



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***“INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
FIEBRE MANCHADA POR R. RICKETTSII EN EL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA DE ENERO 2004 A DICIEMBRE 2012 ”***

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD**

**DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DR. CARLOS ULISES ARAIZA MARTINEZ**

**HERMOSILLO, SONORA**

**JULIO DEL 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

***"INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIEBRE MANCHADA POR R. RICKETTSII EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA DE ENERO 2004 A DICIEMBRE 2012"***

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD

DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

**DR. CARLOS ULISES ARAIZA MARTINEZ**

**DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS**  
DIRECTOR GENERAL H.I.E.S

**DRA. ELBA VAZQUEZ PIZAÑA**  
DIRECTOR DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA DE  
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HIES

**DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ**  
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE  
PEDIATRÍA

**DR. ROBERTO DORAME CASTILLO**  
DIRECTOR DE TESIS

**HERMOSILLO, SONORA**

**JULIO DEL 2013**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por alentarme siempre a seguir mis sueños y darme su amor de forma incondicional. Son mi más grande ejemplo de vida y cada meta alcanzada es reflejo de su esfuerzo y dedicación.

A mis profesores por su dedicación en nuestra formación académica y por impulsar nuestras capacidades para ser mejores cada día y velar siempre por el bienestar de nuestros pacientes.

A mí prometida Gabriela que me ha dado su apoyo incondicional, ha sido fuente de motivación, en los momentos difíciles a demostrado lo mejor de sí y es parte fundamental en este logro.

---

## INDICE

---

INTRODUCCION.....	1
RESUMEN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
MARCO TEORICO.....	9
OBJETIVOS.....	15
JUSTIFICACION.....	16
MATERIALES Y METODOS.....	17
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	24
CONCLUSION.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28

## INTRODUCCION

La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es una enfermedad infecciosa aguda, potencialmente mortal, causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii* y en México es transmitida al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* (Martínez-Medina, 2007). El género *Rickettsiae*, de la familia *Rickettsiaceae*, está constituido por diferentes especies pequeñas, pleomórficas que pueden aparecer como cocos, bacilos o cocobacilos gramnegativos e incluyen además de *Rickettsias*, *Coxiella*, *Anaplasma Ehrlichia* y *Bartonella* (Nelson, 2004). Tras un periodo de incubación de 2 a 14 días (mediana de 7) la FMRR en los niños se presenta con síntomas poco específicos como: Cefalea, fiebre, anorexia, mialgias e irritabilidad; adicionalmente, pueden coexistir síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y dolor abdominal. Típicamente entre el 2° y 4° día se agrega un exantema generalizado máculo eritematoso, que de modo característico puede involucrar palmas y plantas. Tras varios días, pueden presentarse petequias e incluso puede desarrollarse una púrpura palpable (Razaq, 2005; Graham, 2011). Habitualmente, las manifestaciones clínicas y complicaciones de la FMRR son secundarias a la inoculación de la bacteria y su desarrollo dentro de las células del epitelio vascular, lo que produce lesiones del endotelio vascular (Dantas-Torres, 2007; Chen, 2008). Las complicaciones de la vasculitis producida por *R. rickettsii* pueden incluir distress respiratorio, coma e insuficiencia renal aguda (IRA), esta última condición ha sido asociada a una mayor letalidad del padecimiento (Bradford, 1979; Conlon, 1996).

La IRA en pacientes con FMRR se ha relacionado de forma independiente con factores tales como la edad de los pacientes, la trombocitopenia y los niveles elevados de creatinina sérica (Conlon, 1996). Lo que no ha sido documentado es si existen características peculiares de la IRA en niños y adolescentes con FMRR y cuáles factores se asocian con la mortalidad por IRA en esos pacientes. Por lo tanto, el presente estudio caracterizará el comportamiento clínico de los niños con FMRR que desarrollaron IRA y examino los potenciales factores asociados a la falla renal aguda, en una muestra de pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

## **RESUMEN**

**Introducción:** La insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes con Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) se relaciona con mayor letalidad. Lo que no ha sido documentado es si existen características peculiares de la IRA en pacientes pediátricos y cuáles factores se asocian con la mortalidad.

