

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NOROESTE DE LA PROVINCIA DE BUENOS
AIRES
INSTITUTO DE POSGRADO**

TITULO DEL TRABAJO DE TESIS:

**Características epidemiológicas de la Rickettsiosis en el delta del río
Paraná**

NOMBRE Y APELLIDO DE LA AUTORA: María Fernanda Ferrer

**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MASTER EN PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS
ZONOSIS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NOROESTE DE LA PROVINCIA DE
BUENOS AIRES**

DIRECTOR: Dr. Guillermo Weisburd

AÑO: 2021

TÍTULO DEL TRABAJO DE TESIS:

“Características epidemiológicas de la Rickettsiosis en el Delta del Río Paraná”

Nombre y apellido de la autora: MARIA FERNANDA FERRER

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Master en Prevención y Control de las Zoonosis de la Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires y no ha sido previamente presentada para la obtención de otro título en ésta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en un estudio de campo, en el delta bajo del Río Paraná, en los municipios de Zárate y Campana, Buenos Aires, durante el período comprendido entre 1 de septiembre al 31 de diciembre del período 2013 al 2017, bajo la dirección del Dr Guillermo Weisburd.

Nombre y firma del Doctorando MARIA FERNANDA FERRER

Nombre y firma del Director GUILLERMO WEISBURD

INDICE

1. RESUMEN.....	8
2. ABSTRACT.....	9
3. INTRODUCCIÓN.....	10
4. OBJETIVOS.....	12
4.1 Objetivo general.....	12
4.2 Objetivos específicos.....	12
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
5.2 Diseño.....	13
5.3 Población.....	13
5.4 Descripción del Ámbito.....	13
5.5 Procedimiento.....	16
5.6 Recursos.....	19
5.7 Plan de análisis.....	19
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	20
7. MARCO TEÓRICO.....	21
8. Generalidades de las Rickettsiosis	21
8.2 Agente etiológico-taxonomía.....	22
8.3 Fisiopatogenia. Distribución y formas de trasmisión.....	22
8.4 Ciclo de vida.....	23
8.5 Manifestaciones clínicas.....	24
8.6 Diagnóstico.....	25
8.7 Tratamiento.....	26
8.8 Medidas preventivas.....	27
9. Rickettsiosis del Grupo de la Fiebre Manchada.....	29
9.2 Epidemiología.....	29
9.3 Situación en Argentina y cono sur de la Fiebre Manchada por rickettsias.....	30
10. Fiebre Manchada por Rickettsia parkeri: un nuevo desafío	32
10.2 Métodos y criterios diagnósticos.....	34

10.3 Vigilancia epidemiológica.....	35
10.4 Tratamiento.....	36
11. RESULTADOS.....	37
11.2.1)Estudio epidemiológico en población humana.	37
11.3 Estudio de seroprevalencia de Rickettsiosis.....	50
11.4 Análisis de los casos con serología IgG anti Rickettsia detectable.....	53
12. 2)Estudio entomológico en garrapatas.....	55
13. Resultados de capturas y Clasificación de garrapatas.....	55
14. Estudio de biología molecular por PCR.....	56
15. Acciones derivadas.....	58
16. DISCUSIÓN.....	59
17. CONCLUSIONES.....	63
18. BIBLIOGRAFÍA.....	64
19. ANEXOS.....	68

Agradecimientos

Al Dr Alfredo Seijo y a Dra Delia Enría, directores de la maestría y maestros, por el apoyo y haber sido una guía humana y profesional constante en el arduo camino del aprendizaje.

Al Dr Guillermo Weisburd, director de la tesis, por confiar en mí para llevar a cabo este estudio.

A la UNNOBA y sus docentes por el estímulo incansable, y por brindarme una visión transversal en la problemática de las enfermedades zoonóticas y su manejo.

A la UAI, Sede Regional Rosario por haberme otorgado una beca de estímulo a la investigación, y a la colaboración de la Dra. Luciana Urbina, y las alumnas Karen Salzmán Sarli, Carolina Binder y Lucía Lógica de la carrera de medicina de dicha universidad.

Al Dr Favio Crudo y la Dra Mariana Fernández por dejarme ser parte de un equipo apasionado por la salud pública y el desarrollo sanitario en ámbitos agrestes y rurales, con quienes realicé este trabajo.

A los investigadores Gladys Poustis y Sergio Giamperetti del Hospital FJ Muñiz por su ayuda y colaboración.

A los investigadores Alberto Guglielmo, Santiago Nava y Noelia Saracho del INTA de Rafaela por su ayuda y colaboración.

A Natalia Fracassi, Liliana Ciotek y a todo el personal de la Reserva Natural Otamendi y E.E.A INTA Delta del Paraná, por haberme permitido realizar la investigación.

Dedicatoria

Dedicado a mis padres y mis maestros por acompañarme en este camino

Fernanda Ferrer

ABREVIATURAS

Ac: anticuerpos

AMBA: área metropolitana de Buenos Aires

APN: Administración de Parques Nacionales

CABA: ciudad autónoma de Buenos Aires

CDC: centro de prevención y control enfermedades

CIM: concentración inhibitoria mínima

E.E.A: Estación Experimental Agropecuaria

FM: fiebre manchada

GA: grupo ancestral

GFM: grupo de las fiebres manchadas

GFT: grupo de las fiebres tíficas

GT: grupo transicional

IFI: inmunofluorescencia indirecta

IgM: inmunoglobulina M

IgG: inmunoglobulina G

INTA: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria

Msnm: metros sobre el nivel del mar

NE: noreste

RNO: Reserva Natural Otamendi

O: oeste

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

RESUMEN

Antecedentes: La rickettsiosis es una afección transmitida por *Rickettsia* spp. de distribución mundial, con carácter endémico y emergente en Latinoamérica. Se clasifica en dos grupos principales: el de las fiebres manchadas (GFM) y el grupo de las fiebres tíficas (GFT). En 2007, se notificó el primer caso autóctono de fiebre manchada por *R. parkeri* en Argentina, en el delta del Río Paraná. El vector y reservorio en este escenario es la garrapata de la especie *Amblyomma triste*. La verdadera incidencia de la enfermedad, y la población expuesta es incierta, por lo cual se realizó una encuesta para estudiar las características epidemiológicas y la sero-prevalencia de anticuerpos anti *Rickettsia* spp. en la población del delta del Paraná, en los municipios de Campana y Zárate. Por otro lado se determinó la prevalencia de *R. parkeri* en garrapatas colectadas en el mismo ámbito y período de estudio.

(1)

Resultados: Entre 1 de septiembre al 31 de diciembre del período 2013 al 2017 se llevó a cabo una encuesta sobre Rickettsiosis, en un total de 139 personas mayores de 13 años. Relación hombre- mujer: 1,7:1. Mediana de edad: 30 años, (rango entre 13-65). El reclutamiento se realizó en 5 puntos geográficos: Isla Botija (Zárate), E.E.A INTA Delta (Campana), Escuela Agraria N° 1(EA) Isla Talavera (Campana), Ing. Otamendi y Reserva Natural Otamendi (RNO). Ocupación referida: 24% eran alumnos, 14% trabajadores agropecuarios-forestal 9,4% docentes, 7% guardaparques, 7% ingenieros agrónomos, 6% brigadistas y 6% pescadores, entre otros. Nexo epidemiológico: 30% refería mordedura previa de garrapatas. El 26% tenía conocimiento sobre las garrapatas como transmisoras de enfermedades, pero solo el 8,6% conocía la rickettsiosis (“Enfermedad de Fiebre Manchada”). Solo 2 tenían conocimiento de *R. parkeri* como agente causal de enfermedad en la zona. En el estudio de sero-prevalencia se incluyeron 28 personas del total encuestado (139) que se estudiaron por técnicas de serología, con IgG anti-*Rickettsia* por IFI (Focus) y se obtuvo un resultado positivo en el 21,5% (6/28) de la población: un alumno de la EA, y 5 trabajadores de la RNO. De los 6 casos positivos, 3 refería haber sido mordido por garrapatas alguna vez; y 2 refirieron haber observado una lesión en el sitio de la mordedura. Un caso también se acompañó de fiebre, sin embargo ninguno acudió al médico. Respecto al estudio en garrapatas, se capturaron 105 ejemplares. Todas correspondieron a adultos de la especie *Amblyomma triste* y se detectó *R. parkeri* en el 6,6% (7) por técnicas de PCR.

Conclusiones: Este estudio aporta el conocimiento sobre la epidemiología de la Rickettsiosis en el delta del Paraná, destacando que la población en riesgo de enfermar son jóvenes que viven, trabajan o estudian en la región, con una exposición importante al vector. La percepción de riesgo es baja, y la mayoría desconoce la enfermedad. La seroprevalencia

en la población expuesta fue del 21,5%. Por otro lado, se destaca la presencia de *Amblyomma triste* como vector principal y la tasa de prevalencia de *R. parkeri* del 6,6% en ejemplares capturados. A pesar del carácter emergente de la enfermedad, en esta región podría estar sub-diagnosticada y subvalorada.

ABSTRACT

Rickettsiosis is transmitted by *Rickettsia* spp., it causes Spot Fever disease and is globally distributed around the world. In Latin America it is an emerging and re-emerging disease and 2 groups of Rickettsiosis have been described: SFG (Spotted fever group) and Typhus group. In 2011 the first cases of *Rickettsia parkeri* rickettsiosis were described in the Paraná River delta, associated with *Amblyomma triste* ticks. Incidence and people in risk of exposure are unknown. This work has the purpose of determining the epidemiological characteristics of Rickettsiosis. More regarding the Paraná delta (located in the north east of Argentine Buenos Aires province). First of all sero-prevalence of IgG anti *Rickettsia* spp. has been found in people of this region, along with the presence of *R. parkeri* in ticks collected in the same area. Between September 1st and the 31st of December, for the years 2013 to 2017 a survey was taken. This survey comprised of 139 subjects, people older than 13 years old who live, work or study in the delta area. 5 geographical points of study were taken: Botija Island (Zárate), E.E.A INTA Delta, (Campana) School N°1 in Talavera Island (Campana), Otamendi town and National Park Otamendi. Activities of population sample: student 24%, agricultural worker 14%, professor 9.4%, national park worker 7%, others 6%. Men/ women 1,7: 1. Average age of subjects was 30, with minimum and maximum of 13 and 65 years of age. Tick exposure (bitten): 30. SFD notion of risk: 26%. Knowledge of SFD: 8.6%. Knowledge of *R. parkeri* disease: Only 2 subjects. Sero-prevalence was performed in 28 samples using the indirect immunofluorescence serological technique (IFI) from sera humans. Sero-prevalence of *Rickettsia* spp. was 21.5% (6/28): 1 (student), 5 national park Otamendi workers. Exposure to ticks was 50%. The presence of *Rickettsia parkeri* in the collected ticks (105) was 6.6% (7) by molecular technique of conventional PCR, all ticks were adults of *Amblyomma triste* type. This work hopes to contribute to the knowledge of epidemiological characteristics of Rickettsiosis in the Parana Delta region, where young have a high exposure to ticks. Sero-prevalence of the SFG *Rickettsia* was 21.5%, and circulation of *R parkeri* 6.6% in collected ticks. Rickettsiosis is an inconspicuous disease, and could therefore be easily misdiagnosed.

INTRODUCCIÓN

La rickettsiosis causada por especies del género *Rickettsia* se clasifica clásicamente en dos grupos, el de las fiebres manchadas (GFM) y el de las fiebres tíficas (GFT), pero también existe el grupo ancestral (GA) y el grupo transicional (GT). El grupo de las fiebres manchadas constituye una enfermedad zoonótica emergente en el mundo, especialmente en la región de las Américas, donde se transmite por la mordedura de garrapatas duras de los géneros *Amblyomma*, *Rhipicephalus* *Haemaphysalis* y *Dermacentor*. Las características epidemiológicas y clínicas de las enfermedades causadas por rickettsias han sido descritas en ciertas regiones de Argentina, con un escenario epidemiológico diferenciado en el caso de *Rickettsia rickettsi* en el ecosistema de las Yungas, cuyo vector son garrapatas del género *Amblyomma cajennense* y la enfermedad se caracteriza por manifestaciones severas con una tasa de mortalidad que oscila entre 23 y 85%. Desde 2007 se han reportado algunos casos de fiebre manchada procedentes del delta del río Paraná en las provincias de Entre Ríos y Buenos Aires, con la identificación de *R. parkeri* como agente etiológico que fue asociada a garrapatas de la especie *Amblyomma triste*. El ecosistema particular del delta caracterizado por humedales tiene una extensión de 14.000 km² con importante explotación agropecuaria y creciente expansión urbanística y turística en los últimos años. Se presume que la distribución de *A. triste* es más amplia de lo que se conoce y la población expuesta al riesgo es incierta. Por otro lado, recientemente en las provincias de Córdoba, La Pampa, San Juan y San Luis se notificó circulación de *R. parkeri* asociada a *Amblyomma tigrinum*.(2)

El espectro clínico causado por *Rickettsia parkeri* es poco conocido y su patogenicidad fue descrita por Paddock et al. en 2004. Según algunos reportes la infección se presenta con un síndrome febril, asociado a una escara de inoculación, cefalea y exantema. Se ha postulado que la presentación suele ser leve y no hay casos reportados de muerte. Estas manifestaciones poseen diferencias importantes en cuanto a formas clínicas y evolutivas descritas en *Rickettsia rickettsii*, y constituye un reto diagnóstico por la similitud en el espectro clínico con otras infecciones emergentes como dengue o leptospirosis que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial. El diagnóstico microbiológico se realiza en centros de referencia, y esto puede obstaculizar la investigación de los casos. No existen estudios locales de seroprevalencia en humanos por lo cual su verdadera incidencia se desconoce, y los estudios eco-epidemiológicos integrales son escasos.(3)

La Fiebre Manchada por *Rickettsia parkeri* en la zona del delta del río Paraná plantea un nuevo desafío para la salud pública por diversos factores como el escaso conocimiento de la enfermedad, las dificultades diagnósticas, las barreras locales en el sistema de vigilancia

para detectar oportunamente los casos y la complejidad social de la población en riesgo que habita regiones ribereñas e insulares. Por otro lado, los viajes, las actividades económicas y el turismo son factores que aumentan el riesgo de contacto con garrapatas y como consecuencia, la probabilidad de enfermar. La intención de este trabajo es contribuir al conocimiento de las características epidemiológicas y la noción de riesgo de esta infección en la población expuesta a garrapatas, y conocer su seroprevalencia; y además aportar datos sobre la eco-epidemiología del vector.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar las características epidemiológicas de las Rickettsiosis en el delta de río Paraná, en los municipios de Campana y Zárate, provincia de Buenos Aires.

Objetivos específicos

- Identificar los factores epidemiológicos, la noción de riesgo y las manifestaciones clínicas asociados a la infección por *Rickettsiosis* en el Delta del río Paraná.
- Describir la sero-prevalencia de anticuerpos IgG anti-*Rickettsia* en una muestra de la población humana del delta del Paraná de los municipios de Zárate y Campana, Buenos Aires.
- Describir la circulación de infestación de *Rickettsia* spp. y *Rickettsia parkeri* en particular en garrapatas capturadas en el Delta del Paraná.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Estudio en humanos:

Diseño

Se realizó un estudio piloto de una muestra por conveniencia de la población humana que habita, estudia o trabaja en el delta del Paraná en los municipios de Campana y Zárate, provincia de Buenos Aires, para estudiar las características epidemiológicas y clínicas de la Rickettsiosis, y para determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti *Rickettsia* spp. en dicha población a través de la detección de anticuerpos IgG anti *Rickettsia* por técnicas de inmunofluorescencia indirecta.

Población

- a. **Criterios de inclusión:** se incluyeron personas mayores de 13 años que habitan, estudian o trabajan en las zonas ribereñas y las islas del delta del Río Paraná.
- b. **Criterios de exclusión:** personas que no sepan leer, que no brinden el consentimiento informado, mujeres embarazadas y personas menores de 12 años.

Descripción del ámbito

El reclutamiento de personas se realizó entre el 1 septiembre y el 31 de diciembre del período 2013- 2017 a través de visitas personalizadas al delta del Río Paraná, específicamente en el bajo Delta. Éste conforma la porción terminal de la región denominada “Delta del Río Paraná”, la cual se extiende a lo largo de los 300 km finales de la Cuenca del Río Paraná. Abarca una superficie aproximada de 17.500 km², ubicada entre los 32° 05' S y 58° 30' O, al sur de la ciudad de Diamante (Entre Ríos) y 34° 29' S y 60° 48' O en las cercanías de la ciudad de Buenos Aires. La superficie está sujeta a variaciones por el constante avance del frente deltaico, y constituye una compleja planicie inundable con características biogeográficas y ecológicas únicas en la Argentina. Este estudio se realizó en los municipios de Campana y Zárate, de la provincia de Buenos Aires.(4)

Se eligió este ámbito de estudio debido a los reportes previos de circulación de *Rickettsia parkeri*, como agente emergente de casos de fiebre manchada asociada a la mordedura de garrapatas de la especie *Amblyomma triste*. Dentro de esta zona se tomaron puntos aleatorios basados en la accesibilidad, características geo-ambientales; y el estudio se dirigió a la población con exposición probable al vector de acuerdo a las actividades laborales o recreativas, como la explotación agropecuaria, forestal y el contacto con fauna

silvestre. Las islas se visitaron utilizando lanchas comunitarias escolares y balsas públicas, con la debida autorización de los municipios.

Los puntos geográficos de estudio fueron 5, ubicados en los municipios de Zárate y Campana. (Ver Mapa 1)

- Municipio de Zárate: (Zonas ribereñas e islas):

Esta ciudad está ubicada a 34°6'0"S 59°1'0"O , tiene una población de 114.269 habitantes, en una superficie de 1.202 km², ubicada a 27 msnm. El Partido de Zárate se ubica al NE de la Provincia de Buenos Aires, emplazándose en el sector denominado Corredor del Río Paraná o Hidrovía del Paraná. Limita al Nordeste con el Río Paraná Guazú, al sudeste con el Partido de Campana, al sur con el de Exaltación de la Cruz y San Antonio de Areco y al Noroeste con Baradero. El Partido está compuesto por la ciudad de Zárate, cabecera del Municipio y las localidades de Lima, Escalada e Islas Talavera y Botija (reserva natural). La Isla Talavera pertenece a los partidos de Zárate, Campana y San Fernando.

