición a la garrapata, quizá con menor respuesta terapéutica ante el tiempo de inicio tardío del antibiótico específico.

El diagnóstico de rickettsiosis se fundamenta en la manifestación clínica y en el apoyo de herramientas y técnicas de biología molecular: reacción en cadena de polimerasa (PCR), cultivo del patógeno y distintos estudios serológicos por la formación de anticuerpos. **Cuadro 1**

Para la detección existen diversas fuentes de obtención de muestras: tomas sanguíneas (con anticoagulante), biopsia cutánea de las pápulas, escara o vesícula; hisopado de la escara y la propia garrapata. Para la conservación óptima de las muestras obtenidas debe contarse con las mejores condiciones para su abordaje (**Cuadro 2**). En caso de practicarse estudios para biología molecular, su transporte es menos estricto porque la muestra solo requiere refrigeración.[13]

La técnica más utilizada para el diagnóstico de rickettsiosis es la inmunofluorescencia indirecta, estudio obtenido por toma de suero que demuestra la existencia de inmunoglobulinas IgM e IgG. Sus puntos de corte son IgG ≥ 1:64 e IgM ≥ 1:32. La producción de anticuerpos por rickettsiosis puede tardar varias semanas, por eso deben tomarse en la fase aguda de la enfermedad y en la de convalecencia (dos semanas posteriores).[14] La confirmación del diagnóstico de rickettsiosis requiere la seroconversión (no detección a su hallazgo) o suero-refuerzo (incremento mayor a cuatro veces el título del primer suero a la convalecencia).[13]

Cuadro 1. Reportes de laboratorio y de signos vitales durante la estancia hospitalaria, con enfoque en el cuarto día donde se se obtuvo la PCR positiva para *Rickettsia rickettsii*

Variables	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Biometría hemática					
Leucocitos (103 µL)	5.7	5.5	1.2	6.4	13.3
Neutrófilos (103 µL)	5.2	5.12	0.97	3.7	11.26
Hemoglobina (g/dL)	12.2	10.7	10.0	11.2	9.3
Hematocrito (%)	35.6	30.8	28.2	31.7	27.5
Plaquetas (103 µL)	105	72	27	21	26
Linfocitos (103 µL)	0.4	0.2	0.2	0.4	1.8
Tiempos de coagulación					
Tiempo protrombina (seg)	10.2	14.8	17.4	20.7	26.1
INR	0.87	1.2	1.5	1.8	2.4
TPTA (seg)	36.9	45.7	68.8	116.8	44.5
Química clínica					
Bilirrubina total (mg/dL)	0.74	0.74	1.85	PCR	4.38
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.46	0.46	1.54	+*Rickettsia*	3.77
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.28	0.28	0.31	*rickettsii*	0.6
Aspartato transferasa (U/L)	84.9	84.9	149	----	1451
Alanino transferasa (U/L)	48.8	48.8	61.7	----	208.2
Deshidrogenasa láctica (U/L)	409	409	637	1097	3640
Albúmina (g/dL)	3.0	3.0	2.09	1.68	2.22
Signos vitales					
Tensión arterial (mmHg)	120/80	98/66	99/66	60/50	80/60
Frecuencia cardiaca (lpm)	120	118	122	121	70
Frecuencia respiratoria (rpm)	24	20	21	22	22
Temperatura (ºC)	39.6	37	36.4	36.6	37

*INR: International normalized ratio; TPTA: tiempo de tromboplastina parcial activado; Ast: ; Alt; qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.3859

Cuadro 2. Recomendaciones para el diagnóstico de rickettsiosis incluyendo tipo de muestra, conservación y transporte (Modificado de Oteo JA, Nava S, Sousa R, et al. Guías latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por las garrapatas. Rev Chilena Infectol 2014; 31 (1): 54-65)[13]

Muestra	Medio de recolección	Tiempo y temperatura de transporte	Conservación	Prueba diagnóstica
Suero	Tubo de suero	< 24h, 2-8 °C	>24h, -20 °C	IFI/PCR
Sangre con heparina o citrato	Tubo con heparina o citrato	>24h, hielo seco	Procesar de inmediato o congelar a -80 °C	Cultivo
Sangre con EDTA o citrato	Tubo con EDT o citrato	< 24h, 2-8 °C >24h, -20 °C	>24h, -20 °C	PCR
LCR	Tubo estéril	< 24h, 2-8 °C >24h, -20 °C	>24h, -20 °C	IFI/PCR/Cultivo
Biopsia cutánea	Frasco estéril	< 24h, 2-8 °C >24h, -20 °C	>24h, -20 °C Procesar de inmediato o congelar a -80 °C	PCR Cultivo
Contenido en pápulas/ maculas/escaras	Tubo estéril/hisopo	< 24h, 2-8 °C >24h, -20 °C	>24h, -20 °C	PCR
Garrapata	Tubo/Frasco	< 24h, 2-8 ºC >24h, -20 °C >1 semana, etanol 70% absoluto >24h, hielo seco	24h, -20 °C >24h, -20 °C > 1 semana, etanol 70% absoluto Procesar de inmediato o congelar a -80 °C	PCR Cultivo

*IFI: inmunofluorescencia indirecta ; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético (anticoagulante).