**Objetivo:** Describir el perfil clínico y de laboratorio, así como los factores asociados a la mortalidad por IRA, en pacientes con FMRR atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2004-2012.

**Métodos:** Estudio transversal que explora el perfil clínico y laboratorial de la IRA en pacientes pediátricos con FMRR en el Hospital Infantil del Estado de Sonora entre 1° de Enero de 2004 y 31 de Diciembre de 2012.

**Resultados:** 81 pacientes con FMRR fueron estudiados, se presenta una prevalencia de IRA del 28.4%. La mortalidad de los pacientes con IRA fue del 82.6%. Las características clínicas descritas fueron: Hipotensión, Oliguria y Edema de miembros inferiores. El perfil de laboratorio marco elevación de creatinina >2 desviaciones estándar para la edad así como niveles de urea y nitrógeno ureico mayor a 2 veces su valor normal. Otras alteraciones encontradas fueron: elevación de sodio sérico por arriba de 135mEq así como elevación de potasio sérico por arriba de 5mEq.

**Conclusión:** El reconocimiento oportuno de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con FMRR que desarrollan IRA permitirá implementar medidas terapéuticas tempranas que ayuden a disminuir la mortalidad tan elevada producida por esta complicación.

**Palabras clave:** Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*, Insuficiencia Renal Aguda

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es un problema emergente de salud pública y de relevancia médica en el estado de Sonora por la letalidad y complicaciones asociadas a su ocurrencia. En Sonora, desde el año 2003 se registran unos 100 casos confirmados anualmente y se ha observado una tendencia creciente que afecta particularmente a niños y adolescentes. (Álvarez 2013

La FMRR es la más letal del grupo de las Fiebres Manchadas, y aunque puede afectar a personas de cualquier edad, dos de cada tres casos ocurren en menores de 15 años de edad (Razzaq, 2005), con la incidencia más elevada en los niños de entre 5 y 9 años (Treadwell, 2000). Estos niños tienen una incidencia de resultados fatales que oscila entre 2.6 y 3.0% (Openshaw, 2010). No obstante esto, en Sonora reportes previos han documentó una letalidad que oscila entre 22% (Martínez-Medina, 2007) y 30% en población pediátrica atendida en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) (Álvarez 2013) mientras en la población general se estima que es de aproximadamente 8.0-9.0% (Servicios de Salud de Sonora, 2011).

La mortalidad por FMRR ha sido atribuida casi totalmente al retraso diagnóstico y de tratamiento (Kirkland, 1995; Buckingham, 2007), pues por cada día de retraso en el inicio de doxiciclina la probabilidad de muerte se incrementa 20% (Lee, 2008) y se reconoce que el medicamento no se prescribe con la frecuencia que se requiere (Purvis, 2000; O'Reilly, 2002; Masters, 2003).

Se sabe que *R. rickettsii* se localiza y multiplica en células endoteliales de pequeño y mediano calibre produciendo vasculitis, que es la base para las manifestaciones clínicas y anormalidades de laboratorio asociadas a esta enfermedad (Chen, 2008). La FMRR tiene un amplio abanico de manifestaciones sistémicas, cardiacas, gastrointestinales, pulmonares, hepáticas, neurológicas, oculares y renales (Dantas-Torres, 2007), que se expresan con diversa severidad. La mayoría de pacientes pediátricos tienen síntomas de moderada a severa intensidad y una proporción importante de ellos necesita ser hospitalizado (Dalton, 1995; Graham, 2011). Independientemente del mecanismo patogénico subyacente a la virulencia de *R. rickettsii*, las complicaciones observadas en pacientes con FMRR ocurren en un porcentaje importante de los enfermos e incluyen entre otros: Septicemia (33%), neumonía (27%), edema pulmonar (17%), insuficiencia renal aguda (11%), encefalitis (6%) y edema cerebral (6%), insuficiencia hepática (3%) [Dantas-Torres, 2007; Chen, 2008; Dahlgreen, 2012].