Zárate se caracteriza por un espacio urbano e industrial, con una zona-rural insular ubicada entre dos brazos del Río Paraná, el Paraná de las Palmas y el Paraná Guazú, en plena región del Delta. En el delta de este municipio se estudió:

- Isla Botija.

- Municipio de Campana:

Esta ciudad está ubicada a 34°10'0" S, 58°55'0" O, en la provincia de Buenos Aires, con una población de 86.860 habitantes. Está situada sobre el margen derecho del río Paraná de las Palmas. Tiene una superficie de 1.202 km² y en su extensión limita, al norte con el río Paraná Guazú (que la separa de la provincia de Entre Ríos), al sur con el partido de Exaltación de la Cruz, al este con Pilar y Escobar y al oeste con el partido de Zárate.

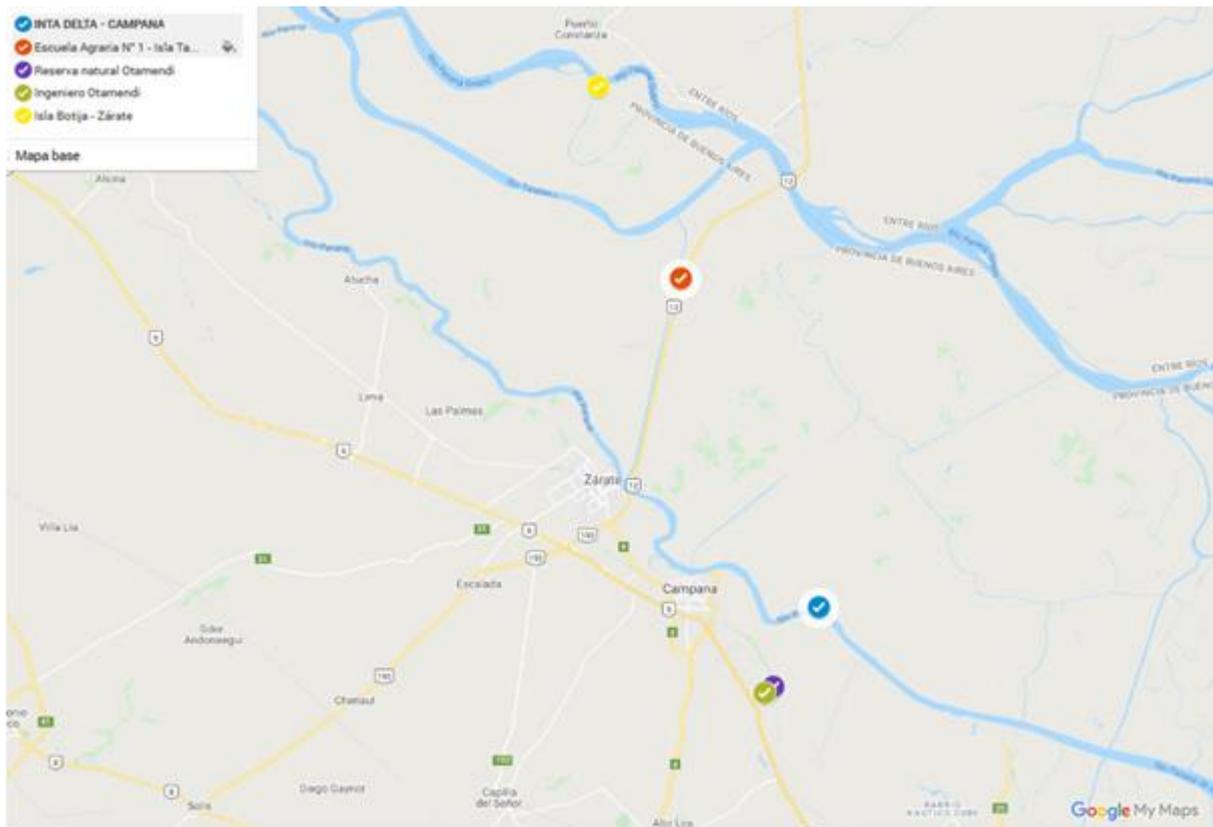
El sector "Islas de Campana" se encuentra delimitado al norte por el Canal Irigoyen, al Oeste por el Paraná de Las Palmas, al este por el Río Carabelas y al sur por el canal Florentino Comas. Las Islas de Campana constituyen alrededor de 60.000 hectáreas ubicadas en el Delta Inferior o Delta Nuevo del Río Paraná. Dentro de este municipio se estudiaron los siguientes puntos geográficos:

- Pueblo de Ingeniero Otamendi
- Estación Experimental Agropecuaria INTA Delta del Paraná
- Escuela Secundaria de Enseñanza Agraria N° 1, Isla Talavera, Campana
- Reserva Natural Otamendi: (Parque Nacional) ésta es un predio de 5000 hectáreas de áreas protegidas. En Octubre del 2018 la Reserva, pasó a ser parte del "Parque

Nacional Ciervo de los Pantanos". Este está ubicado entre las coordenadas 34° 10' a 34° 17' de Latitud Sur y 58° 48' a 58° 55' de Longitud Oeste, con centro en 34° 14' 04" Sur y 58° 52' 38" Oeste. El sitio está ubicado al NE de la Provincia de Buenos Aires, en el Partido de Campana. Está a orillas del Río Paraná de las Palmas, a 7 km de la Ciudad de Campana y a poco más de 50 Km de la Ciudad de Buenos Aires. El Parque Nacional Ciervo de los Pantanos representa uno de los pocos ambientes naturales en buen estado de conservación inmerso en la región más poblada del país. Está localizado en el límite de la llanura pampeana y el bajo delta del Río Paraná y puede ser considerado como un humedal fluvial que forma parte de una extensa planicie aluvial de relieve plano convexo con humedales de agua dulce y humedales salinos. Es un humedal continental de 3000 hectáreas que incluye la Laguna Grande, de aproximadamente 210 hectáreas, y la Laguna del Pescado, de unas 30 hectáreas de superficie promedio. Las Ecorregiones que presenta son tres: Un desnivel o barranca con bosque de talas (*Celtis ehrenbergiana*), afines a los bosques de la ecorregión del Espinal, por arriba de la barranca la ecorregión de la Pampa, y por debajo de la misma, los humedales que corresponden a la ecorregión del Delta e Islas del Río Paraná. Hay un ingreso de bosque característico del Espinal que acompaña la barranca del Río Paraná de las Palmas. La Reserva se crea finalmente el 10 de Octubre de 1990, mediante Decreto del Poder Ejecutivo Nacional N°. 2.149/90, como Reserva Natural Estricta. Este decreto resultó una herramienta jurídica que en su momento fue propiciada por la Administración de Parques Nacionales (APN) como una alternativa ejecutiva para la protección de tierras fiscales nacionales de valor para la conservación. (5)

Se contó con la aprobación correspondiente de las instituciones participantes para la investigación. En el caso de la Reserva Natural Otamendi, se contó con la autorización por parte de la APN según la Ley N° 22.351.

Mapa 1: Distribución espacial de los sitios involucrados en el relevamiento



Procedimiento:

Encuesta epidemiológica:

A través de visitas consecutivas a los puntos geográficos elegidos, se realizaron entrevistas individuales a estudiantes, pobladores y trabajadores del Delta del río Paraná, donde se los invitó abiertamente a participar del estudio mediante la firma de un consentimiento informado (Ver Anexo I). Se realizó una encuesta semiestructurada con las siguientes variables de estudio: género, edad, lugar de residencia, lugar a donde realizó la encuesta, ocupación, tiempo de trabajo en la zona, exposición al contacto con garrapatas (visualización, mordedura, contacto sin mordedura), sector del cuerpo donde se detectó la mordedura (miembros inferiores, miembros superiores, dorso, tronco, cuello, nuca, cuero cabelludo), manifestación clínica local (escara, pápula o vesícula en el área cutánea donde se produjo la mordedura), y general (fiebre) luego de la mordedura, tratamiento instaurado y evolución. Contacto con animales reservorios (carpinchos, ciervos y ganado vacuno). Tipo de exposición al vector (laboral o recreacional). Antecedentes de viajes a zonas endémicas

de rickettsiosis en Argentina. Se definió contacto reciente para evaluar enfermedad aguda a aquel que ocurrió 7 días antes de la encuesta. Exposición al riesgo se definió por al menos 3 meses de contacto con garrapatas. Noción de riesgo de la enfermedad: conocimiento sobre las garrapatas como vector de enfermedades, conocimiento sobre rickettsiosis, y enfermedad "Fiebre Manchada" causada por *R. Parkeri*.

Estudio serológico:

Para el análisis de seroprevalencia se tomó una muestra de sangre venosa de 5 ml por participante durante las salidas de campo, previo consentimiento informado, para la utilización de 2 ml de suero (previa centrifugación a 2500 rpm, separado en vial estéril) y luego se transportó bajo protocolo de bioseguridad y condiciones de refrigeración a 4°C, al laboratorio del Servicio de Zoonosis del Hospital F. J. Muñoz, CABA. Se llevó a cabo la determinación de anticuerpos totales anti *Rickettsia* spp (IgG) mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) kit comercial Focus IFA Rickettsia que utiliza antígenos de *R. Rickettsii* y *R. tify*. Se considera una prueba positiva con títulos ≥ 64 en una única determinación. Este resultado es indicativo de exposición en algún momento previo a la determinación.

En caso que los encuestados presentaran lesiones cutáneas activas tipo escara de inoculación o manifestaciones clínicas de rickettsiosis aguda se les ofrecería la realización de una biopsia de piel o muestra de sangre para investigación por técnica de PCR, para diagnóstico de infección aguda e iniciar tratamiento específico.

2. Estudio de garrapatas:

Se incluyeron ejemplares de garrapatas colectadas en un muestreo por conveniencia en pastizales de las áreas visitadas, en el mismo período de estudio, por el mismo equipo de investigadores. Se realizaron las capturas de garrapatas mediante 3 técnicas en campo:

a) Técnica de bandera: consistente en el uso de una franela blanca de 1.0 m x 90 cm, fijada al extremo transversal de un dispositivo de madera en forma de "T".

b) Plato conteniendo CO₂ : consistente en el uso de cajas de Petri de 8 cm de diámetro, con 150 gramos de CO₂ en forma de hielo seco, y depositada sobre una franela blanca de 50x50 cm, fijada en cada extremo por medio de clavos de 21/2 pulgadas de largo.

c) Técnica de doble bandera; consistente en el mismo dispositivo empleado en la bandera pero con doble recorrido y tiempo de colecta. Con la bandera se procede a realizar un recorrido de una vuelta (ida y regreso) del trayecto, de manera rasante, cubriendo el ancho del trayecto, con una duración de cuatro minutos. Se realizaron trayectos de 100 mts, en 4 a

5 veces de ida y vuelta. Se conservaron los ejemplares en alcohol al 70% o freezer a -70°C hasta ser procesadas.

Del total garrapatas, el 50% se analizó en el laboratorio del Servicio de Zoonosis del Hospital FJ Muñiz, y el resto en la E.E.A INTA Rafaela (Estación Experimental del Instituto de Tecnología Agropecuaria). Cada ejemplar fue identificado colocando los datos: lugar y fecha de captura. La identificación específica de los ejemplares se basó en la observación de sus caracteres morfológicos, para género, especie y sexo y se realizó por profesionales expertos de ambos laboratorios. Se confeccionaron pooles para realizar la extracción del ADN por PCR para identificación de *Rickettsia* spp. en general y *Rickettsia parkeri* en particular.

a-Protocolo del E.E.A INTA RAFAELA:

La extracción de ADN de las garrapatas se realizó mediante la digestión proteolítica con la enzima proteinasa K, colocando cada espécimen en una solución formada por: 340 µl de una solución (TRIS 10 mM a pH 8; EDTA 100 mM; NaCl 100 mM), 40 µl de SDS (sodio-dodecil fosfato) al 20 % y 20 µl de proteinasa K, 500 µg/ml (Invitrogen®). La purificación del ADN se realizó con fenol cloroformo-alcohol isoamílico para desnaturalizar y precipitar las proteínas, la precipitación se hizo con etanol absoluto y finalmente el ADN extraído se re-suspendió en una solución amortiguadora TE (10nM Tris a PH 7,6; 0,1 mM EDTA).

La presencia de rickettsias del grupo de las fiebres manchada fue determinada con una PCR que amplifica un segmento del gen *ompA* con los cebadores Rr190.70p y Rr190.602n según protocolo de Regnery et al. 1991, y las secuencias obtenidas se compararon con las secuencias depositadas en el genbank mediante BLAST.(6)

b-Protocolo del laboratorio de Zoonosis del Hospital FJ Muñiz:

El ADN de todos los pooles fueron extraídos con el kit de extracción Qiamp Mini DNA kit (Qiagen, Alemania) según las instrucciones del fabricante. El ADN extraído fue testeado por PCR usando los primers que amplifican 401 pb de un fragmento del gen de la enzima citrato sintasa (*gltA*) de todas las *Rickettsia* sp.: CS-78: GCAAGTATCGGTGAGGATGTAAT ;CS-323: GCTTCCTTAAAATTCAATAAATCAGGAT. La PCR y el protocolo de ciclado fue realizado según Labruna et al., 2004. Los amplicones fueron analizados en geles de agarosa al 1,5%. (7)

En los lugares visitados se implementaron charlas informativas y educativas a la población sobre la enfermedad, nociones de riesgo, medidas preventivas, con apoyo de gráfica y medios, en un trabajo colaborativo con profesionales de E.E.A INTA Delta y docentes.

El estudio de campo fue llevado a cabo por la autora principal, en colaboración con integrantes de la Fundación ADESAR, (Asociación para el desarrollo sanitario regional) formada por profesionales de la salud para el estudio de enfermedades emergentes y olvidadas, y alumnos de la carrera de medicina perteneciente a la Universidad Abierta Interamericana (UAI), Sede Regional Rosario.

Recursos:

Se contó con los siguientes:

- Humanos: colaboraron con la investigación médicos de Fundación ADESAR, alumnos la práctica final obligatoria de la carrera de medicina de la UAI; asesor metodológico y estadístico (médica epidemióloga) de la UNNOBA, estadística del Sistema Municipal de Epidemiología de Rosario (SIME), bioquímicos e investigadores del Hospital FJ Muñiz, y del E.E.A INTA Rafaela.
- Económicos y físicos: reactivos e insumos para el análisis serológico y PCR, y materiales de laboratorio del Servicio de Zoonosis del Hospital FJ Muñiz e INTA Rafaela.
- Lanchas comunitarias y balsas públicas de los Municipios de Campana y Zárate.
- Se contó con una beca de investigación de la Universidad Abierta Interamericana para cubrir gastos de viáticos, y materiales para colecta de garrapatas, extracciones de sangre y gráfica.

Plan de Análisis:

Procesamiento de datos:

Se confeccionó una base de datos en Excel y se procesaron en el software R versión 3.6.1 y de R-Studio Versión 1.2.5019 y se informaron las frecuencias de variables cualitativas. La estadística descriptiva para variables cuantitativas se realizó a través de mediana y rango, media y desvío standard según corresponde. Se informó el porcentaje de positivos con intervalos de confianza para el 95%.

Análisis de sesgos:

Se estima que las personas que habitan las islas del delta del Paraná tienen características socio-demográficas particulares, y es frecuente la migración entre distintas provincias de Argentina. En el caso de la Reserva Natural Otamendi, algunos trabajadores como los guardaparques especialmente presentan características de migración continua, incluso a zonas donde circula *R. rickettsii* por lo cual los resultados podrían no corresponder a la seroprevalencia exclusiva del delta del Paraná.

Así mismo este estudio podría contribuir al conocimiento de las rickettsiosis como un estudio piloto, y al haber aplicado un muestreo no probabilístico en la población humana podría subestimar o sobreestimar la prevalencia de la población total del delta del río Paraná.

ASPECTOS ÉTICOS

Los investigadores se comprometieron a respetar la Declaración de Helsinki 2013, las Guías Éticas Internacionales para la investigación Biomédica (CIOMS 2002) y las Buenas Prácticas Clínicas. Se aseguró la confidencialidad de los datos, según lo establecido en la Ley 25.326 de Protección de Datos Personales. La investigación contó con la aprobación de un comité de ética independiente de la ciudad de Rosario (CAICI-CIAP).