El cultivo es la técnica diagnóstica más específica y se considera el patrón de referencia, aunque su aislamiento es difícil; solo se lleva a cabo en laboratorios especializados. La obtención de la muestra más adecuada es la de sangre, agregando citrato o heparina; también pueden utilizarse las muestras de otros tejidos, otros líquidos estériles o la propia garrapata.[14]

Los métodos moleculares han logrado convertirse en herramientas sensibles y específicas para la detección inmediata. Los genes más utilizados son el *gltA*, codificador de la enzima citrato sintetasa, y los genes que codifican las dos proteínas de la membrana externa: OmpA y OmpB.[13]

En la paciente del caso se corroboró la detección mediante estudio cuantitativo por PCR porque tenía el antecedente de exposición a la garrapata. El método de PCR en tiempo real se aplicó por medio de la amplificación de la región del gen 23RS RnA, que permite la identificación de especies *rickettsia*. Es sumamente sensible y específico para identificar especies de *rickettsia rickettsii* tanto en muestras de pacientes como ambientales.[15]Este método se eligió por ser la especie predominante por rickettsiosis en la zona Norte del país.[3,13,16]

La susceptibilidad a los antibióticos (antibiograma) no se practica de rutina, porque se trata de un patógeno intracelular; por eso las pruebas de susceptibilidad solo se realizan por métodos de dilución. El patrón de referencia en la valoración de la función y susceptibilidad antibacteriana se relaciona con su concentración, por medio de un modelo de cultivo celular utilizado para la formación de colonias de rickettsia.[17]

El esquema antimicrobiano que ha demostrado eficacia es la doxiciclina. Es sumamente efectiva en cultivo de modelos celulares, incluso con una baja capacidad mínima inhibitoria.[18,19] La doxiciclina es una tetraciclina sumamente eficaz, con una capacidad antibacteriana de amplio espectro y con biodisponibilidad amplia. Las tetraciclinas son fármacos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica microbiana al revertir la unión del ribosoma bacteriano en la subunidad 30S.[20] Está indicada en infecciones de alto impacto global: malaria, de transmisión sexual (clamidia, sífilis), cólera, enfermedad de Lyme y como parte del tratamiento en pacientes con acné, además de rickettsiosis.[21]

Por desgracia, la doxiciclina no se ha indicado siempre porque la FDA la etiquetó, primero, como medicamento de alto riesgo en embarazadas y niños por su potencial riesgo de teratogenicidad, decoloración dentaria permanente en pacientes menores de 8 años y por el riesgo de hepatotoxicidad fulminante en las embarazadas. Sin embargo, con el paso de los años y nuevos estudios y revisiones en relación con las tetraciclinas, se encontró que la dosis terapéutica no ocasiona efectos adversos significativos en las embarazadas ni en los niños, incluso no se encontró evidencia de teratogenicidad cuando se indica durante el embarazo; por eso permanece como primera elección en estos grupos.[21,22,23]

La mortalidad está estrechamente vinculada con el inicio oportuno del tratamiento antimicrobiano, con 5 a 10% en pacientes en quienes se inicia el tratamiento específico con doxiciclina durante los primeros 4 días de aparición de los síntomas, mientras que su inicio posterior, al quinto día, aumenta el riesgo de mortalidad incluso en 40 a 50% en los días 8 a 9 de evolución del cuadro.[24,25] El cloramfenicol, como tratamiento alternativo, se ha correlacionado con el riesgo de aparición del síndrome del niño gris, en el recién nacido, ocasionado por los metabolitos tóxicos propios del antibiótico.[26]

CONCLUSIONES

El diagnóstico temprano de rickettsiosis es difícil: requiere un alto discernimiento clínico porque cabe la posibilidad de enmascararse con las múltiples enfermedades posibles durante el embarazo. Por ello es decisivo puntualizar en qué áreas endémicas debe considerarse la posibilidad de contagio en pacientes con cuadros febriles que no cuenten con un foco infeccioso específico y en quienes coexista: cefalea, fiebre, plaquetopenia, y la posibilidad de exposición al agente. Es importante reiterar el tratamiento temprano antibiótico específico, indispensable para disminuir el riesgo de mortalidad en la paciente embarazada porque existe la creencia de sobreestimación del daño, sin considerar que el tratamiento tardío conduce al desenlace fatal.