Dentro de esas complicaciones, la insuficiencia renal aguda (IRA) ha recibido poca atención, especialmente en población pediátrica, y aunque las lesiones y mecanismos patológicos (Walker, 1979; Bradford, 1979; Fumarola, 1980), así como los factores de riesgo asociados a su ocurrencia han sido descritos (Conlon, 1996), no hay certidumbre acerca de si el patrón clínico y de laboratorio de la IRA reportado en población Americana es semejante al que sucedería en niños Mexicanos.

Tampoco es claro si hay factores asociados al manejo médico de la IRA que incrementen el riesgo de muerte, pero se ha documentado que la administración de

cargas rápidas de líquidos cristaloides y la administración de inotrópicos aumentan la mortalidad 13 y 50 veces respectivamente en niños con FMRR (Buckingham, 2007).

Por todo lo anterior, esta investigación pretende examinar cual es la incidencia de IRA en niños y adolescentes con diagnóstico de FMRR atendidos en el HIES, entre el 1° de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2012, describir sus características clínicas y de laboratorio e identificar los factores asociados a la mortalidad producida por la falla renal aguda.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es el perfil clínico, y de laboratorio, así como los factores asociados a la mortalidad por insuficiencia renal aguda, en pacientes con Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2004-2012?

## MARCO TEORICO

La Fiebre Manchada por *R. rickettsii* (FMRR) es la más frecuente y severa de las rickettsiosis reportadas en México (Álvarez, 2010), es transmitida al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, común al perro doméstico. El agente etiológico es una bacteria gramnegativa, enmarcada dentro de la familia *Rickettsiaceae*, que para fines clínicos ha sido categorizada tal como se aprecia en la siguiente tabla:

**Tabla 1. Enfermedades rickettsiales en humanos**

Enfermedad	Organismo	Vector	Ciclo de vida	Área geográfica	Fiebre	Exantema	Linfadenopatía	Escara	Tasa de mortalidad*
<b>Fiebres manchadas transmitidas por garrapatas</b>									
<b>FMRR</b>	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Dermacentor variabilis</i> <i>D. andersoni</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Amblyoma cajennense</i>	Transovárica Transtadial En garrapatas	Hemisferio Oeste	Si	Si	No	Rara	Alta
<b>Fiebre botonosa</b>	<i>Rickettsia conorii</i>	<i>R. sanguineus</i> <i>Rhipicephalus pumilio</i>	Transovárica en garrapatas	Sur de Europa, África, Sur de Asia	Si	Maculopapular	No	Frecuente	Moderada a baja
<b>Fiebre Africana por garrapatas</b>	<i>Rickettsia africae</i>	<i>A. hebraeum</i> <i>A. variegatum</i>	Transovárica en garrapatas	África y el Oeste de India	Si	Papular o vesicular. Disperso o ausente	Si	Frecuente y múltiple	No reportada
<b>Fiebre maculosa</b>	<i>Rickettsia parkeri</i>	<i>A. maculatum</i> <i>A. triste</i>	Garrapatas	Hemisferio Oeste	Si	Frecuente	Si	Si	No reportada
<b>Enfermedades transmitidas por pulgas</b>									
<b>Fiebre manchada por pulgas</b>	<i>Rickettsia felis</i>	<i>Ctenocephalides felis</i>	Transovárica en la pulga del gato	Mundial	Si	Ocasional	No	Ocasional	No reportada
<b>Tifo murino</b>	<i>Rickettsia typhi</i>	<i>Xenopsylla cheopis</i> <i>C. felis</i>	Pulga de la rata para <i>X. cheopis</i> Pulga de la zarigüeya para <i>C. felis</i>	Mundial	Si	Si	No	No	Baja
<b>Enfermedades transmitidas por piojos</b>									
<b>Tifo epidémico</b>	<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>Pediculus humanus humanus</i>	Piojo humano	Mundial	Si	Si	No	No	Alta
<b>Tifo epidémico</b>	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Pulgas y piojos de ardillas voladoras <i>Glaucomys volans volans</i>	Piojo de la ardilla voladora	Estados Unidos	Si	Si	No	No	Baja
<b>Enfermedades transmitidas por ácaros</b>									
<b>Rickettsiosis</b>	<i>Rickettsia akari</i>	<i>Lyponyssoides sanguinus</i>	Transovárica en ácaros	Mundial	Si	Si	Si	Si	No reportada