MARCO TEÓRICO

Descripción del tema:

Generalidades de las Rickettsiosis

La Rickettsiosis es un complejo de enfermedades producido por bacterias del género *Rickettsia* y transmitidas por artrópodos vectores que tiene carácter emergente y reemergente en diferentes lugares del mundo. Pueden ocasionar un síndrome caracterizado por fiebre y exantema llamado "Fiebre Manchada", así como también un síndrome tífico, por lo cual clásicamente se las diferenció en el grupo de las fiebres manchadas (GFM) con 20 especies y las fiebres tíficas (GFT) con *R. prowazekii* y *typhi*. La filogenia de *Rickettsia* reveló dos grupos más, el grupo Transicional (*R. akari*, *R. australis* y *R. felis*) y el Ancestral (*R. belli*, *R. canadensis*). El grupo GFM contiene el mayor número de especies del género. A lo largo de la historia han sido motivo de grandes brotes, como el tifus exantemático transmitido por piojos, causando millones de muertes. Si la rickettsiosis por *R. prowazekii* ya existía en América o fue introducida por los españoles en el siglo XV es causa de debate, pero actualmente gracias a las técnicas moleculares de diagnóstico, existen reportes de nuevas especies que determinan escenarios epidemiológicos cambiantes, especialmente transmitidas por garrapatas y ácaros, y plantean diagnósticos diferenciales con otras enfermedades regionales. (8)

Agente etiológico-Taxonomía

Dentro del Phylum alfa Proteobacteria, se encuentra el orden Rickettsiales, dentro de la cual se definen dos familias: *Rickettsiaceae* y *Anaplasmataceae*. De la primera, se desprende el género *Rickettsia* y *Orientia*. Del género *Rickettsia* se han descrito varias especies y se las ha clasificado 4 grupos ya descritos: GFM, GFT, GA y GT. Las bacterias del género *Rickettsia* se observan como cocobacilos que pueden colorearse con la Coloración de Jiménez. No se cultivan en medios comunes. Tienen un tamaño de 0,3 a 0,5 µm por 1 a 2 µm. Son de crecimiento intracelular obligado (citoplasmáticas) y algunas pueden crecer en el núcleo, especialmente las pertenecientes al grupo GFM. En su pared presentan una doble membrana interna, una membrana de péptidoglicanos, doble membrana externa con lipopolisacaridos (LPS). Estos últimos son responsables de la pirexia, erupción cutánea (rash) y el shock endotóxico. Las proteínas mayores de superficies son la rOmpA (190Kda) presente en rickettsias del grupo GFM, y rOmpB (135Kda) presente en todas las especies de rickettsias. (8)

Fisiopatogenia. Distribución. Formas de transmisión

Las rickettsiosis se transmiten por la picadura-mordedura de artrópodos hematófagos como pulgas, piojos, garrapatas y ácaros. El hombre suele ser un huésped accidental, con la excepción de *R. prowazekii* cuyo huésped principal es el ser humano y el vector el piojo del cuerpo (*Pediculus humanus corporis*) que causa el tifus exantemático o epidémico. La distribución de la enfermedad está dada por la distribución del vector, siendo característica la presencia a nivel mundial de *Rickettsia tiphys* que ocasiona el tifus murino o endémico que se transmite por la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*) y *R. felis* causa un simil tifus murino y es transmitida por la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) con probable distribución universal. *R. prowazekii* podría tener distribución mundial pero se encuentra más frecuentemente en áreas de pobreza y hacinamiento, en África y Sudamérica, con potencial emergencia en áreas de conflictos bélicos y poblaciones desplazadas. En las últimas décadas se reportaron casos en Burundi (África), Rusia en 1997, Perú en 1998, además de casos esporádicos en el norte del África y Francia.(8)

La distribución de *Rickettsia* transmitida por garrapatas depende de la distribución del vector que condiciona nichos ecológicos. *R. akari* transmitida por el ácaro del ratón común (*Allodermanyssus sanguineus*) está distribuida a nivel mundial. En América las rickettsias transmitidas por garrapatas que se han descrito son *R. rickettsii* en EE.UU. y en América de Sur: *R. rickettsii* y *R. parkeri*. Los países que han descrito circulación de ésta última son Uruguay, Brasil y Perú. En Europa se reportó *Rickettsia conorii*, *R. sibirica*, y recientemente *R. slovaca*. En Asia *R. japónica*, En Oceanía, *R. australis* y *R. honei*, y en África: *R. africae*, *R. sibirica*, *R. conorii*, *R. aeschlimannii* y *R. prowazekii*. (9)

La transmisión ocurre a través de la saliva cuando la garrapata se alimenta, tras la mordedura. Esto puede ocurrir en horas o días. Puede ingresar a través de las mucosas, vía conjuntival o por vía respiratoria en accidentes de laboratorio o en situaciones de bioterrorismo, por lo cual tienen importancia porque pueden ser utilizadas como armas biológicas. (10)

La bacteria se disemina por vía linfática y vasos sanguíneos a diferentes órganos. Las células endoteliales son blancas para desencadenar la respuesta inflamatoria, que se caracteriza por proliferación endotelial y perivascular, acompañado de extravasación de líquidos en algunas ocasiones. Las proteínas de membrana son los principales antígenos reconocidos por el sistema inmune del huésped, y son responsables de reacciones cruzadas entre diferentes especies de *R*. La rOmpA tiene un rol en la adherencia celular en el huésped, y la rOmpB es importante en la adherencia e invasión. Esta respuesta inicia una activación endotelial con adherencia de plaquetas, activación del factor de Von Willenbrand,

y aumenta la expresión del factor tisular, moléculas de adhesión e inhibidor del plasminógeno 1. Existen características pro-inflamatorias y pro-coagulantes que explican la gravedad del cuadro, en algunos casos. Existe una activación de INF alfa y gamma, IL1beta con producción de óxido nítrico y peróxido de hidrógeno. Se cree que ciertos genes se han transmitido por plásmidos y se han incorporado a cromosomas de otras rickettsias, como es el caso de *R. felis*, quien podría agruparse más correctamente en el grupo transicional (GT) junto a *R. akari*. La severidad de la enfermedad causada por *R. rickettsii* puede explicarse por su virulencia. Sin embargo en algunas especies como *R parkeri*, no se han reportado muertes. (11) (12)

Ciclo de vida

En su ciclo de vida en la naturaleza las garrapatas son vectores y huéspedes naturales de rickettsiosis. Existe transmisión estadial y transovárica. Esta última no es tan importante en *R tiphy* en donde el ciclo se mantiene principalmente por transmisión horizontal entre los ectoparásitos y roedores, gracias a niveles de rickettsemia prolongada en estos reservorios principales. Por otro lado las rickettsias que tienen capacidad de enfermar a las garrapatas, pueden ocasionar la propia extinción del vector. Para evadir esto, se ha postulado la presencia de pequeños mamíferos que actuarían de huéspedes “amplificadores” del ciclo. Esta habilidad de invadir y crecer en hospederos vertebrados tales como roedores silvestres (*Microtus pennsylvanicus*, reservorio en los Estados Unidos), creando así niveles suficientes y duraderos de rickettsemia le permite perdurar en la naturaleza, e infectar estadios larvales de los ectoparásitos. Estos mamíferos serían susceptibles a la infección por medio de la mordedura de garrapatas, de estadios tempranos especialmente (ninfas y larvas) y serían una fuente probable para garrapatas sanas. Además estos huéspedes se caracterizan por tener susceptibilidad a la infección por *Rickettsia*, niveles de bacteriemia prolongada, alta capacidad reproductiva de la especie y abundancia en las zonas afectadas. De esta manera contribuyen a la diseminación de la infección en zonas endémicas o enzoóticas. En Brasil se estudió la participación de la *Didelphis aurita* como un potencial reservorio. Los hallazgos de laboratorio permitieron evidenciar gran rickettsemia mantenida por largos periodos que hacen de estos marsupiales potenciales diseminadores de la infección. Se estudió la infección experimental de capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) con *R. rickettsii* y la posterior transmisión a garrapatas de la especie *A. cajennense*. En Estados Unidos, se estudió la frecuencia de infección por *R. rickettsii* en coyotes (*Canis latrans*) y mapaches, y los resultados arrojaron una seroprevalencia del 13% para coyotes sin afectación de mapaches. (13)(14)

Las garrapatas duras de especies *Dermacentor*, *Rhipicephalus* y *Amblyomma* tienen 3 estadios en los cuales se alimentan: larvas, ninfas y adultos. El ciclo puede completarse en 1 año, aunque puede requerir hasta 5, pero dependerá de su habilidad para alimentarse de sangre. En cualquiera de los estadios puede permanecer prendida de la piel desde horas a días mientras se alimenta, y no suele causar dolor, por lo cual la mordedura puede pasar desapercibida. Y cualquiera de los estadios nombrados puede transmitir la infección rickettsial. Las claves diagnósticas ante la sospecha de rickettsiosis son el antecedente de la mordedura o el contacto con garrapatas. La historia de haber realizado actividades ocupacionales, o recreacionales sobre el pastizal especialmente alto, es fundamental. Las actividades que se consideran de riesgo son: atletismo, ciclismo, pesca, jardinería, senderismo, agricultura, o trabajos al aire libre. Por otro lado los perros domésticos suelen ser vehículos de las garrapatas hacia el ser humano, en el contexto domiciliario. (15)

Manifestaciones Clínicas

Como se describió previamente se clasifican en dos grupos diferenciados clínicamente: las rickettsias del GFM luego de un período de incubación entre 2-14 días (7 días promedio) desde la mordedura, producen un cuadro caracterizado por ausencia de “escara de inoculación”, (*R. rickettsii*) y en otros casos con presencia de escara (*R. parkeri*).

Los síntomas más frecuentes son para el GFT: fiebre en el 100%, artromialgias y cefalea en más del 70% y exantema en el 62%. Otras manifestaciones suelen ser odinofagia, hepatomegalia, tos y expectoración, esplenomegalia, náuseas y vómitos. En el caso del GFM: la triada clínica suele ser fiebre, que suele ser constante, asociado a exantema y cefalea. Las mialgias y las “manchas negras” o lesiones vasculíticas se observan en el 74%. Artralgias y hepatomegalia le siguen en frecuencia. Conjuntivitis y esplenomegalia se observa en menos del 10%. Según el tipo de rickettsia pueden desencadenar neumonitis, miopericarditis, lesiones vasculares cutáneas, tipo exantema: purpúrico, vesicular, maculoso; meningitis, afectación: hepática, renal y gastrointestinal; derrame de serosas producida por la extravasación y aumento de la permeabilidad capilar, hasta la hipotensión y shock. (16)

Las rickettsiosis del GFT producen entidades clínicas diferenciadas como el tifus murino, el tifus epidémico y el tifus de los matorrales. Las rickettsiosis del GFM pueden producir entidades características de especie, como “La fiebre botonosa mediterránea”, el tifus murino, TIBOLA (Linfadenopatía transmitida por garrapatas), la “Viruela rickettsiósica” y la “Fiebre de las montañas rocallosas”. Se describen algunas de ellas:

Fiebre botonosa mediterránea:

El agente causal es la *Rickettsia conorii* cuyo vector es *Rhipicephalus sanguineus*. Presenta un período de incubación entre 4 y 20 días. La lesión donde inocula la infección la garrapata se observa en el 70% de los casos, es indolora y rara vez pruriginosa. Es una escara negra con halo eritematoso (mancha negra). El comienzo suele ser abrupto con fiebre alta, escalofríos, cefalea, fotofobia y mio-artralgias. El exantema que aparece al cuarto día es generalizado, maculo-papular que afecta palmas y plantas de manera característica. Hepatomegalia y esplenomegalia, puede estar presentes. Es frecuente la plaquetopenia aunque los fenómenos hemorrágicos y la coagulación vascular diseminada son raros. Los diagnósticos diferenciales que deben plantearse pueden ser: sarampión atípico, meningococcemia, sífilis secundaria, vasculitis leucocitoclásticas, primoinfección por HIV, dengue, leptospirosis, hantavirus, dependiendo de la evaluación epidemiológica, (endemias o epidemias concomitantes). Se agregan otras enfermedades similares que constituyen agentes emergentes también como anaplasmosis y ehrlichiosis, también transmitidas por garrapatas.(16)

Fiebre de las montañas rocallosas:

El agente etiológico es *Rickettsia rickettsii*, y se caracteriza por producir un cuadro clínico severo. El periodo de incubación es de 7 días en promedio, pero puede ocurrir entre 2 y 14 días. Son frecuentes el malestar, la fiebre, la cefalea y las mialgias. La enfermedad evoluciona con náuseas y vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal y fotofobia. El exantema suele presentarse al cuarto día de tipo papular y luego evoluciona a tipo petequeal y purpúrico, con afección palmo-plantar tardía. El 10% de los pacientes pueden no presentar exantema. En el 25 % de los casos existe conjuntivitis, insuficiencia respiratoria grave, ictericia, afección del sistema nervioso central, y suele ser la causa de mortalidad. Puede existir anemia, plaquetopenia, elevación de LDH (lactato deshidrogenasa), transaminasas y CPK (creatinofosforinasa). La mortalidad oscila entre 3-7% y ocurre en pacientes no tratados, pero puede ser superior. (17)

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad rickettsial se realiza a través técnicas indirectas y directas. Las indirectas incluyen la detección de anticuerpos circulantes en suero, por medio de técnicas como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la reacción de inmunoperoxidasa con la medición de IgM e IgG, para determinar infección aguda con la primera o por seroconversión o aumento de 4 veces el título en el caso de IgG, luego de 14 días del inicio

de la enfermedad. Los métodos serológicos son tardíos, por lo cual los datos clínicos y epidemiológicos constituyen las bases principales del diagnóstico. Se han descrito reacciones cruzadas entre especies del mismo grupo. Las pruebas directas son aquellas que detectan el antígeno, los ácidos nucleicos, o que implican el crecimiento del organismo, como ser la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el *immunoblot*. El cultivo de rickettsias en células Vero y la técnica de Shell vial son métodos importantes de confirmación al igual que la PCR. Las muestras en vertebrados que se deben obtener dependerán del cuadro clínico, pero es útil la investigación en sangre, LCR, piel o tejidos. La sensibilidad diagnóstica por PCR puede ser del 70% en muestras de piel. Cuando existe escara de inoculación suele ser un sitio con alta carga bacteriana. Se necesitan muestras frescas, no tratadas con formalina para no alterar la sensibilidad de la muestra. Para el diagnóstico es fundamental evaluar los antecedentes epidemiológicos como se ha descrito, los hallazgos clínicos, como la ausencia o presencia de escara de inoculación. Esto suele ser la herramienta diagnóstica para diferenciar los cuadros clínicos. Suele ser una pápula con necrosis y se produce en el sitio donde fue inoculada la bacteria por la mordedura. (18)

Tratamiento

El inicio del tratamiento antibiótico debe ser temprano, dentro de los 7 días desde el inicio de la fiebre, ya que la gran mayoría de los casos severos no recibieron tratamiento adecuado y oportuno. Las drogas que tienen penetración intracelular son las tetraciclinas, el cloranfenicol, las quinolonas y los macrólidos. El tratamiento de elección es la doxiciclina, incluso en población pediátrica, durante 5 días. Y el cloranfenicol es una alternativa para embarazadas o hipersensibilidad a las tetraciclinas. Se debe utilizar la vía endovenosa cuando el estado clínico del paciente lo amerite, a dosis de 50 a 75 mg/kg día. La sensibilidad in vitro de *R conorii* a las tetraciclinas y especialmente a la doxiciclina es elevada (CIM 0,25 ug/ml respectivamente), al igual que al cloranfenicol y a la rifampicina (CIM 0,25 ug/ml para ambos). Las quinolonas tienen una CIM <1 ug/ml. Los macrólidos muestran una sensibilidad heterogénea (de 3 a 8 ug/ml). La eritromicina debe considerarse ineficaz y la claritromicina puede ser una alternativa (CIM 1 ug/ml). Azitromicina tiene un interés particular ya que el tiempo de tratamiento puede ser de 3 días y la posología es 1 vez al día. (19)

La *R rickettsii* es sensible a las tetraciclinas, rifampicina y ciprofloxacina (CIM 1ug/ml). La levofloxacina tiene una CIM de 0.5 µg/ml. A pesar que las fluoroquinolonas se han estudiado en perros y cultivos celulares con *R rickettsii*, no se ha estudiado la eficacia en estudios humanos. Estudios llevados a cabo por el CDC en pacientes mostró que la tasa de fatalidad de pacientes que utilizaron cloranfenicol fue levemente superior a las tetraciclinas (7,6%

versus 1,5%) en Fiebre Manchada. La duración del tratamiento no ha sido establecida, pero se recomienda continuar el tratamiento antibiótico hasta 3 días luego de la apirexia. La mortalidad se asoció al inicio tardío del tratamiento antibiótico, oscilando entre 56% cuando se inició entre el sexto y décimo día, y 78% cuando fue tardío, luego del décimo día del inicio de los síntomas. (20)

La utilización de antibióticos de amplio espectro como betalactámicos no es efectiva para rickettsiosis pero para el tratamiento empírico ante un cuadro con sospecha de rickettsiosis la combinación de ceftriaxona con doxiciclina es recomendable, ya que otras patologías bacterianas deberían ser consideradas, especialmente aquellas causadas por *Neisseria meningitidis*, en el diagnóstico diferencial, especialmente en casos graves de sepsis y/o shock. (21)

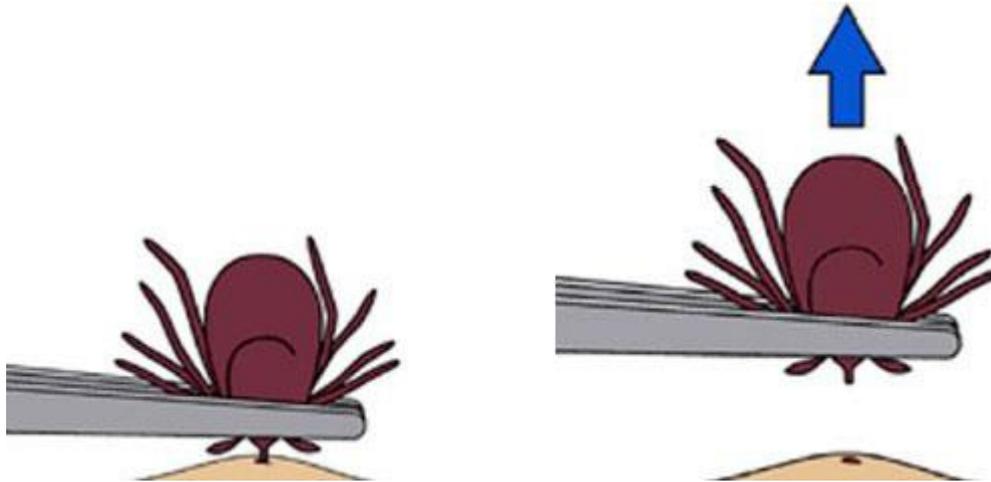
Medidas preventivas

Las medidas tendientes a evitar la mordedura de los vectores de la rickettsiosis constituyen el pilar fundamental de la prevención, ya que no se ha demostrado que la quimioprofilaxis sea efectiva. Las medidas como ser el adecuado saneamiento ambiental, manejo de residuos, control de plagas, utilización de agua potable y evitar el hacinamiento serian esenciales para el grupo GFT. Para evitar la mordedura de ácaros y garrapatas las medidas importantes recomendadas por el CDC son las siguientes:

- Uso de repelente a base de DEET (n- dietil-meta toluamida) sobre la piel o la ropa, y el uso de ropa de mangas largas que cubran cuello, muñecas y pantalones largos que cubran tobillos o la utilización de ropa impregnada en permetrina al 0,5%, cuando se realizan actividades de riesgo es fundamental.
- El control sobre perros, gatos y roedores es importante para reducir la transmisión.
- Durante las actividades recreativas, utilizar los caminos desmalezados, evitar pastizales altos, y hojarasca. Al regresar se recomienda la observación de la piel en las zonas principalmente afectadas (cuello, tobillos, ingle, muñecas, detrás de las orejas, hueso poplíteo y axilas).
- El tratamiento de la ropa con calor seco o lavado con agua caliente puede ser una medida importante.