REFERENCIAS

1. Fang R, et al. Rickettsiae as emerging infectious agents. Clinics in Laboratory Medicine. 2017; 37 (2): 383-400. doi: 10.1016/j.cll.2017.01.009.
2. Álvarez-Hernández G. La fiebre manchada de las montañas rocosas: una epidemia olvidada. Salud Pública de México. 2010; 52(1): 1-3. doi: 10.1590/S0036-36342010000100002.
3. Álvarez-Hernández G, et al. Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present and future. The Lancet Infectious Disease. 2017; 17 (6): 189-96. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30173-1.
4. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico 2018; 35 (51): 16-22 de diciembre. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/424165/MMAT_2018_SE51.pdf
5. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico 2019; 36 (37) 8-14 de septiembre. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/494354/MM_2019_SE37.pdf
6. Lin L, Decker CF. Rocky mountain spotted fever. Disease a Month. 2012; 58 (6): 361-69. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.03.008.
7. Dotters-Katz SK, et al. Arthropod-borne bacterial diseases in pregnancy. Obstet and Gynecol Surv. 2013; 68 (9) : 635-49. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182a5ed46.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.3859

8. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infectious Disease. 2007; 7 (11): 724-732s. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70261-X.
9. Álvarez-Hernández G, et al. Fiebre maculosa de las montañas rocosas en niños y adolescentes mexicanos: cuadro clínico y factores de mortalidad. Salud Pub Mex. 2016; 58; 385-92. doi: 10.21149/spm. v58i3.7908.
10. De Lara J, Barragán RC. Fiebre manchada de las montañas rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2008; 22 (85): 4-9. https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2008/eip083c.pdf
11. Licona-Enriquez JD, et al. Case Report: Rocky Mountain Spotted Fever and Pregnancy: four cases from Sonora, Mexico. Amer J Tropical Med Hyg. 2017; 97 (3): 795-98. doi: 10.4269/ajtmh.16-0917.
12. Espinoza J, et al. Gestational hypertension and preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2019; 133 (1): e1-e25. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.
13. Oteo JA, et al. Guías latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por las garrapatas. Revista Chilena de Infectología. 2014; 31 (1): 54-65. doi: 10.4067/S0716-10182014000100009.
14. Brouqui P, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne diseases in Europe. Clin Microbiol Infection. 2004; 10 (12): 1108-32. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01019.x.
15. Santibáñez-Sáenz S. Rendimiento de diferentes métodos de PCR en el diagnóstico molecular de la rickettsiosis humana transmitida por garrapatas. Tesis doctoral. Universidad de La Rioja. Facultad de Ciencias, Estudios Agroalimentarios e Informática. https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=40431
16. Ortega-Morales A, et al. Detection of Rickettsia spp. in *Rhipicephalus sanguineus* (sensu lato) collected from free-roaming dogs in Coahuila state, northern Mexico. Parasites & Vectors. 2019; 12 (130). doi: 10.1186/s13071-019-3377-z.
17. Rolain JM, Raoult D. Antimicrobial susceptibility testing for some atypical microorganisms (*Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia, Ehrlichia, Coxiella* and *Spirochetes*). Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 266-88. https://doctorlib.info/pharmacology/antibiotics-laboratory-medicine/8.html
18. Rolain JM, et al. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42 (7): 1537-41. doi: 10.1128/AAC.42.7.1537.
19. Botelho-Nevers E, et al. Treatment of Rickettsia spp. Infections: a review. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012; 10 (12): 1425.37. doi: 10.1586/eri.12.139.
20. Schnappinger D, Hillen W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. Arch Microbiol. 1996; 165: 359-69. doi: 10.1007/s002030050339.
21. Cross R, et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? Expert Opinion on Drug Safety 2016; 15 (3): 367-82. doi: 10.1517/14740338.2016.1133584.
22. Cooper WO, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2009; 23 (1): 18-28. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00978.x.
23. Todd SR, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected rocky mountain spotted fever. The Journal of Pediatrics. 2015; 166 (5): 1246-51. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.015.
24. Biggs H, et al., Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: rocky mountain spotted fever and other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis, United States. MMWR Recommendations and Reports. 2016; 65 (2): 1-44. doi: 10.15585/mmwr.rr6502a1.
25. Santamaría-Arza C, et al. Rickettsiosis conceptos básicos. Revista Médico-Científica de la Secretaría de Salud Jalisco 2018; 5 (2): 113-21. URL:https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2018/sj182g.pdf
26. Watson AK, et al. Preparing for biological threats: Addressing the needs of pregnant women. Birth Defects Res. 2017; 109 (5): 391-98. doi: 10.1002/bdr2.1016.