Las especies de *Rickettsia* son: (a) parásitos intracelulares obligados; (b) agentes con amplia distribución geográfica, --algunas especies se mantienen en la naturaleza y son transmitidos a hospederos vertebrados a través de vectores artrópodos; (c) bacterias de corta viabilidad fuera de sus reservorios naturales y vectores que infectan; (d) organismos que difícilmente pueden ser cultivados en el laboratorio en medios líquidos (Seijo, 2007)

FMRR únicamente ocurre en el continente Americano, y tras varias décadas sin que se registraran casos en Sonora, hoy es considerada una enfermedad reemergente y endémica en diversas localidades de la entidad. Desde el año de 2003 en el estado se registra un promedio de 100 casos confirmados cada año y presenta una tendencia creciente que afecta particularmente a niños y adolescentes. Se distribuye en todo el estado, especialmente en los municipios costeros del estado, desde Huatabampo a Hermosillo, pero con desplazamiento ascendente que involucra a una proporción importante de municipios de la entidad (Álvarez, 2010). En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, desde el año 2002 se han documentado 119 casos confirmados de la enfermedad, con una letalidad de 31.2% (37 muertes) que es muy superior a la reportada en otras regiones endémicas, que en promedio se ubica en menos de 3% (Razzaq, 2005; Openshaw, 2010)

### ***FISIOPATOLOGÍA DE LA FIEBRE MANCHADA POR RICKETTSIA RICKETTSII***

Las células endoteliales regulan múltiples aspectos de la fisiología como la angiogénesis, la hemostasis, la permeabilidad e intercambio de solutos, el tono vascular y la inflamación. La infección por *R. rickettsii* afecta todas estas funciones.

La lesión fundamental que ocasiona es daño al endotelio vascular con incremento de la permeabilidad como consecuencia de varios mecanismos sinérgicos, que incluyen entre otros, el desprendimiento de células infectadas, la producción de prostaglandinas vasoactivas, la producción de óxido nítrico, el efecto de la interacción directa con leucocitos (y mediadores producidos por los mismos, particularmente TNF- $\gamma$ ).

En respuesta a la infección intracelular, las células endoteliales también adquieren un fenotipo procoagulante e inflamatorio, con secreción de quimosinas, IL-1, IL-6 y otras, además, moléculas de adhesión son expresadas en la superficie (por ejemplo, ICAM-1, VCAM- 1). Muchas de esas respuestas son secundarias a la activación del factor de transcripción NF-kB. El endotelio es dañado directamente por la proliferación de rickettsias en su interior, pero otros mecanismos como la producción de radicales de oxígeno e incluso la respuesta inmune, contribuyen de modo definitivo (Walker, 2008)

La producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  activa mecanismos bactericidas en las células endoteliales. El daño a las células endoteliales, causado por las rickettsias se refleja en las características clínicas. Por ejemplo, en los pulmones y cerebro causan las manifestaciones más severas como edema pulmonar no cardiogénico, neumonía intersticial, cambios neurológicos focales, convulsiones y coma. Otras manifestaciones que se han asociado a resultados fatales incluyen la insuficiencia renal aguda, hemorragias, edema periférico e hipotensión hipovolémica debido a la pérdida de fluidos intravasculares (Valbuena, 2010).