En caso de encontrar garrapatas en el cuerpo se recomienda removerlas rápidamente, con pinza evitando que continúe prendida a la piel con su aparato bucal, utilizando presión constante y uniforme. Utilizar guantes para la maniobra y

luego lavarse las manos con agua y jabón. No utilizar medidas folclóricas como quemar la zona, o pintar la garrapata con esmalte de uña, querosene, o vaselina.



Fuente: CDC (página revisada por última vez el 6 de septiembre de 2019). [Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases \(NCEZID\), Division of Vector-Borne Diseases \(DVBD\)](https://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/)

Rickettsiosis del Grupo de la Fiebre Manchada

Epidemiología

Entre 1906 y 1909 Howard T. Rickett describió a *Rickettsia rickettsii*, el agente causal de la fiebre de las Montañas Rocallosas en EE.UU, transmitidas por garrapatas. Durante el siglo XX, se ha avanzado en la investigación sobre la enfermedad que causan las rickettsias gracias a la utilización de medios de cultivo y técnicas de biología molecular, y se han descrito nuevas especies en Norteamérica como *R. parkeri*, *montanensis* y *hipicephali*. Hasta hace 20 años, solamente 5 especies patogénicas se encontraban dentro del grupo de las Fiebres Manchadas (GFM): *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. australis*, and *R. akari*, causantes de la fiebre de las montañas rocallosas, Fiebre mediterránea o fiebre botonosa, tifus del norte de Asia o tifus siberiano causado por garrapatas, tifus de Queensland, y viruela rickettsiósica, respectivamente. En Latinoamérica se han descrito rickettsias del GFM asociadas a garrapatas: *R. rickettsii*, *R. amblyommii*, *R. bellii*, *R. rhipicephali*, *R. parkeri*, *R. massiliae*, *R. akari*, *R. monteiroi*, y *Candidatus 'R. andeanae'*. Desde el punto de vista de la eco-epidemiología las rickettsias el GFM se asocian a la mordedura de garrapatas duras de la familia *Ixodidae*, especialmente de las especies *Dermacentor*, *Rhipicephalus* y *Amblyomma*. En Latinoamérica y el Caribe las especies implicadas son las tres descritas, además de *Haemaphysalis*. (18)

Recientemente han emergido nuevas especies del GFM como *R. japonica* que produce la fiebre manchada oriental, *R. slovacae*, *R. massiliae*, *R. Rioja*, *R. monacensis* y *R. orientalis tsutsugamushi*. Esta última es causante de la fiebre de Oriente, recientemente reportada en Chile. (22)

Se ha observado en los últimos años un aumento del reporte de fiebre manchada en EE UU pero solo un 15% es estudiado en el centro referencia (CDC) y solo en un 5% se arriba al diagnóstico definitivo de especie. En Argentina existe un sub-registro y dada sus características clínicas, falta de accesibilidad a los centros de referencia, su incidencia es incierta. Estudios epidemiológicos longitudinales son inadecuados o no se realizan y esto podría significar una subestimación del problema. La seroprevalencia en humanos en América latina es variable. (23).

Situación en Argentina y cono sur de Fiebre Manchada por Rickettsiosis

La Rickettsiosis del GFM constituye una enfermedad zoonótica emergente y reemergente en Latinoamérica transmitida por garrapatas de la familia Ixodidae, con un importante interés sanitario. La Fiebre Manchada (FM) es la enfermedad más importante causada por mordedura de garrapatas, y se han descrito dos formas: FM con evolución grave, clásicamente relacionada a *R. rickettsii* y una FM leve, relacionada a *R. parkeri*.

Amblyomma spp. es el género paradigmático del Neotrópico, y *Rhipicephalus sanguineus* también es un vector importante en la región. En Argentina la mayor diversidad de *Amblyomma* se concentra en el dominio chaqueño, amazónico y andino-patagónico. Y las rickettsiosis con importancia sanitaria son *R. rickettsii*, *R. parkeri sensu stricto*, *R. parkeri cepa mata atlántica* y *R. massiliae*. *R. rickettsii* se describió en el escenario epidemiológico de la región de Yungas en Salta y Jujuy, cuyo vector son garrapatas del “complejo *Amblyoma Cajennense*” (*A. sculptum* y *A. tonneliae*). Su dispersión abarca las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca, Santiago del Estero, Chaco, Formosa y Misiones (áreas fitogeográficas Amazónica y Chaco). La amplia distribución de esta garrapata fue estudiada por Guglielmone et al. y se asoció a la parasitación de ganado vacuno, equino, bovinos, caprino, porcino, mular, y caninos, y animales silvestres. (24)

El primer reporte de FM por *R. rickettsii* de Argentina fue descrito por Ripoll et al. en 1999 en pacientes provenientes de zonas rurales de la provincia de Jujuy, que habían consultado entre 1993 y 1994 por fiebre y exantema. Se llevó a cabo un estudio de seroprevalencia en humanos, perros y equinos de la misma zona y se detectaron anticuerpos reactivos contra *R. rickettsii*, *Erlhichia* y *R. tify*. En 2016 se reportó un caso fatal de *R. rickettsii* en una turista extranjera que visitó el parque Nacional El Rey en Salta.(25)

Rickettsia parkeri es una especie emergente como causa de FM. Esta rickettsia fue descrita en el dominio fitogeográfico del delta del Río Paraná y Bahía Samborombón, (Verónica, Punta Indio y Ensenada) asociado a la mordedura de *Amblyomma triste*. Se describieron los primeros casos en 2007 a partir de un estudio en la región del delta del río Paraná y se caracterizaron por un síndrome febril, acompañado de exantema o escara de inoculación, y el antecedente de mordedura de garrapatas. Los 9 pacientes habían consultado entre 2004 y 2009 al Hospital J.F. Muñoz de CABA, por fiebre y exantema con el antecedente de exposición a garrapatas por actividades recreacionales o laborales en el delta del Paraná, Bahía Samborombón y en el Impenetrable chaqueño. En 2018 se reportó un caso de FM asociado a escara de inoculación en Ensenada, Buenos Aires. (26)(27).

En la región “Traslasierra”, en Córdoba y San Luis, y más recientemente en La Rioja, La Pampa y San Juan se describieron casos de fiebre manchada por *R. parkeri* cuyo vector fue

Amblyomma tigrinum. En 2018 en Mendoza se reportó evidencia serológica de *Rickettsia* spp. en 3 pacientes. (28)(29).

Se describieron dos cepas de *R parkeri* en América que causa enfermedad en humanos: *R parkeri sensu stricto* (s.s) transmitida por *A. maculatum* en EEUU, por *A. triste* en Argentina y Uruguay y por *A tigrinum* en Argentina y Brasil; y *R. parkeri* cepa mata atlántica transmitida por *A. ovale* en Brasil y Colombia. Si bien estas cepas fueron encontradas en otros países de la región, como Perú, Bolivia y Nicaragua, aun no se han reportado casos humanos en esos países. La presencia del vector con posible circulación de esta rickettsia en dichas regiones implica que población humana se encuentra en riesgo de enfermar y es posible un sub registro de casos.(30)

Respecto a las características ecológicas, existen diferencias vectoriales, entre las especies de *Amblyomma*. *A triste* se caracteriza por su agresividad, tener un pico de actividad anual entre agosto y diciembre, aunque se ha notado su actividad también en invierno. Las formas adultas son las que afectan al humano. En cambio *A. tigrinum* tiene una distribución más amplia que *A. triste* y está presente en varias regiones de Argentina, en las provincias de Buenos Aires, Catamarca, Chaco, Chubut, Córdoba, Corrientes, Entre Ríos, Formosa, Jujuy, La Pampa, La Rioja, Mendoza, Misiones, Neuquén, Salta, San Juan, San Luis, Santa Fe, Santiago del Estero y Tucumán, según reportes de Guglielmone et al. pero con menores niveles de infestación por *R parkeri*.(31)

Estudios recientes de Nava et al. 2014 reportaron la circulación de “*R. amblyommii*” en garrapatas *Amblyomma tonelliae* de vida libre en la provincia de Jujuy. *R. amblyommii* presenta patogenicidad desconocida para el hombre, sin embargo existen evidencias sujetas a confirmación que sugieren que podría ser responsable de casos de FM en EE UU. En América latina, estudios previos en Panamá, Brasil y Colombia indican la presencia de *R. amblyommii* en *A. cajennense*. En Argentina, *R. amblyommii* fue descrita previamente en *A. neumannii* en Córdoba. (32)

En Uruguay en 1990 se habían descrito casos de FM (Rickettsiosis cutáneo-ganglionar”) por *R. conorii* y en 2004 Venzal et al. describió a *Amblyomma triste* como vector de *R. parkeri*. El primer caso de esta rickettsiosis se reportó en España en un viajero que regresaba de ese país, y en 2018 se describe el primer caso autóctono. En Uruguay demostraron el 22% de sero-prevalencia en garrapatas de la especie *Amblyomma triste* capturadas de perros del sur del país, departamento de Rocha que sugiere circulación en la región. (33)(34)

En Brasil *R. rickettsii* fue hasta el 2000 la causa de FM brasilera asociada a *A. cajennense*, y roedores capibara, con un rol de amplificadores del ciclo biológico, en contextos antropofílicos. Los casos humanos se reportan con poca frecuencia, probablemente por la baja tasa de infestación de *A cajennense*. *A. aureolatum* está presente en áreas más

templadas, en la región del bosque o mata atlántica, asociada a mamíferos carnívoros y aves paseriformes y presenta mayor susceptibilidad a la infestación por *R. rickettsii*, con 100% de posibilidad de transmisión estadal. *Rhipicephalus sanguineus* es una especie introducida por la colonización a partir de perros, en áreas urbanas. Esta garrapata tiene un rol importante en dichos animales domésticos, y aunque es competente para la transmisión al humano de *R. rickettsii*, los casos son raros. En 2004 Labruna et al. describieron circulación de *R. belli*, y *R. amblyommi*. Recientemente *Rickettsia spp.* cepa “mata atlántica” y *Rickettsia parkeri* asociada a *Amblyomma ovale* y *A. tigrinum* fueron descritas como causa de FM leve. (35)

A. dubitatum se asoció a *R. parkeri* tanto en Uruguay como en áreas de llanura (pampa) de Brasil (Rio Grande do Sul), en relación a mamíferos de la especie capibara. FM por rickettsiosis es una enfermedad emergente en los tres países del cono sur, y se necesitan futuros estudios para definir escenarios ecológicos posibles. (36)(37)

Fiebre manchada por *Rickettsia parkeri*: un nuevo desafío

Rickettsia parkeri es la segunda causa de FM en América. Su espectro clínico es poco conocido, aunque según escasos reportes se presenta con formas clínicas leves caracterizadas por un síndrome febril, asociado a una escara de inoculación y exantema. Desde el punto de vista patológico, la infección produce fenómenos de vasculitis de vasos pequeños, por infección directa de las células endoteliales, y la respuesta inmunológica se traduce en un infiltrado linfocitario perivascular. Esta se inicia en la zona de inoculación y posteriormente se extiende por la circulación venosa, lo que finalmente produce focos de vasculitis multisistémica a distancia. La presencia de “escara de inoculación”, mancha negra o *tache noire* puede ayudar a agrupar la rickettsiosis en aquellas “asociadas a escara de inoculación” como previamente se describió. Es la lesión inicial de proliferación rickettsial en epidermis y dermis, y es fuente de bacteria para estudios directos como PCR. La escara es una lesión de 1 cm aproximadamente producida por necrosis dérmica asociada a vasculitis y típicamente precede el inicio de fiebre 4 días. Este signo debe ser buscado en la nuca, axilas, cintura y cuero cabelludo; y es una herramienta diagnóstica importante para la sospecha de esta rickettsiosis. *R. parkeri* se caracteriza por la presencia de esta escara y es necesario el diagnóstico diferencial con enfermedades como: ántrax cutáneo, tularemia, micobacterias no tuberculosas, micosis, leishmaniosis, y poxvirus. (Ver Figura A) Luego se acompaña de un exantema generalizado variable que puede ser maculo-papular, vesiculo-papular o pústulo –papular que se inicia entre las 12hs y 4 días luego de la fiebre; no es pruriginoso, y se manifiesta en la cabeza, tronco y extremidades. Entre 20% y 43% de los

casos se presenta además sobre palmas y plantas. Más del 80% refiere cefalea y mialgias, y en menor medida se reportó odinofagia, diarrea, fotofobia e inyección conjuntival.(33) (11)



Figura A: Úlcera con escara necrótica en región pre-tibial de pierna izquierda con equimosis perilesional. Publicada por: Villalba Apestegui P, Nava S, Brignone J, Sen C, Esposto A, Angeletti V. Caso autóctono de fiebre manchada por *Rickettsia parkeri* en Ensenada, Buenos Aires. Medicina (B Aires). 2018; 78(3):203-206.

En una reciente revisión sistemática de la literatura, se analizaron 32 casos clínicos confirmados de FM por *R.parkeri* y se observó fiebre en un 94%, escara de inoculación en 91%, exantema en 72% (76% papular, 71% macular, 29% vesicular, 9% pustular y 5% petequeial) y linfadenopatía en 22%. Otros hallazgos fueron cefalea y mialgias en 56%, malestar general en 41%, artralgias en 34%. Otras manifestaciones poco comunes: náuseas, sudoración nocturna, dolor de cuello, fotofobia, inyección conjuntival, rigidez de nuca y diarrea. Requirió hospitalización un 26% y todos evolucionaron favorablemente. Respecto a las alteraciones de laboratorio de la misma serie, se encontró que un 63% de los pacientes presentaron alguna anomalía bioquímica. El 50% presentó ASAT (aspartato aminotransferasa) elevada, 42% leucopenia, y 42% elevación de ALAT (alanina aminotransferasa). Otras alteraciones fueron: trombocitopenia, VES (velocidad de eritrosedimentación) y LDH (lactato dehidrogenasa) elevada, neutropenia, entre otros. (30)

Métodos y criterios diagnósticos

Existen varios métodos de diagnóstico y se deben utilizar dependiendo el tiempo de evolución del cuadro clínico para diferenciar entre infección aguda o crónica.

La IFI (inmunofluorescencia indirecta) es la técnica serológica más utilizada para el diagnóstico de las rickettsiosis y se basa en la detección de anticuerpos (Ac) en el suero, que se ponen de manifiesto mediante una anti-globulina humana marcada con fluoresceína y que, en caso de una reacción positiva, permite la visualización de las rickettsias mediante el microscopio de fluorescencia. Debido a que la producción de Ac luego de la infección puede tardar varias semanas, se debe obtener muestras de suero pareado, en el momento agudo de la enfermedad y luego de 2 semanas del inicio de los síntomas. La IFI puede detectar las inmunoglobulinas IgM en la fase aguda de la infección e IgG en la convalecencia. En general, están establecidos como punto de corte títulos de IgG $\geq 1:64$ e IgM $\geq 1:32$. Dado que la prevalencia de Ac en la población sana puede ser elevada, un simple título de Ac no debe considerarse, por sí solo, diagnóstico de infección activa, y debe interpretarse en el contexto epidemiológico. Para confirmar el diagnóstico de rickettsiosis es necesaria la sero- conversión o el aumento de 4 veces el título de la IgG en la segunda muestra. Las rickettsias presentan sero-reactividad cruzada. Los métodos más utilizados en nuestro país emplean *R. rickettsii* y *R. typhi*. Existen otras técnicas no estandarizadas como ELISA (Enzima inmunoensayo) e inmunoblot.

El cultivo es la técnica diagnóstica más específica y, se considera la prueba de referencia. Además, es útil para la obtención de antígenos, para estudiar la sensibilidad a los antimicrobianos y para establecer una nueva especie de *Rickettsia*. Sin embargo, el aislamiento de rickettsias mediante cultivo celular es una técnica disponible en los centros de referencia o investigación y debe tenerse en cuenta que las muestras requieren un nivel 3 de bioseguridad. La muestra más adecuada para el cultivo es la sangre tratada con citrato o heparina (plasma y/o "buffy coat" o capa leucocitaria), pero también se pueden utilizar: tejidos (biopsias), otros líquidos estériles (LCR, etc.) o garrapatas.

En la actualidad, el cultivo se debe complementar con técnicas moleculares para determinar la especie de *Rickettsia* aislada. En los últimos años se está utilizando una adaptación del cultivo celular tradicional (centrifugación en *shell-vial* o cultivo celular rápido en tubo cerrado) que consiste en inocular la muestra sobre una monocapa de células susceptibles.

Los métodos moleculares basados en la PCR son las herramientas más utilizadas para la detección e identificación de rickettsias en distintos tipos de muestras (sangre, biopsias cutáneas, LCR (líquido cefalorraquídeo), exudados, escarificación de escaras y garrapatas). Los genes más comúnmente analizados son el gen *gltA*, que codifica la enzima citrato sintetasa (presente en todas las rickettsias) y los que codifican dos proteínas de la membrana

externa: OmpA y OmpB. Existen otras posibles dianas diagnósticas de *Rickettsia* spp., como el gen *htrA*, que codifica la proteína de superficie de 17kDa, el gen *sca4*, o el menos específico pero siempre presente gen ARNr 16S. Una vez que se obtiene un resultado positivo se debe proceder a la secuenciación. La secuencia de ácidos nucleicos se edita mediante un "software" específico y se compara utilizando secuencias de referencia o bien en GenBank mediante el programa BLAST, National Center for Biotechnology Information (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). (34)

Vigilancia epidemiológica

Si bien en Argentina se incluye a las rickettsiosis dentro de la vigilancia epidemiológica del "síndrome febril agudo inespecífico", cuyo diagnóstico diferencial incluye otras zoonosis, como dengue, leptospirosis, fiebre hemorrágica argentina, hantavirus, paludismo y fiebre amarilla, se planteó la definición de caso sospechoso y confirmado para *R. parkeri* en una reciente guía. (38)

Caso sospechoso:

Síndrome febril agudo sin foco respiratorio, con exantema cutáneo o manifestaciones sistémicas y que presente:

- Antecedente de mordedura de garrapata en los 15 días previos y/o
- Escara de inoculación y/o
- Haya realizado actividades ocupacionales o recreacionales en espacios abiertos en áreas endémicas y/o en contacto con animales.

Caso confirmado:

Aquel caso sospechoso en el que se confirme presencia de *R. parkeri* por PCR en biopsia de tejido cutáneo o en sangre y/ o aumento de 4 veces el título de IgG por IFI en muestras de suero pareadas (seroconversión).

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento específico requiere la administración de antibióticos que logren adecuadas concentraciones dentro de la célula como son las tetraciclinas o los macrólidos. El tratamiento de elección es la doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 5 días. Se debe iniciar tempranamente la terapéutica específica. El cloranfenicol es una opción menos efectiva, que se sugiere especialmente cuando no se puede utilizar tetraciclinas. El tratamiento se debe instaurar de manera empírica, y continuar hasta luego de 48 a 72hs de la defervescencia de la fiebre. (34)

En la reciente revisión sistemática citada previamente, se reportó el uso de tetraciclinas en más del 85% de los casos, como fármacos de elección. Otros antibióticos efectivos utilizados fueron eritromicina (en un niño), rifampicina (en alergia a tetraciclinas) y cloranfenicol en casos específicos. Cabe destacar que según los reportes a la fecha, la FM por *R. parkeri* es una infección leve que presenta buena evolución clínica tras el tratamiento a diferencia de *R. rickettsii* cuyas tasas de hospitalización oscilan entre 37% y 61%, y no se han reportado casos fatales.(30)

RESULTADOS

Estudio epidemiológico en población humana: Análisis de las encuestas sobre Rickettsiosis

Entre 1 de septiembre y el 31 de diciembre del período 2013 al 2017 se llevó a cabo una encuesta sobre rickettsiosis en el delta del Río Paraná, en los municipios de Zárate y Campana, provincia de Buenos Aires. En el estudio participaron 139 personas mayores de 13 años, que trabajaban, residían o estudiaban, en zonas ribereñas e insulares de los municipios de Zárate y Campana. (Tabla 1). La población elegida por conveniencia se reclutó en 5 puntos geográficos de ambos municipios. Estos lugares fueron: Escuela de Educación Secundaria Agraria N °1 “Isla Talavera”, Isla Botija, Reserva Natural Otamendi, E.E.A INTA Delta del Paraná e Ingeniero Otamendi (pueblo).

La población estudiada en la escuela correspondió a alumnos, docentes y pobladores de la zona. En INTA Delta fueron trabajadores y pobladores de la Isla Talavera. En la reserva natural se entrevistó a la totalidad de los empleados que se desempeñan en el lugar, y en la Isla Botija y pueblo Ingeniero Otamendi se entrevistó a una muestra de sus habitantes.

Tabla 1: Cantidad de encuestas realizadas por año.

Año	Frecuencia	Porcentaje
2013	11	7,9
2014	71	51,1
2015	4	2,9
2016	22	15,8
2017	31	22,3
Total	139	100,0

Las encuestas se realizaron en visitas sucesivas al lugar, y se alcanzaron zonas ribereñas e insulares de la región, a través de lanchas escolares y balsas públicas. En el momento de la encuesta se realizaron intervenciones con referentes locales, reuniendo a la población en estudio para ofrecerles charlas informativas sobre la enfermedad, a modo de instalar la

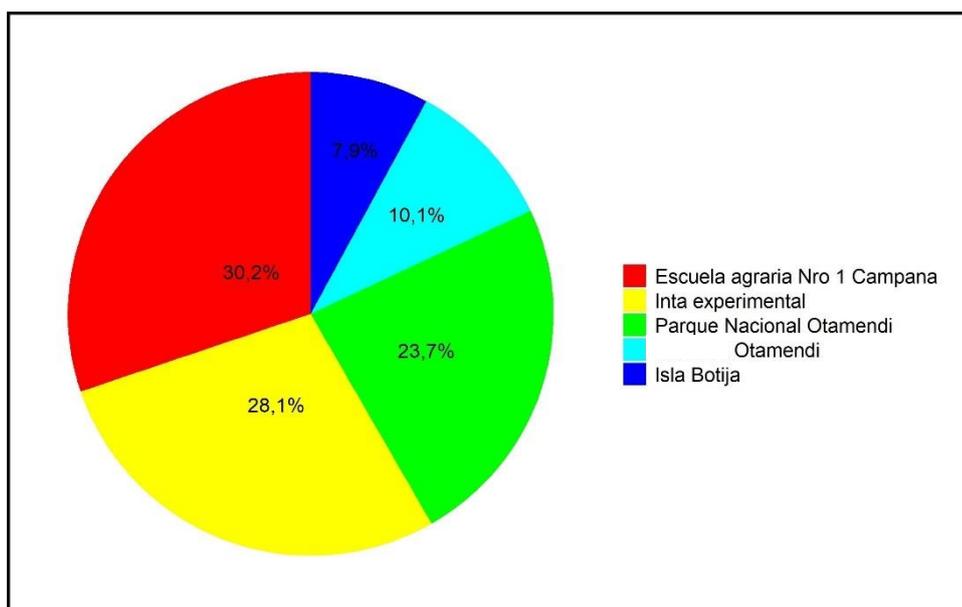
problemática en la región, alertar sobre las formas clínicas y complicaciones, el abordaje ante casos sospechosos y sobre las medidas preventivas.

El número de encuestas estuvo limitado a la participación de la población objetivo en dichas actividades. La cantidad y porcentajes de los encuestados en cada lugar se detallan en Tabla 2 y Gráfico 1.

Tabla 2: Cantidad de encuestados según lugar de reclutamiento

Lugar	Frecuencia
E.E.A INTA DELTA	39
Isla Botija	11
Ingeniero Otamendi (Pueblo)	14
Escuela agraria N° 1 - Campana	42
Reserva Natural Otamendi (APN)	33
Total	139

Gráfico 1: Porcentaje de la población encuestada según lugar de reclutamiento. (n139)



#Reserva Natural Otamendi se considera parque nacional

Si bien las encuestas se realizaron en 5 puntos estratégicos, muchas de las personas encuestadas procedían de otras localidades, sobre todo aquellas entrevistadas en el INTA Delta, en la Escuela Agraria N° 1 y en la Reserva Natural Otamendi. (Tabla 3)

Tabla 3: Cantidad de entrevistados según lugar de la encuesta y zona de residencia.

PROCEDECENCIA (domicilio)	Lugar de la encuesta					Total
	INTA experimental	Isla Botija	Ing. Otamendi Pueblo	Escuela Agraria N° 1 (Campana)	Reserva Natural Otamendi	
Delta Zarate	4	6	-	9	-	19
Merlo	-	-	-	-	1	1
Gran Bs As y otros	5	-	-	1	2	8
Isla San Fernando	5	-	-	-	-	5
Entre Ríos	-	5	-	-	-	5
Delta Campana/ Isla Talavera	9	-	-	9	-	18
Ciudad de Campana	9	-	-	18	8	35
Ciudad de Zárate	2	-	-	4	-	6
Pueblo Otamendi	-	-	14	-	8	22
Escobar	-	-	-	-	6	6
Cardales	-	-	-	1	6	7
CABA	5	-	-	-	2	7

Del total de los encuestados, el 64% (89) era de género masculino y el restante 36% (50) femenino. Las mujeres tenían una mediana de edad de 30 años, con un rango de 13 a 65 años. En el caso de los hombres, la mediana de edad fue 36 años, con un rango de 13 a 79. El rango etario de los participantes que se observó con mayor frecuencia correspondió en primer lugar a jóvenes entre 13 y 20 años y en segundo lugar a adultos jóvenes entre 30 y 39 años. La distribución de edad, género y ocupación de los participantes se describe en la Tabla 4 y Gráficos 2 y 3.

Tabla 4: Distribución de frecuencias de encuestados según edad y género.

Grupo etario	Género		Totales
	Masculino	Femenino	
13 a 20	22	18	40
21 a 29	11	4	15
30 a 39	21	14	35
40 a 49	13	8	21
50 a 59	11	4	15
60 o más	11	2	13
Totales	89	50	139

Gráfico 2: Distribución de frecuencias de encuestados según edad y sexo (n139)

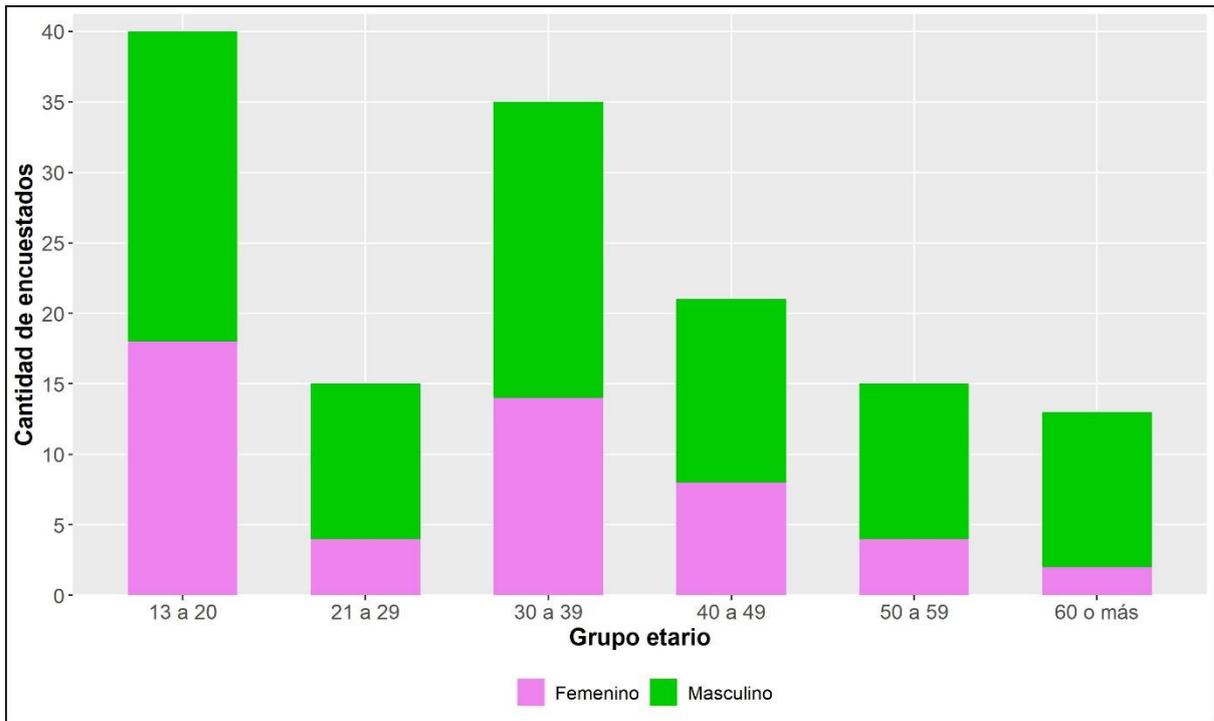
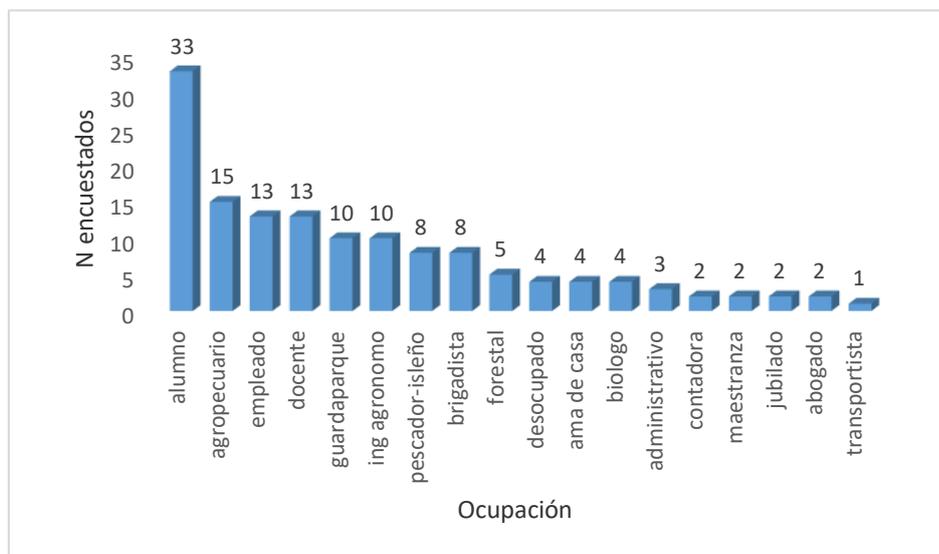


Gráfico 3: Ocupación de la población encuestada (n139)



Factores epidemiológicos

Contacto con garrapatas:

Para describir el riesgo epidemiológico de rickettsiosis se estudió el contacto directo con garrapatas. El 33,8% de los encuestados (47/139) había visto garrapatas alguna vez en su domicilio y, si bien la mayor cantidad de encuestados es de la ciudad de Campana, es allí donde la mayor cantidad de personas ha manifestado haberlas visto en sus hogares. (Tabla 5)

Tabla 5: Cantidad de encuestados que vieron garrapatas en sus domicilios según lugar de procedencia.

Domicilio	Vio garrapatas en su hogar				Total	
	SI		NO			
Delta Zarate	2	10,5%	17	89,5%	19	100,0%
Merlo	1	100,0%	-	-	1	100,0%
Gran Bs As y otros	4	50,0%	4	50,0%	8	100,0%
Isla San Fernando	-	-	5	100,0%	5	100,0%
Entre Ríos	2	40,0%	3	60,0%	5	100,0%
Delta Campana/ Isla Talavera	3	16,7%	15	83,3%	18	100,0%
Ciudad de Campana	13	37,1%	22	62,9%	35	100,0%
Ciudad de Zárate	1	16,7%	5	83,3%	6	100,0%
Pueblo Ing. Otamendi	9	40,9%	13	59,1%	22	100,0%
Escobar	4	66,7%	2	33,3%	6	100,0%
Cardales	3	42,9%	4	57,1%	7	100,0%
CABA	5	71,4%	2	28,6%	7	100,0%
Total	47	33,8%	92	66,2%	139	100,0%

A su vez, el 70,5 % (98/139) de los encuestados ha visto garrapatas en los lugares donde trabaja o estudia, y el porcentaje de personas más expuestas al contacto con garrapatas en estos lugares fueron encuestadas en: E.E.A INTA Delta, con un 92% de exposición, seguido por la Isla Botija, donde las personas se dedican al trabajo agropecuario, pesca y explotación forestal con un 90.9% y la Reserva N. Otamendi con un 82%. El número de personas en contacto con garrapatas en su lugar de trabajo o estudio según el lugar de la encuesta se describe en la Tabla 6.

Tabla 6: Población que detectó garrapatas en sus lugares de trabajo o de estudio, según lugar de la encuesta

Lugar de la encuesta	Vio garrapatas en su trabajo/ lugar de estudio				Total	
	NO		SI			
INTA experimental	3	7,7%	36	92,3%	39	100,0%
Isla Botija	1	9,1%	10	90,9%	11	100,0%
Pueblo Ing Otamendi	11	78,6%	3	21,4%	14	100,0%
Escuela Agraria N° 1 - Campana	20	47,6%	22	52,4%	42	100,0%
Reserva Natural Otamendi	6	18,2%	27	81,8%	33	100,0%
Total	41	29,5%	98	70,5%	139	100,0%

El 19,4% (27) del total de personas encuestadas, tuvieron contacto con garrapatas en sus hogares o en su lugar de trabajo o estudio. Tabla 7

Tabla 7: Cantidad de encuestados que vieron garrapatas tanto en lugar de trabajo/estudio y en hogar según

Domicilio	Lugar de la encuesta					Total
	INTA experimental	Isla Botija	Reserva Otamendi	Escuela agraria N° 1 (Campana)	Reserva Natural Otamendi	
Delta Zarate	-	1	-	1	-	2
Merlo	-	-	-	-	1	1
Gran Bs As y otros	1	-	-	-	1	2
Delta Campana/ Isla Talavera	-	-	-	3	-	3
Ciudad de Campana	-	-	-	8	2	10
Ciudad de Zárate	-	-	-	1	-	1
Pueblo Otamendi	-	-	7	-	-	7
Escobar	-	-	-	-	1	1
Total	1	1	7	13	5	27

La mayor frecuencia de contacto tanto en su lugar de trabajo como en sus hogares se observó en los pobladores de Campana que además tenían relación con la Escuela Agraria y en segundo lugar en pobladores de Ing. Otamendi y que además trabajaban en la reserva natural.

Factores de riesgo para Rickettsiosis en otras provincias:

Se evaluó si las personas habían residido durante un período mínimo de 3 meses en otras jurisdicciones. Del total de la población, 29 personas vivieron en otra provincia, y 6 en otros municipios de la provincia de Bs As. Las provincias donde residieron fueron: Entre Ríos 10, Jujuy 4, Córdoba 2, Corrientes 2, La Pampa 2, Río Negro 2 y 1 persona respectivamente en: Misiones, Chaco, Formosa, Neuquén, Santa Fe y Santa Cruz. Una persona había vivido en Uruguay.

Debido a las características de migración laboral frecuente en el personal que trabaja en parques nacionales, se evaluó el antecedente de haber vivido en otro parque o reserva natural. Del total de los encuestados en la Reserva Natural Otamendi (33), el 30% (10) habían trabajado anteriormente en otro parque: 4 en Calilegua (Jujuy), 1 en Nahuel Huapi (Río Negro), 1 en P.N. Chaco (Chaco), 1 en El Palmar (Entre Ríos), 1 en El rey (Salta), 1 en la Reserva Provincial de Formosa y 1 en P.N. Lanín (Neuquén).