La insuficiencia renal aguda (IRA) en el curso clínico y la nefritis intersticial perivascular son las principales lesiones patológicas de la FMRR y son consecuencia de la vasculitis sistémica inducida por *R. rickettsii*. En la mayoría de los pacientes con FMRR la IRA es consecuencia de hipovolemia, hipotensión transitoria o colapso circulatorio asociado a coma y oliguria (Walker, 1979; Bradford, 1979; Conlon, 1996).

### **INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome causado por una reducción brusca de la filtración glomerular, que origina una acumulación de productos metabólicos potencialmente tóxicos. Esta acumulación se ve acentuada por el incremento del catabolismo y la disminución de la síntesis proteica. La conjunción de estos tres factores se traduce en un aumento de los productos nitrogenados de desecho y en consecuencia, en un aumento de los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina (**A. Medina Villanueva 2004**).

El diagnóstico de Insuficiencia Renal Aguda se basa en la elevación de los marcadores de descenso del filtrado. El más utilizado es la creatinina plasmática, considerada patológica cuando es superior en 2 desviaciones estándar a la media para la edad (Juan Martín-Govantes 2006). Tabla 1

Tabla 1. VALORES NORMALES DE CREATININA SÉRICA POR EDAD

EDAD EN AÑOS	CREATININA PLASMÁTICA (mg/dL)
<2	0,4 – 0,5
2 – 8	0,5 – 0,7
9 – 18	0,6 – 0,9

*(Guignard JP 2004)*

Las características clínicas de la Insuficiencia Renal Aguda pueden ser muy diversas; y dependen parcialmente de la causa desencadenante, y el tiempo de evolución desde el comienzo del cuadro.

Dentro del perfil clínico es importante tener en cuenta los siguientes parámetros sugestivos de Falla Renal:

- 1) Síntomas de la Uremia: astenia, debilidad, alteraciones neurológicas desde la desorientación hasta el coma, y convulsiones.
- 2) Trastornos hídricos dependiendo de la etiología:
  - De sobrecarga: Edema de miembros o cara, disnea, ortopnea.
  - De depleción: Piel y mucosas secas, hipotensión
- 3) Trastornos electrolíticos: Arritmias (hiperkalemia).
- 4) Trastornos hematológicos: Anemia, alteración en la función plaquetaria (sangrado).

- 5) Trastornos ácido-base: Acidosis Metabólica (manifestada por los siguientes síntomas y signos: respiración acidótica, alteraciones mentales, arritmias y shock).
- 6) Trastornos digestivos: vómitos, diarreas, gastritis erosiva múltiple, algunas veces lesiones en colon ocasionan diarreas hemorrágicas.

(Protocolos de Cuidados Intensivos 2000)

## **OBJETIVOS**

### **a) General**

Describir el perfil clínico y de laboratorio, así como los factores asociados a la mortalidad por insuficiencia renal aguda, en una muestra no probabilística de pacientes con Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2004-2012

### **b) Específicos**

1. Estimar la prevalencia y la letalidad asociada a IRA en pacientes con FMRR
2. Comparar las características clínicas y de laboratorio de los casos de IRA fatal y no fatal en la muestra de estudio
3. Proporcionar información basal para decisiones clínicas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de IRA en pacientes pediátricos con FMRR

## **JUSTIFICACION**

La Fiebre Manchada por *R. rickettsii*, es una enfermedad de relevancia médica y un problema de salud pública en el Estado de Sonora. La letalidad del padecimiento y las complicaciones médicas asociadas requieren que se lleven a cabo estudios adicionales acerca del comportamiento clínico de la enfermedad. Este estudio se centrará en la insuficiencia renal aguda (IRA), debido a que es una de las complicaciones que se ha documentado, se asocia a una elevada tasa de letalidad.

Se acepta que es difícil sospechar el diagnóstico de FMRR, especialmente en los primeros días de evolución clínica, debido a la poca especificidad de los signos y síntomas, lo que contribuye de forma importante para retrasar el inicio del tratamiento específico con doxiciclina, que se ha relacionado con la presencia de complicaciones clínicas severas y a mayor letalidad. En el HIES, la letalidad 2006-2012 por FMRR es de 30%, y una de las principales causas de la mortalidad en estos pacientes es la presencia de IRA.