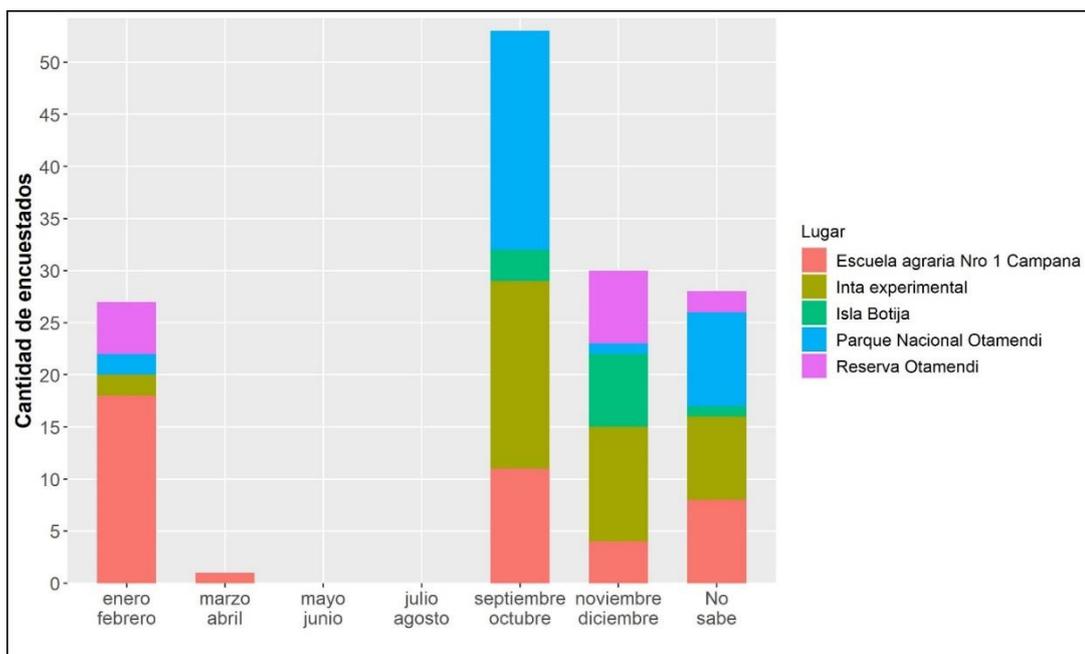
Período de mayor actividad de garrapatas

En cuanto al período del año en que los entrevistados consideran que hay mayor presencia de garrapatas en vida silvestre o en animales, el 38% (53/139) considera que es entre septiembre y octubre. En contraparte, ninguno consideró que pueda haber más garrapatas entre los meses de mayo a agosto y solo 1 piensa que es entre marzo y abril. Un 20% (28/139) no sabe cuál es el periodo con mayor circulación. El resto de los resultados se muestran en la Tabla 8 y Gráfico 4.

Tabla 8: Cantidad de encuestados según percepción del bimestre con mayor circulación de garrapatas y lugar de encuesta

Meses	Lugar de la encuesta					Total
	INTA experimental	Isla Botija	Reserva Otamendi	Escuela agraria N° 1 (Campana)	Reserva Natural Otamendi	
Enero - febrero	2	-	5	18	2	27
Marzo - abril	-	-	-	1	-	1
Mayo - junio	-	-	-	-	-	-
Julio - Agosto	-	-	-	-	-	-
Septiembre – octubre	18	3	-	11	21	53
Noviembre - Diciembre	11	7	7	4	1	30
No sabe	8	1	2	8	9	28
Total	39	11	14	42	33	139

Gráfico 4: Cantidad de encuestados según percepción del bimestre con mayor circulación de garrapatas y lugar de encuesta (n139)



#Reserva Natural Otamendi se considera parque nacional

Observación de garrapatas en el ganado y pastizal:

En 35% (49/139) de la población encuestada había notado presencia de garrapatas en el ganado y animales silvestres, el 60% (83) no lo observaron y un 5% (7) respondieron no saber. Un 33% (46/139) había notado presencia de garrapatas en el pastizal. La población que había notado presencia de garrapatas en ambos lugares había sido encuestada en los siguientes lugares:

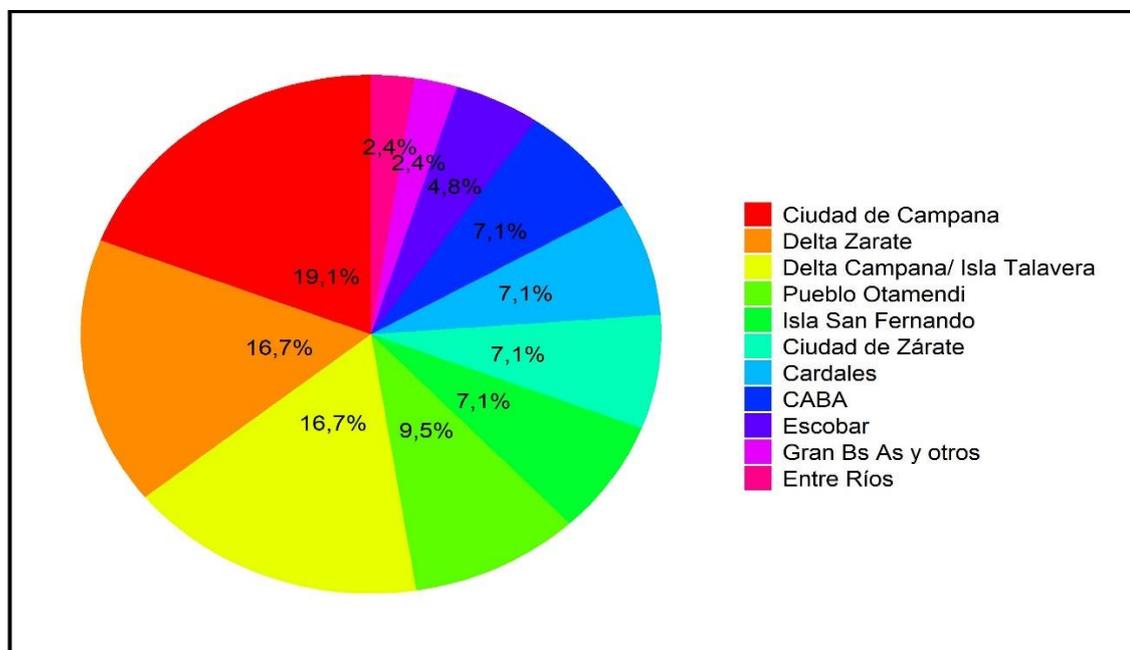
Tabla 9: Lugar de la encuesta de la población que observó garrapatas en ganado y pastizal

Lugar de la encuesta	Presencia de garrapatas	
	Ganado-animal silvestre	Pastizal
INTA Delta	18/39	16/39
Isla Botija	6/11	6/11
Escuela Agraria	14/42	9/42
RNO	7/33	14/33
Totales	49	46

Antecedente de mordedura de garrapata:

Se indagó acerca de la mordedura de garrapatas, y el 30% de la población encuestada (42/139) refirió haber sido mordido alguna vez: 20 (47,6%) en las extremidades, 9 (21,4%) en cabeza y cuello, 7 (17%) en el tronco y 3 (7%) en cabeza, cuello y extremidades. El resto (7%) no respondió acerca del lugar de la mordedura. La procedencia de las personas con antecedentes de mordedura se describe en el Gráfico 5.

Gráfico 5: Antecedente de mordedura de garrapata según procedencia de la población (n42)



Se indagó cuando habían sido mordidos, tomando como punto de corte 7 días para evaluar la posibilidad de infección aguda, y 3 meses como criterio de exposición previa a garrapatas e infección pasada.

Cabe mencionar que 5 hombres fueron mordidos en los 7 días previos a la encuesta, y las ocupaciones se detallan a continuación: 2 forestales y 1 alumno del INTA Delta, 1 agropecuario de la Escuela Agraria N° 1 de Campana y 1 guardaparque de la Reserva Natural Otamendi.

A su vez, otras 15 personas, (12 hombres y 3 mujeres), mencionaron que fueron mordidos en los 3 meses anteriores a ser entrevistados. Las ocupaciones y lugares donde fueron encuestados se presentan en la Tabla 10:

Tabla 10: Cantidad de encuestados mordidos por garrapatas en los 3 meses anteriores ser encuestados, según ocupación y lugar de la encuesta.

Ocupación	Lugar de la encuesta					Total
	INTA Delta	Isla Botija	Otamendi	Escuela Agraria N° 1	Reserva Natural Otamendi	
Agropecuario	3	-	-	-	-	3
Pescador/isleño	1	1	-	-	-	2
Brigadista	-	-	-	-	1	1
Guardaparque	-	-	-	-	1	1
Biólogo	-	-	-	-	1	1
Alumno	1	-	-	5	-	6
Ing. Agrónomo	-	-	-	1	-	1
Total	5	1	-	6	3	15

Los alumnos y agropecuarios fueron los más afectados por mordedura de garrapatas en los 3 meses previos a la encuesta.

Contacto con garrapata sin mordedura

De la población encuestada el 55,4% (77/139) refiere haberse retirado garrapatas del cuerpo o la ropa sin haber sentido la mordedura. De éstos solo 30 reportaron el lugar del cuerpo donde se retiraron las garrapatas, a saber: en las extremidades 20 (66,7%) o bien del tronco 10 (33,3%). Si se analiza la región del cuerpo donde fueron mordidos y de donde se retiraron garrapatas se observan los siguientes resultados: Tabla 11.

Tabla 11: Contacto de la población con garrapatas

Parte del cuerpo de donde se retira garrapatas	Parte del cuerpo donde fueron mordidos					Total
	Cabeza y cuello	Tronco	Extremidades	Todas las anteriores	No contesta	
Cabeza y cuello	-	-	-	-	-	-
Tronco	6	-	-	2	2	10
Extremidades	-	-	12	-	8	20
Todas las anteriores	-	-	0	-	-	-
No contesta	4	9	12	1	83	109
Totales	10	9	24	3	93	139

Cabe destacar que las extremidades fue la región del cuerpo donde más se observó la mordedura y a su vez la presencia de garrapatas en la ropa o la piel.

Lesiones clínicas secundarias a la mordedura de garrapata

De los 139 encuestados, el 10,7% (15/139) mencionó haber percibido en su cuerpo alguna lesión producida luego de la mordedura de garrapatas: 11 personas presentaron una pápula, 2 presentaron “sarpullido” y 2 una “costra”. A su vez, 3 habían presentado fiebre y cefalea acompañando las lesiones. Solo 3 pacientes acudieron al médico, recibiendo tratamiento uno solo con antibiótico no específico.

Tratamiento a las garrapatas

Se indagó sobre las medidas adoptadas ante la presencia de garrapatas en el cuerpo o la ropa, evaluando el uso de métodos folclóricos. De los encuestados que respondieron esa pregunta, 47 simplemente las retiran con la mano, 23 las retiran con calor, 8 las retiran con pinza, y 3 usan alcohol.

No se evidenció ninguna persona con síntomas al momento de la encuesta, por lo cual no hubo casos sospechosos de infección aguda de rickettsiosis en el desarrollo del estudio.

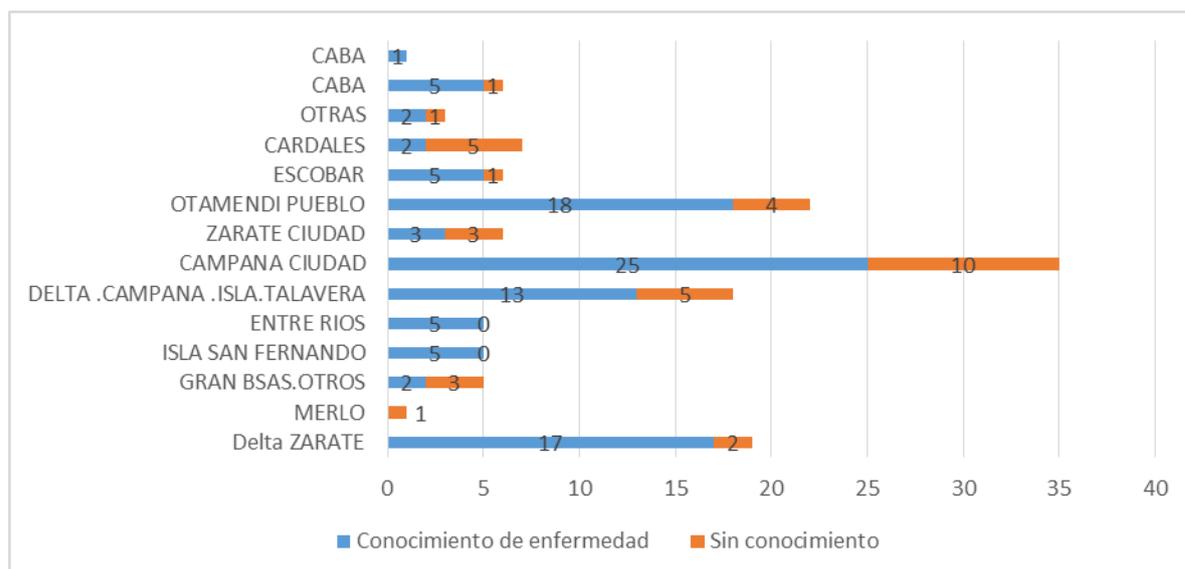
Conocimiento de la Rickettsiosis y la transmisión por garrapatas

Se indagó acerca del conocimiento sobre las garrapatas como transmisores de enfermedad (noción de riesgo) en la población estudiada resultando que el 26% (36/139) está al tanto que las garrapatas ocasionan alguna enfermedad en los humanos; de los cuales 14 eran mujeres y 22 hombres. La población con mayor conocimiento fue reclutada en la escuela agraria con 13/36 (36%) y le siguen en frecuencia el INTA Delta y en la Reserva Natural Otamendi respectivamente con 11/36 (30%). (Tabla 12). La procedencia de la población con conocimiento se detalla en el Gráfico 7.

Tabla 12: Noción de riesgo según puntos geográficos analizados

Conocimiento de la enfermedad	Lugar de la encuesta					Total
	INTA Delta	Isla Botija	Ing. Otamendi	Escuela agraria N°1	R.N. Otamendi	
No	28	11	13	29	22	103
Si	11	0	1	13	11	36
Total	39	11	14	42	33	139

Gráfico 7: Noción de riesgo y procedencia de la población



Con respecto a la ocupación o profesión de la población con conocimiento sobre la transmisión de enfermedades por parte de las garrapatas, el 100% (4/4) de los biólogos, el 40% (4/10) de los guardaparques, el 37,5% (3/8) de los pescadores-isleños, el 23% (3/13) de los docentes, 30,7% (4/13) de los empleados, el 20% (3/15) de los agropecuarios y el 12,5% (1/8) de los brigadistas encuestados respondieron conocer que las garrapatas son trasmisoras de enfermedades.

De la población total, el 8,6% (12/139) tenía conocimiento sobre la enfermedad de la “fiebre manchada”. A su vez 6 tenían conocimiento de *Rickettsia rickettsii*, como agente de la “Fiebre Manchada” (3 guardaparques, 2 biólogos y 1 administrativo de la RNO) y 2 mencionaron a *Rickettsia parkeri* (una docente y un ingeniero agrónomo) como agente causal de FM en la región. Se observó que 4 conocían la enfermedad pero no el agente etiológico.

Estudio de seroprevalencia de rickettsiosis

Se realizó un estudio de seroprevalencia en una muestra de la población encuestada sobre las características epidemiológicas de la Rickettsiosis en el delta del Paraná. De un total de 139 personas mayores de 13 años que participaron de la encuesta se realizó una única extracción de sangre a 29 personas, siendo el 20% del total, previo consentimiento informado para determinar la prevalencia de Ac anti-Rickettsia. Las muestras fueron transportadas y procesadas en el laboratorio del Servicio de Zoonosis del Hospital J.F. Muñiz.

De un total de 28 muestras procesadas, (una muestra sufrió hemólisis), 6 resultaron positivas por la presencia de anticuerpos IgG contra *Rickettsia* spp. con títulos \geq a 64 por técnica de IFI. Se observó una seroprevalencia del 21,4% (6/28) de *Rickettsia* spp.

Los resultados fueron informados a los encuestados correspondientes, brindando las indicaciones pertinentes.