La infección por *R. rickettsii* es altamente sensible a doxiciclina, pero las complicaciones de la infección incrementan el riesgo de muerte, por lo que es conveniente caracterizar el comportamiento clínico y factores asociados a la IRA en niños con FMRR, así como examinar el manejo médico de la entidad para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas que contribuyan a reducir la mortalidad por esta causa.

## **MATERIALES Y METODOS**

### **I. Generalidades**

Se trata de un estudio transversal que explora el perfil clínico de la Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en una serie consecutiva de pacientes pediátricos (0 a 18 años de edad) hospitalizados por *Fiebre Manchada por Rickettsia rickettsii* (FMRR) en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) entre el 1° de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2012. Los datos se recolectaron retrospectivamente de los registros médicos hospitalarios como expedientes, reportes de necropsias, certificados de defunción e información epidemiológica. Antes de comenzar los procedimientos del estudio, se conto con la aprobación por parte del Comité de Ética del HIES

### **II. Universo de estudio**

**a) Sitio de estudio** El Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) es el mayor hospital pediátrico del estado de Sonora y consta de 122 camas censables. Atiende a una población de los 0 a 18 años de edad sin seguridad social.

**b) Sujetos de estudio:** Los sujetos de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico documentado, sea por criterios clínico-epidemiológicos y/o de laboratorio, de Fiebre Manchada de acuerdo a la 10 Rev. de la Clasificación Internacional de Enfermedades (códigos A77.0: Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii*; A77.9: Fiebre Manchada no especificada), independientemente de su condición de egreso. Los sujetos fueron aquellos pacientes hospitalizados ( $\geq 48$  horas) en alguno de los siguientes servicios clínicos: urgencias pediátricas,

infectología y la unidad de cuidados intensivos. Para que un sujeto sea elegible debe cumplir con los siguientes criterios de selección:

### **1. Criterios de inclusión**

Todo paciente entre 0 y 19 años de edad, con diagnóstico documentado en el expediente médico de Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) o Fiebre Manchada No Especificada (FMNE). Residentes de localidades del Estado de Sonora.

### **2. Criterios de exclusión**

Que en el expediente médico el sujeto tuviera historia de afección renal, diabetes, hipertensión, lupus eritematoso o artritis reumatoide. Que el paciente tuviera antecedentes de ingesta prolongada (>5 días consecutivos) de algún medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o un tratamiento previo ( $\geq 7$  días) con algún antibiótico aminoglucósido o furosemide

### **3. Criterios de eliminación**

Que no se contara con información completa para caracterizar la distribución de los casos o estimar la relación de variables

### **c) Tipo y tamaño de muestra**

Dado el carácter exploratorio del estudio, se uso un muestreo no probabilístico por conveniencia, que incluyo al total de pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. De acuerdo a los registros epidemiológicos del HIES, desde el año 2004 hay 120 pacientes con los diagnósticos de interés, que sirvió como marco muestral.

#### **d) Fuente de datos y procedimientos de recolección**

Una vez elegidos, se procedió a revisar mediante un cuestionario estructurado los expedientes médicos, resultados anatomopatológicos, certificados de defunción y registros epidemiológicos obteniendo la información **sociodemográfica** (edad, sexo e historia de contacto con garrapatas, residencia), **clínica** (días de evolución desde el comienzo de síntomas hasta la hospitalización y hasta el comienzo del tratamiento con doxiciclina; fiebre, cefalea/irritabilidad y exantema; edema, oliguria, anuria, poliuria, tensión arterial, taquicardia), **laboratorio** (creatinina basal, urea sérica, nitrógeno ureico, sodio y potasio séricos, pH arterial), **manejo de líquidos intravenosos** (líquidos totales por kg de peso o m<sup>2</sup> SC/día, uso de drogas inotrópicas)

## **RESULTADOS**

Ochenta y un registros cumplieron con los criterios de inclusión y forman la muestra de estudio. De ellos, 48 fueron mujeres y 33 hombres que corresponden al 59.3% y 40.7% respectivamente. El promedio global de edad en años cumplidos fue de  $7.8 \pm 4.02$ . Entre los pacientes estudiados se observó que 59 de ellos sobrevivieron a la infección por *R. rickettsii*, mientras 22 fallecieron lo que nos da una mortalidad global de 27.2% por FMRR.

En este reporte de casos se apreciaron 23 casos de IRA que representan 28.4% de los pacientes con FMRR; de los pacientes con falla renal se reporta una letalidad del 82.6% y solamente 4 pacientes sobrevivieron.

En la distribución de pacientes con IRA por grupos de edad, apreciamos una mayor prevalencia en el grupo de 11 a 15 años con 9 casos, seguido del grupo de 6 a 10 años con 8 casos y el grupo de 0 a 5 años con 5 casos, por último en el grupo de mayores de 16 años solo se reporta 1 caso.

El promedio de edad de los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda que sobrevivieron es de  $10.5 \pm 4.7$  y para el grupo de pacientes que falleció es de  $8.3 \pm 4.2$  con un valor no significativo entre ambos de  $p=0.8$

En los niños que murieron, la probabilidad de haber estado expuesto a un cuadro de IRA fue 15 veces mayor comparado con el grupo de niños que sobrevivió, este exceso de riesgo fue estadísticamente significativo por razón de momios con un intervalo de confianza del 95%.

Por lo que corresponde al desarrollo temporal de la IRA en los sujetos estudiados se observo que el promedio en días, entre el inicio de los síntomas y el diagnostico del padecimiento, fue de  $7.08 \pm 4.0$ . Cuando comparamos esta variable entre el grupo de sobrevivientes y el que falleció, se aprecio que el primero desarrollo la IRA en  $6.5 \pm 2.08$  días, mientras el segundo lo hizo en  $7.2 \pm 4.4$ , esta diferencia no fue significativa con un valor de  $p$  0.06.

Podemos observar que el diagnostico de IRA se hizo en un promedio de 1.4 días posteriores al ingreso con un error estándar de 0.8 días.

En el análisis de los rasgos clínicos de los pacientes con FMRR que desarrollaron IRA encontramos que el 95% muestran edema de miembros inferiores e hipotensión desde el primer día de Hospitalización y se reporta oliguria en 14 pacientes. De los marcadores séricos de Falla Renal estudiados encontramos elevación de Creatinina Sérica  $>2DE$  para la edad en el 91% de los casos y niveles que exceden 2 veces el valor normal de Urea y Nitrógeno Ureico en el 73%.

Haciendo una comparación entre los pacientes con IRA que sobreviven y los que fallecen encontramos como características clínicas sugestivas de IRA en el grupo de sobrevivientes la presencia de edema e hipotensión en los 4 casos, ninguno de ellos cursó con oliguria durante su estancia y los parámetros de laboratorio describen elevación de Creatinina Sérica  $>2DE$  para la edad así como valores que duplican el valor normal de Urea y Nitrógeno Ureico en el 100% de ellos. No se reportan alteraciones en los niveles séricos de Sodio ni de Potasio.

En el grupo de pacientes que fallecieron se describe edema e hipotensión en 18 de ellos, que representa el 94%. Encontramos 14 pacientes con oliguria, 10 de los cuales la presentaron desde el primer día de ingreso. Los marcadores séricos de la función renal muestran elevación de creatinina >2DE para la edad en 17 pacientes y niveles de Urea y Nitrógeno Ureico que duplican el valor normal en 15 sujetos respectivamente. Otras alteraciones encontradas fueron: 15 pacientes con Hiponatremia <135mEq y 5 con hiperkalemia >5mEq. Estas características se despliegan en la tabla 1 y 2.