Características epidemiológicas de la población estudiada con serología anti Rickettsia

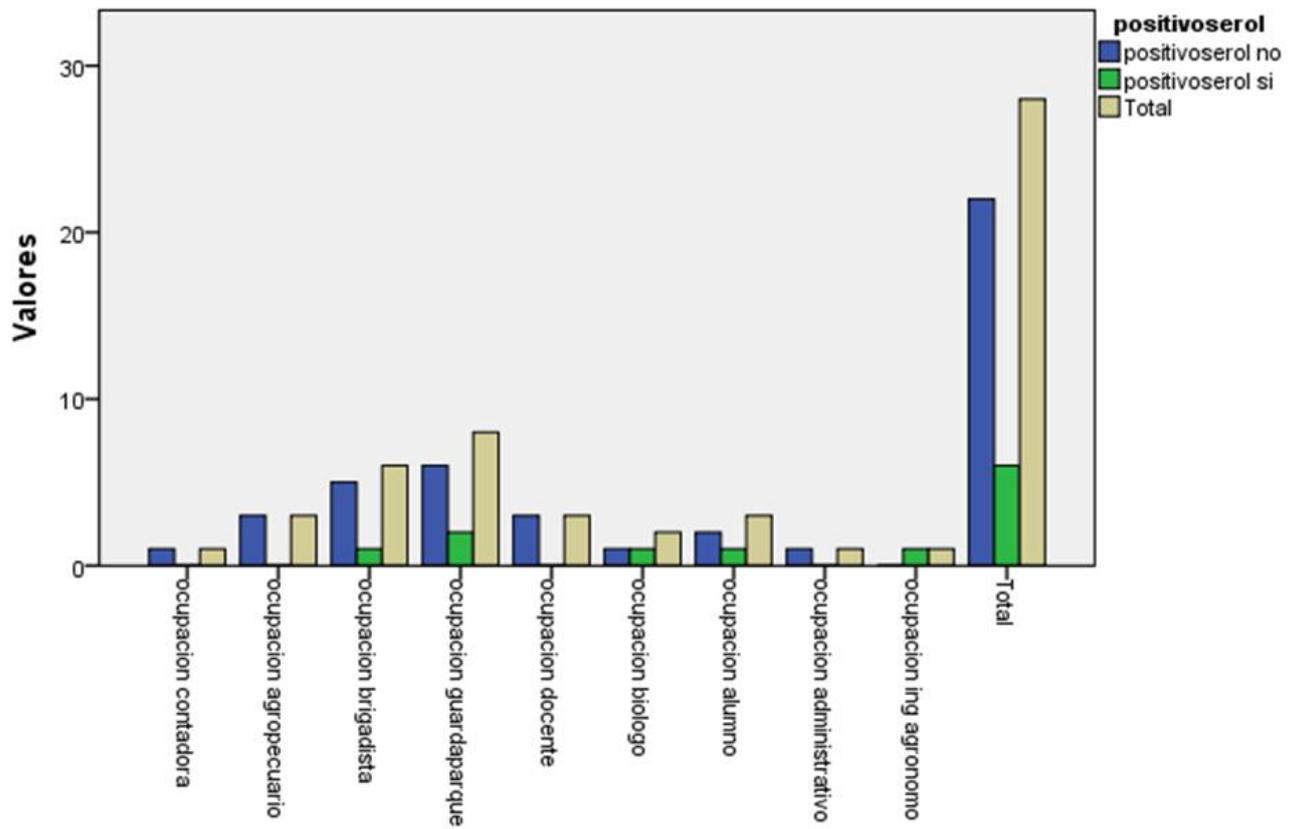
Las características principales de la población humana estudiada (n28), como la edad y género, la ocupación, profesión o tipo de trabajo que realizan en el ámbito de estudio, y el tipo de contacto con garrapatas de la población estudiada con serología anti-Rickettsia se presentan en la Tabla 13 y Gráfico 8:

Tabla 13. Variables epidemiológicas de los encuestados testeados con serología anti Rickettsia

	Serología positiva n 6	Serología negativa n 22	Totales
Género	2 M/4H	10M/12H	
Edad (promedio)	36 (DS \pm 11)	34 (DS \pm 10)	
Historia de mordedura garrapata	3	9	12
Consulta al médico	1	3	4
Detección de garrapatas en piel o ropa	1	18	19
Presencia de garrapatas en domicilio	3	13	16
Detección garrapatas en lugar de trabajo	5	20	25
Vivió en otra provincia antes	4	15	19
Tratamiento a las garrapatas			
1. Aplica calor	1	11	12
2. Retira pinza	1	1	2
3. Otro	4	10	14

Gráfico 8: Seroprevalencia de rickettsiosis según la ocupación de la población estudiada

(n 28)



Análisis de los casos con serología IgG anti -Rickettsia detectable (n 6)

La población encuestada con serología positiva correspondió a: 2 mujeres, (1 menor de 21 años y otra de entre 50 y 59 años); y 4 hombres (3 en el rango de 30 a 39 años y 1 de 40 a 49 años). Estas personas fueron encuestadas en: en la Escuela Agraria N° 1 de Campana (1) y en la Reserva Natural Otamendi (5).

Las personas con serología positiva procedían de: ciudad de Campana (1), Delta de Zárate (1), pueblo de Ingeniero Otamendi (1), Escobar (2) y Cardales (1). Por otra parte, las ocupaciones de las mismas fueron: guardaparque (2), brigadista (1), biólogo (1), ingeniero agrónomo (1). Todos eran trabajadores la Reserva Natural Otamendi. Un solo alumno de la escuela agraria N° 1 de Campana tuvo serología reactiva.

En relación a los factores de riesgo para rickettsiosis y el contacto con garrapatas en la zona, 3 habían detectado la presencia de las mismas en el lugar donde viven, sin especificar si era en el intra-domicilio o patio, y 5 también referían haberlas detectado en su lugar de trabajo. Respecto al tiempo de exposición a dicho contacto, 2 personas referían estar trabajando en la RNO hacía 6 meses o menos, 1 refería 2 años, 1 refería 3 años, y el alumno de la escuela agraria había nacido en el Delta y siempre había vivido allí. Por otra parte, 2 trabajadores de la reserva habían vivido en otra provincia: una mujer guardaparque había vivido en Parque Calilegua, Jujuy y refería en múltiples oportunidades haberse extraído garrapatas del cuerpo en esa provincia, y un brigadista había vivido en el Parque Nacional Lanín, provincia de Neuquén.

Un 50% (3/6) refería haber sido mordido por garrapatas alguna vez; las extremidades (2) y el tronco (1) habían sido los sitios afectados. De estas personas 2 refirieron haber observado una lesión en el sitio de la mordedura: uno refirió una pápula y otro exantema. Un caso también se acompañó de fiebre.

Se indagó sobre la noción de riesgo de enfermedad transmitida por garrapatas, y el 67% refirió conocerlo; mientras que 4 personas tenían conocimiento sobre la enfermedad de la "fiebre manchada": 2 conocían la enfermedad rickettsial por *R. Rickettsii* presente en el norte del país pero ninguno estaba al tanto de *R. parkeri* como agente emergente de la zona del Delta.

Se realizó un sub-análisis de la población encuestada en la Reserva Natural Otamendi (RNO). Se estudiaron 27 de los 30 empleados de la misma. Los hombres fueron el 60%. Respecto al tiempo de trabajo en la reserva, referían una mediana de 9 meses (3 y 180 meses). El tipo de actividad dentro del lugar se describe en el Gráfico 10. El 79% (21/27)

refería contacto con garrapatas, sin embargo 41%(11/27) encuestados referían mordedura previa. De estos, el 54,5% (6/11) presentaron lesiones cutáneas: pápulas en 4 casos y exantema en 2 casos. Un paciente presentó exantema acompañado de fiebre y cefalea, que se autolimitó. Ninguno recibió tratamiento antibiótico ante la falta de sospecha clínica. Desde el punto de vista del conocimiento de las garrapatas como trasmisoras de enfermedad el 37% (10/ 27) refirió tenerla.

Gráfico 10: Ocupación de los encuestados en la Reserva Natural Otamendi.



2. Estudio entomológico en garrapatas

Resultados de capturas y clasificación de garrapatas:

Se incluyeron ejemplares de garrapatas colectadas en la vegetación en su fase de vida libre a través de una muestra por conveniencia en pastizales de la zona del Delta de Río Paraná, municipios de Zárate y Campana. Se determinaron 5 puntos geográficos idénticos a los que se utilizaron para el reclutamiento de la población humana para la encuesta epidemiológica y de sero-prevalencia antes descripta.

Los puntos elegidos fueron:

- Isla Botija
- Pueblo de Ingeniero Otamendi
- Estación Experimental Agropecuaria INTA Delta del Paraná
- Escuela Secundaria de Enseñanza Agraria N° 1, Isla Talavera, Campana
- Reserva Natural Otamendi

Se incluyeron 105 ejemplares de garrapatas de capturas realizadas en el período entre el 1 de septiembre y 31 de diciembre, de los años 2014, 2016 y 2017, mediante 3 técnicas de campo: técnica de bandera, técnica de doble bandera y plato de CO₂ (hielo seco). Se conservaron los ejemplares en alcohol al 70% o freezer a -70°C hasta ser procesadas. El 50% de la muestra se procesó en el Servicio de Zoonosis del Hospital FJ Muñiz, y el resto en la E.E.A INTA Rafaela, con protocolos específicos para la extracción de ADN.

El total de las garrapatas fueron clasificadas ejemplares adultos de la especie *Amblyoma triste* por referentes de ambos laboratorios. El 54% (57/105) fueron hembras, mientras que el 46% (48/105) fueron machos. Se confeccionaron pools para realizar la extracción del ADN por PCR para identificación de *Rickettsia* spp. en general y *Rickettsia parkeri* en particular.

De las colectas realizadas en el período 2014 y 2016 se obtuvieron 55 garrapatas que se estudiaron en el laboratorio del Hospital JF Muñiz (Captura N°1) y en el año 2017 se obtuvieron 50 ejemplares que se analizaron en la E.E.A INTA Rafaela. (Captura N° 2).

Captura N°1: (2014-2016)

Del total de 55 ejemplares recolectados en la Captura 1, se obtuvieron 31 hembras y 24 machos de ejemplares adultos de *Amblyomma triste*, capturados en el INTA Delta y en la Reserva Natura Otamendi.

Se confeccionaron 5 pooles para la extracción de ADN. El ADN de todos los pooles fueron extraídos con el kit de extracción Qiamp Mini DNA kit (Qiagen, Alemania). El ADN extraído fue testeado por PCR usando los primers que amplifican 401 pb de un fragmento del gen de la enzima citrato sintasa (gltA) de todas las *Rickettsia* sp.: CS-78: GCAAGTATCGGTGAGGATGTAAT ; CS-323: GCTTCCTTAAAATTCAATAAATCAGGAT. La PCR y el protocolo de ciclado fue realizado según Labruna et al., 2004 como ya se citó. Los amplicones fueron analizados en geles de agarosa al 1,5%.

Se presentan 5 pooles con la siguiente conformación:

- **pool 1:** 1 hembra A. triste (Inta Delta, Campana).
- **pool 2:** 4 hembras/2 machos A. triste (INTA Delta, Campana).
- **pool 3:** 12 hembras/1 macho A. triste (Reserva Otamendi).
- **pool 4:** 2 hembras/3 machos A. triste (Reserva Otamendi).
- **pool 5:** 12 hembras/18 machos A. triste (INTA Delta).

En el 100% de las muestras no se detectó presencia de *Rickettsia* spp. por PCR.

Captura N°2: (2017)

El total de 50 ejemplares adultos de *Amblyomma triste* (26 hembras y 24 machos) corresponden a capturas realizadas en la Reserva Natural Otamendi (15) y en otro muestreo en Pueblo de Otamendi y la E.E.A INTA Delta (35). Al total de las garrapatas colectadas se le realizó detección molecular de *Rickettsia* spp. a través de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La extracción de ADN de las garrapatas se llevó a cabo mediante la digestión proteolítica con la enzima proteinasa K, colocando cada espécimen en una solución. La purificación del ADN se realizó con fenol cloroformo-álcool isoamílico. La presencia de rickettsias del grupo de las fiebres manchada fue determinada con una PCR que amplifica un segmento del gen *ompA* con los cebadores Rr190.70p y Rr190.602n.

En el análisis de las 50 garrapatas colectadas el 14% (7) resultaron positivas en la PCR. Las secuencias de *ompA* presentaron un rango de similitud del 99%-100% con una de las secuencias de *R. parkeri* depositada en el genbank.

Del total de 105 ejemplares colectados y procesados, se detectó la presencia de *R. parkeri* en el 6,6% (7) de las garrapatas. Las características de la muestra se detallan en la Tabla 14.

Tabla 14: Prevalencia de infección por *Rickettsia parkeri* en garrapatas colectadas en el delta del Paraná (n105)

Resultados PCR Rickettsia	Año	Sitio	Macho	Hembra	Estadio	Especie	Total
<i>R.parkeri</i> : 0%	2014	INTA Delta	20	17	Adultos	<i>A. triste</i>	37
	2016	R. Otamendi	4	14	Adultos	<i>A. triste</i>	18
<i>R.parkeri</i> : 7/50(14%)	2017	INTA Delta	18	17	Adultos	<i>A. triste</i>	35
		R. Otamendi	6	9	Adultos	<i>A. triste</i>	15

Acciones derivadas: a partir de la realización de este proyecto, y gracias al contacto estrecho con pobladores de la zona del delta del río Paraná, profesionales ingenieros agrónomos, biólogos, guardaparques y otros trabajadores expuestos al riesgo de padecer rickettsiosis se planteó la enfermedad como problemática en la región.

Se tendieron lazos colaborativos entre organizaciones no gubernamentales (ADESAR), instituciones educativas (Universidad Abierta Interamericana, de Rosario y la Escuela Agraria N°1) e instituciones públicas como las estaciones experimentales INTA Rafaela y Delta del Paraná, Dirección de Parques Nacionales, Secretaría de Salud Pública de Zárate y Hospital JF Muñiz de CABA, para la visibilidad de la enfermedad, facilitando las herramientas técnicas y recursos en el estudio de los casos sospechosos, la derivación oportuna de los pacientes y las muestras clínicas a los centros de referencia nacionales; ofreciendo capacitación y asesoramiento continuo para que referentes locales repliquen la estrategia.

Se elevó el informe de los resultados de la investigación a la Dirección de Parques Nacionales, con el objetivo de alertar e instruir a los trabajadores de la Reserva Natural Otamendi sobre los riesgos y medidas preventivas para el personal, turistas e investigadores que visitan el lugar.

DISCUSIÓN

La Rickettsiosis es una enfermedad producida por *Rickettsia* spp. de distribución mundial, con carácter endémico y emergente en el Cono Sur de América. Entre 2007 y 2011, se notificaron los primeros casos de “Fiebre Manchada” (FM) por *R. parkeri* en Argentina, y ocurrieron en el delta del Río Paraná. El vector y reservorio en este escenario son garrapatas de la especie *Amblyomma triste*. La verdadera incidencia de la enfermedad, y la población expuesta es incierta, por lo cual se planteó una encuesta epidemiológica para estudiar las características epidemiológicas y la sero-prevalencia de anticuerpos anti *Rickettsia* spp. en la población del delta del Paraná, en los municipios de Campana y Zárate, y por otro lado documentar la prevalencia de *R. parkeri* en garrapatas colectadas en la misma región.

Entre 1 de septiembre al 31 de diciembre del período 2013 al 2017 se llevó a cabo una encuesta sobre Rickettsiosis en sucesivas visitas al delta en la que participaron 139 personas mayores de 13 años. Se eligieron cinco puntos geográficos específicos de estudio debido a la accesibilidad, y a que estratégicamente concentran gran cantidad de personas, entre pobladores y trabajadores o alumnos, como son la Estación Experimental Agropecuaria del INTA Delta, la Escuela Secundaria de Enseñanza Agraria N°1, la Reserva Natural Otamendi, la localidad de Ingeniero Otamendi e Isla Botija. Las localidades en donde vivía la mayoría de la población encuestada fueron: la ciudad de Campana, Islas de Campana y Zárate e Ingeniero Otamendi. Por otro lado, parte de la población encuestada procedía de localidades de Escobar, Los Cardales, CABA y el AMBA.

Los resultados de este estudio con respecto a las características epidemiológicas de las personas encuestadas demuestran que la población en relación al ambiente fitogeográfico del Delta está caracterizada por hombres y mujeres jóvenes que viven, estudian y trabajan en zonas insulares y ribereñas, urbanas y rurales con diferentes tipos de trabajos que implican un contacto directo con la naturaleza, como la explotación agropecuaria y forestal, la pesca, la docencia en entornos rurales, y particularmente el contacto con fauna silvestre en la Reserva Natural Otamendi y en la E.E.A INTA Delta.

Desde el punto de vista del riesgo epidemiológico de rickettsiosis por el contacto con garrapatas duras, alrededor del 30% de la población total había visto garrapatas en sus hogares o lugares de trabajo. Si se analiza específicamente, en la E.E.A. INTA y en la reserva natural este porcentaje asciende al 70%. Respecto al antecedente del contacto directo (en la ropa o la piel) con y sin mordedura, este oscila entre el 30% y 50% de la

población encuestada, afectando especialmente las extremidades del cuerpo. La mayor parte de la población refería observar importante actividad del vector en los meses de septiembre a diciembre de todos los años, tal como lo habían reportado otros autores, respecto a *Amblyomma triste*. En Uruguay, estudios similares mostraron los mismos hallazgos. Recientemente se publicó una serie de 18 casos de FM por *R. parkeri* atendidos desde 2007 al 2017, en un hospital de referencia de Argentina, que muestra diferencias epidemiológicas entre los casos según eran transmitidos por *A. triste*, en torno a la cuenca del Río Paraná, en áreas de humedales, con mayor afectación en meses de verano, y relacionado con escenarios silvestres a diferencia de los casos transmitidos por *A. tigrinum*, cuya distribución es plástica a lo largo de todos los dominios fitogeográficos, con mayor afectación en meses de otoño, invierno y primavera, con exposición al vector en ámbitos peridomiciliarios. Los resultados del presente trabajo plantean en el escenario del Delta una importante exposición al vector por parte de la población, que conlleva un alto riesgo de infección, tanto en sus hogares como en el ámbito laboral.(39)(34)

Desde el punto de vista de la noción de riesgo, un 26% tenía conocimiento de las garrapatas como vectores de enfermedades en general y pocos sobre la “Fiebre Manchada” (FM), como entidad (8,6%). Respecto al conocimiento de la enfermedad específica de la FM por *R. parkeri* emergente en la zona, solo 2 personas referían conocerla. Cabe destacar que ambas habían colaborado años anteriores en charlas ofrecidas a la comunidad, por el mismo equipo de investigadores sobre el tema.

Respecto al conocimiento de la enfermedad en la población, a partir de estos resultados se considera que la FM por *R. parkeri* es una enfermedad poco conocida en la zona en donde ha emergido, y la población con riesgo de enfermar y el sistema de salud local debiera ser informada y alertada sobre las formas de prevención, y manejo de casos sospechosos de fiebre manchada, porque además la presentación clínica es similar a otras enfermedades endémicas y plantea un desafío diagnóstico.

Se remarca en este escenario epidemiológico, la importante exposición al vector que tiene la población estudiada, significando un potencial riesgo de enfermar de rickettsiosis, no solo en las personas que viven, si no en las que trabajan o se movilizan a estas áreas con la posibilidad de ampliar el ámbito de transmisión a otras regiones, debido a que esta zona se caracteriza por el flujo de personas de otros lugares gracias a una importante actividad agropecuaria y forestal, turística, y al crecimiento urbanístico. Esto sumado a los avances del Río Paraná y modificaciones en su lecho, que implica posibles cambios en la eco-epidemiología de la rickettsiosis en un futuro.

Recientemente se publicó el cuarto caso de FM por *R. parkeri* cepa “mata atlántica” en el estado de San Pablo, Brasil, tras la mordedura de *Amblyomma ovale*, que presentó un cuadro leve de cefalea, artralgias, fiebre y escara de inoculación. Si bien ya se había

reportado la circulación hacía 10 años en garrapatas, estos hallazgos en casos humanos muestran el carácter emergente de esta cepa en el sur de Brasil. Además esto condujo a nuevos estudios epidemiológicos en Argentina, en la provincia de Misiones, donde la ecología es similar a la mata atlántica brasilera, y se encontró circulación de *R. parkeri* cepa “mata atlántica” en *Amblyomma ovale*, relacionado al ganado y animales silvestres lo cual implica una nueva región con posibilidad de afectación humana. (40)(41)

Con el objetivo de estudiar la sero-prevalencia de rickettsiosis en el área descrita del Delta se tomaron muestras de sangre a 28 personas encuestadas y se estudió la presencia de IgG anti-*Rickettsia* por técnicas de Inmunofluorescencia indirecta, que mostraron un 21,5% (6) de positividad. La mitad de los encuestados (3/6) con serología positiva refería el antecedente de mordedura de garrapatas, 2 refirieron haber observado una lesión en piel en el sitio de la mordedura: uno describió una pápula y otro “sarpullido”. Uno de estos casos también se acompañó de fiebre, sin embargo ninguno acudió al médico es ese momento. De los afectados la mayoría (5/6) trabajaba en la Reserva Natural Otamendi.

El método diagnóstico de IFI utilizado presenta antígenos de *R. Rickettsii* y *R. tiphii*, como ya se describió, y pueden presentarse reacciones cruzadas entre las diferentes especies de rickettsias. Por ese motivo, se indagó sobre el antecedente de haber vivido antes en zonas de transmisión conocida de rickettsiosis en Argentina, Brasil y Uruguay, y de los 6 casos con serología positiva, solo uno (mujer guardaparque) refería haber vivido en el Parque Nacional Calilegua, zona endémica para *R. rickettsii*. Por lo cual los resultados del resto de los casos podrían corresponder a la seroprevalencia de rickettsiosis del ámbito estudiado en el Delta del Paraná.

Estudios de sero-prevalencia de rickettsiosis del GFM, se reportaron en Panamá, con una sero-prevalencia para *Rickettsia* spp. del 34%, en algunas regiones de las provincias de Tortí, Coclé y ciudad de Panamá. Se reportó además en Argentina 4% en Jujuy, en un estudio ya citado (Ripoll. et.al), en México (Yucatán) 5%, en San Pablo 5,2% y en Colombia (brote en Cundinamarca) un 40%. (23)(17)

En Perú, en el departamento de Ancash, se llevó a cabo un estudio en población humana en 2005 donde se procesaron 354 muestras de suero, procedentes del distrito de Caraz detectándose un 35% de positividad de IgG anti *Rickettsia* spp. por IFI. (42)

No existen antecedentes de estudios de sero-prevalencia en la región del Delta, por lo cual este trabajo aporta conocimientos al respecto. Siendo que la única rickettsia reportada en esa zona fue *R. parkeri*, y teniendo en cuenta las reacciones cruzadas observadas en los métodos serológicos ya descritos se podría inferir que la seroprevalencia en la muestra estudiada se podría corresponder a esta especie de rickettsia.

Desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas compatibles con rickettsiosis luego de la mordedura de garrapatas referidas en las encuestas, si bien no fueron lesiones

constatadas por profesionales médicos, se observaron con escasa frecuencia, incluso en personas con serología reactiva. Como ya se ha expuesto la virulencia de este agente fue reconocida recientemente, y el espectro clínico incluye fiebre, exantema y cefalea, con una escara de inoculación en el sitio de la mordedura, como signo característico pero no exclusivo de *R parkeri*, y su evolución favorable y autolimitada plantea la posibilidad de casos de fiebre manchada que puedan pasar desapercibidos por la población.

Es preciso incluir a la Rickettsiosis en el diagnóstico diferencial de otras patologías infecciosas endémicas de la región como dengue, fiebre hemorrágica argentina, leptospirosis y hantavirus; y alertar al sistema de salud para aumentar la sospecha clínica y poder realizar la derivación correspondiente de muestras o pacientes a los centros de referencia de la región (Hospital FJ Muñoz, CABA, e Institutos de ANLIS: Instituto Nacional de Microbiología Dr Malbrán, de CABA e Instituto de Enfermedades Virales Julio Maiztegui de Pergamino).

Respecto al estudio entomológico en garrapatas que se realizó en el mismo ámbito y período de estudio, se reporta circulación de *R. parkeri* en el 6,6% (7/105) de ejemplares adultos de la especie *Amblyomma triste*. Estos hallazgos aportan evidencia a los estudios previos realizados en la misma zona. Nava et al. describió tasas de prevalencia del 5,8% de las 69 garrapatas de la especie *A. triste* capturadas en Reserva Natural Otamendi y 8,4% de las 154 garrapatas en la E.E.A Delta, Campana en 2008. Sin embargo, estudios eco-epidemiológicos más completos serán necesarios para ampliar el conocimiento sobre el comportamiento de *R. parkeri* en la región. (31)

CONCLUSIONES

- Los hallazgos del presente trabajo sobre las características epidemiológicas de la Rickettsiosis en el delta del río Paraná, muestran que la población expuesta al vector, son personas jóvenes, que viven, estudian o trabajan en ámbitos silvestres, relacionados principalmente con la actividad agropecuaria y forestal.
- Un importante porcentaje de la población tenía antecedentes de exposición directa al vector.
- La mayoría de la población encuestada presentaba un escaso conocimiento sobre la enfermedad de la “Fiebre Manchada”.
- La seroprevalencia de anticuerpos IgG anti *Rickettsia* spp. en la población estudiada fue del 21,5%.
- De las garrapatas capturadas, la totalidad correspondió a ejemplares adultos de la especie *Amblyomma triste* y la tasa de prevalencia de *R. parkeri* fue del 6,6%.
- La rickettsiosis por *R. parkeri* es una enfermedad emergente y olvidada en el Delta del Río Paraná, con posibilidad de expandirse en los próximos años gracias a la creciente actividad agropecuaria, forestal, turística, y al crecimiento urbanístico.

Recomendaciones finales

Es menester promover un trabajo interdisciplinario entre las sociedades científicas, el sistema de salud y educativo local junto a los referentes nacionales con gran conocimiento de Rickettsiosis a fin de visibilizar el problema y educar sobre la enfermedad.

Considerar la complejidad del escenario eco epidemiológico de esta enfermedad que explica su carácter emergente, con posibilidad de introducción u ocurrencia de nuevos casos, por la expansión del vector, la migración de personas además del cambio en los ecosistemas.

Alertar y sensibilizar el sistema de salud a nivel nacional sobre la enfermedad plantea un desafío de salud pública, para lograr una sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento oportuno.

Por último, la educación a la población sobre las medidas preventivas e identificación del vector contribuiría además a disminuir la prevalencia de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seijo A, Picollo M, Nicholson W, Paddock C. Fiebre manchada por rickettsias en el Delta del Parana. Una enfermedad emergente. *Medicina (B Aires)*. 2007;67(6 II):723–6.
2. Romer Y, Nava S, Govedic F, Cicuttin G, Denison AM, Singleton J, et al. *Rickettsia parkeri* Rickettsiosis in Different Ecological Regions of Argentina and its association with *Amblyomma tigrinum* as a potential vector. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(6):1156–60.
3. Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, Zaki SR, Goldsmith CS, Goddard J, et al. *Rickettsia parkeri*: A newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis*. 2004;38(6):805–11.
4. Kandus P, Quintana RD, Bó RF. Patrones de Paisaje y Biodiversidad del Bajo Delta del Río Paraná. *Mapa de Ambientes*. 2006. 46p.
5. Nacionales P. Plan de Gestión Reserva Natural Otamendi Administración de Parques Nacionales. 2016;
6. Regnery RL, Spruill CL, Plikaytis BD. Genotypic Identification of Rickettsiae and Estimation of Intraspecies Sequence. *J Bacteriol* [Internet]. 1991;173(5):1576–89. Available from: <https://jbs.asm.org/content/jb/173/5/1576.full.pdf>
7. Labruna MB, Whitworth T, Horta MC, Bouyer DH, McBride JW, Pinter A, et al. *Rickettsia* Species Infecting *Amblyomma cooperi* Ticks from an Area in the State of São Paulo, Brazil, Where Brazilian Spotted Fever Is Endemic. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):90–8.
8. Quintero Vélez JC, Hidalgo M, Rodas González JD. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Univ Sci*. 2012;17(1):82.
9. Labruna MB, Salim Mattar V, Nava S, Bermudez S, Venzal JM, Dolz G, et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ Cordoba*. 2011;16(2):2435–57.
10. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: The current state of knowledge. *Clin Infect Dis*. 2007;45(SUPPL. 1):39–44.
11. Cragun WC, Bartlett BL, Ellis MW, Hoover AZ, Tying SK, Mendoza N, et al. The expanding spectrum of eschar-associated rickettsioses in the United States. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):641–8.

12. Uchiyama T. Tropism and pathogenicity of rickettsiae. *Front Microbiol.* 2012;3(JUN):1–11.
13. Weck B, Dall'Agnol B, Souza U, Webster A, Stenzel B, Klafke G, et al. *Rickettsia parkeri* in *Amblyomma dubitatum* ticks in a spotted fever focus from the Brazilian Pampa. *Acta Trop* [Internet]. 2017;171(February):182–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.03.028>
14. Polanco D, Rios L. Aspectos biológicos y ecológicos de las garrapatas duras. *Corpoica Cienc y Tecnol Agropecu.* 2016;17(1):81–95.
15. Rawat JS, Joshi SC. Himalayan streams: their capacity and environmental degradation. *Himal Res Dev.* 1983;2(1):47–51.
16. Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(3):163–72.
17. Ripoll CM, Remondegui CE, Ordonez G, Arazamendi R, Fusaro H, Hyman MJ, et al. Evidence of rickettsial spotted fever and ehrlichial infections in a subtropical territory of Jujuy, Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(2):350–4.
18. Oteo JA, Nava S, de Sousa R, Mattar S, Venzal JM, Abarca K, et al. Guías latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(1):54–65.
19. Sánchez AP, Verduguez MH, Caucota C, Ortega M, Borgatta M, Fuente RAL de la. INFECCIÓN POR RICKETTSIAS EN EL NOROESTE DE ARGENTINA.pdf. 2018;71–6.
20. Huerta JDL, Barragán RC. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría.* 2008;21.22(85):4–9.
21. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):719–56.
22. Abarca K, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Jiang J, Farris CM, Richards AL, et al. Molecular description of a novel orientia species causing scrub Typhus in Chile. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2148–56.
23. Bermúdez SE, Lyons CR, García GG, Zaldívar YL, Gabster A, Arteaga GB. Serologic evidence of human rickettsia infection found in three locations in Panamá. *Biomedica.* 2013;33(SUPPL.1):31–7.
24. Guglielmone, A.A., Nava, S. Las garrapatas argentinas del género *Amblyomma* (ACARI: IXODIDAE): distribución y hospedadores. *RIA. Revista de Investigaciones Agropecuarias* [en línea]. 2006, 35(3), 133-153[fecha de Consulta 13 de Mayo de 2021]. ISSN: 0325-8718. Disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86435310>

25. Seijo A, Giamperetti S, Ortiz Mayor SM, González MB, Ortega ES, González RC. Fiebre manchada grave por *Rickettsia rickettsii* en turista en el noroeste Argentino. *Med*. 2016;76(5):317–20.
26. Romer Y, Seijo AC, Crudo F, Nicholson WL, Varela-Stokes A, Ryan Lash R, et al. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(7):1169–73.
27. Villalba Apestegui P, Nava S, Brignone J, Sen C, Esposto A, Angeletti V. Caso autóctono de fiebre manchada por *Rickettsia parkeri* en Ensenada, Buenos Aires [Autochthonous case of spotted fever caused by *Rickettsia parkeri* in Ensenada, Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 2018; 78(3):203-206.
28. Arra G. Sospecha De Fiebre Manchada En La Provincia De Mendoza Serological Evidence of Rickettsiosis in Patients With Suspected Spotted Fever in the Province of Mendoza. 2018;1.
29. Inés R, Guillemi E, Escalada V, Govedic F, Luis J, Farber M, et al. De Dos Casos Clínicos. 2019;51(4):1–6.
30. Silva-Ramos CR, Hidalgo M, Faccini-Martínez ÁA. Clinical, epidemiological, and laboratory features of *Rickettsia parkeri* rickettsiosis: A systematic review. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021 Jul;12(4):101734.
31. Nava S, Elshenawy Y, Eremeeva ME, Sumner JW, Mastropaolo M, Paddock CD. *Rickettsia parkeri* in Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(12):1894–7.
32. Saracho Bottero MN, Tarragona EL, Nava S. Spotted fever group rickettsiae in *Amblyomma* ticks likely to infest humans in rural areas from northwestern Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(6):391–5.
33. Faccini-Martínez ÁA, Félix ML, Armua-Fernandez MT, Venzal JM. An autochthonous confirmed case of *Rickettsia parkeri* rickettsiosis in Uruguay. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2018;9(3):718–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.015>
34. Venzal JM, Portillo A, Estrada-Peña A, Castro O, Cabrera PA, Oteo JA. *Rickettsia parkeri* in *Amblyomma triste* from Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1493–5.
35. Szabó MPJ, Pinter A, Labruna MB. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;4(JUL):1–9.
36. de Sousa KCM, Herrera HM, Rocha FL, Costa FB, Martins TF, Labruna MB, et al. *Rickettsia* spp. among wild mammals and their respective ectoparasites in Pantanal wetland, Brazil. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2018;9(1):10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.10.015>
37. Labruna MB. Ecology of rickettsia in South America. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1166:156–66.
38. Guía de diagnóstico y tratamiento de la Fiebre Manchada por *Rickettsia parkeri*. INEI-

- ANLIS Carlos G. Malbran, 2016.
39. Romer Y, Borrás P, Govedic F, Nava S, Carranza JI, Santini S, et al. Clinical and epidemiological comparison of *Rickettsia parkeri* rickettsiosis, related to *Amblyomma triste* and *Amblyomma tigrinum*, in Argentina. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2020;11(4):101436. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101436>
 40. Da Paixão Sevá A, Martins TF, Muñoz-Leal S, Rodrigues AC, Pinter A, Luz HR, et al. A human case of spotted fever caused by *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest and its association to the tick *Amblyomma ovale*. *Parasites and Vectors*. 2019;12(1).
 41. Lamattina D, Tarragona EL, Nava S. Molecular detection of the human pathogen *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest in *Amblyomma ovale* ticks in Argentina. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018 Jul 1;9(5):1261–3.
 42. Elizabeth B, Ramírez A. Seroprevalencia de rickettsiosis en humanos y reservorios e identificación de vectores asociados en el distrito de caraz, ancash. *SERIE INFORMES TÉCNICOS N°44*, MINSAL, Perú, 2005.

ANEXO I.

Consentimiento informado

En todas las visitas domiciliarias se procederá a informar sobre las características y alcances de la investigación. Se les ofrecerá a participar previa lectura y firma del consentimiento informado para tal fin.

Todas las personas que en la visita domiciliaria se presenten con algún signo o síntoma de patología activa serán referenciadas en forma inmediata para su atención en el efector público de salud más cercano.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el día de la fecha se lo está invitando a participar de este estudio que tiene como objetivo conocer la prevalencia de la infección por *Rickettsia* spp. en personas adultas que habitan o trabajan en la zona del delta del Rio Paraná en los partidos de Zárate y Campana. Esto se debe a que se han registrado algunos casos de infección producidas por una nueva especie de bacterias del grupo *Rickettsia* spp., llamada *Rickettsia parkeri* transmitida por la mordedura de una especie de garrapatas de la zona. Esta infección puede ocasionar fiebre, dolor de cabeza y manchas en la piel de diferentes tipos. Requiere tratamiento antibiótico oportuno.

El trabajo requiere de una entrevista abierta clínico-epidemiológica y un análisis de sangre que será realizado en cada salida de campo, siguiendo pautas de bioseguridad internacionales. Las muestras extraídas serán analizadas en el Hospital F J Muñiz, CABA para la detección de anticuerpos anti *Rickettsia* spp.

En general, este estudio es importante para conocer el comportamiento de una enfermedad nueva ya que no se cuenta con datos publicados, y es fundamental para el equipo de salud conocerla para poder diagnosticarla y tratarla tempranamente como así también poder realizar acciones de prevención en la población general.

Este estudio no implica ningún tipo de intervención terapéutica.

Los resultados de este estudio no tendrán ningún beneficio directo. Sin embargo podría beneficiarse si se llega a detectar una prevalencia elevada de anticuerpos en la

población durante el estudio. Los riesgos por participar se limitan a las escasas complicaciones que podrían surgir de la extracción de sangre (dolor, hematoma, infección superficial). Si alguna persona presentara cuadro de enfermedad aguda, durante el reclutamiento, el investigador se asegurará de la atención de éste en algún efector de salud local.

Sus datos serán guardados confidencialmente y no serán revelados por ningún motivo. Su identidad será preservada y su nombre no figurará en los informes del estudio.

Una copia de este formulario le será entregada una vez que sea firmado. Mediante la firma del mismo Usted acepta que lo ha leído, comprendido, que se han respondido sus preguntas, y que lo firma libre y voluntariamente.

Usted puede contactar al investigador principal al número: _____ y/o cotutor--
-----.

PÁGINA DE FIRMAS

Firmando abajo Usted da Consentimiento para participar en el estudio descripto

Nombre del paciente	Firma del paciente	DNI	Fecha
Nombre del representante legal (si correspondiera)	Firma del representante legal (si correspondiera)	DNI	Fecha
Nombre del testigo independiente	Firma del testigo independiente	DNI	Fecha

Nombre del investigador	Firma del investigador	DNI	Fecha

ANEXO II

Foto B: de ejemplar de *Amblyomma triste* colectado en el Delta del Paraná



Foto C y D: Ámbito de estudio. Reserva Natural Otamendi, Campana, Buenos Aires



Foto E: Balsa pública utilizada para acceder al INTA Delta, la Isla Talavera, Campana