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON FMRR\* QUE DESARROLLARON IRA\*\*

	<b>CON IRA**</b>	<b>SIN IRA**</b>	<b>Valor de p</b>
	<i>n</i> %	<i>N</i> %	
<b>EDEMA</b>	22 95%	46 79%	NS (0.07)
<b>HIPOTENSION</b>	22 95%	35 60%	<b>0.0017</b>
<b>OLIGURIA</b>	14 60%	0 0	<b>0.0001</b>
<b>CREATININA &gt;2DE</b>	21 91%	0 0	<b>0.0001</b>
<b>UREA (&gt; Doble VNPE***)</b>	17 73%	2 3%	<b>0.0001</b>
<b>BUN**** (&gt;Doble VNPE***)</b>	17 73%	2 3%	<b>0.0001</b>
<b>HIPONATREMIA (&lt;135 mEq)</b>	15 65%	37 63%	NS (0.9)
<b>HIPERKALEMIA(&gt;5 mEq)</b>	5 21%	2 3%	<b>0.0082</b>

\* FMRR Fiebre Manchada Por *Rickettsia rickettsii*

\*\* IRA = Insuficiencia Renal Aguda

\*\*\* VNPE = Valor Normal Para La Edad

\*\*\*\* BUN = Nitrógeno Ureico

TABLA 2. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD POR IRA\* EN PACIENTES CON FMRR\*\*

	<b>DEFUNCION</b>	<b>SOBREVIDA</b>		<b>Valor de <i>p</i></b>
	<i>n</i> %	<i>n</i>	%	
<b>OLIGURIA</b>	14 73	0	0	<b>0.0061</b>
<b>HIPONATREMIA (&lt;135 mEq)</b>	15 78	0	0	<b>0.0026</b>

\*IRA = Insuficiencia Renal Aguda

\*\* FMRR Fiebre Manchada Por *Rickettsia rickettsii*

\*\*\* VNPE = Valor Normal Para La Edad

\*\*\*\* BUN = Nitrógeno Ureico

El manejo medico de la IRA en los pacientes estudiados se sustento en la administración de furosemide y el manejo con inotrópicos: Dobutamina y Norepinefrina los cuales se utilizaron en combinación y de forma dinámica a Dosis-Respuesta en el 95.7% de los casos mientras únicamente a 5 se les indico diálisis peritoneal lo que representa el 21.7%.

## **DISCUSION**

A partir de los primeros casos diagnosticados como FMRR en el estado de Sonora, del año 2004 a la fecha, encontramos un incremento en el número de pacientes por año. Solamente en los últimos 3 años del estudio se han diagnosticado a poco más del 50 % del total de casos registrados. Es importante recordar que en nuestra institución la gran mayoría de los pacientes atendidos son referidos de otros centros hospitalarios cuando la gravedad del cuadro así lo amerita y por lo tanto desconocemos la incidencia real de esta patología. Este incremento en el número de casos se debe, en gran parte, a las condiciones demográficas y climatológicas de nuestro estado ya que el clima caliente y seco, así como la presencia de población en riesgo (personas de bajos recursos) y la alta densidad de población canina permiten el desarrollo del vector. En nuestro estudio pudimos confirmar la convivencia con garrapatas en el 74.5% de los casos de FMRR. Otro factor importante es que en la actualidad existe mayor sospecha diagnóstica de la entidad y mejores técnicas de laboratorio para su confirmación.

La mortalidad por FMRR sigue siendo alta y en esta serie de casos se reporta una letalidad del 27.2%, algo similar a lo reportado en la literatura para nuestro Hospital (Álvarez 2013- Martínez Medina 2007). La infección por *R. rickettsii* es sensible al manejo antimicrobiano (Doxiciclina) pero el retraso en el inicio del mismo ensombrece el pronóstico. Se entiende que el diagnóstico de FMRR suele retardarse porque en etapas tempranas de la enfermedad los signos y síntomas son poco específicos y en lo particular la población atendida en nuestra Institución, la gran

Mayoría de los pacientes son referidos de otras clínicas de primer contacto y llegan en etapas avanzadas del proceso infeccioso, por eso es de gran importancia la detección rápida y oportuna de las complicaciones ya producidas.

En nuestro estudio se ha demostrado que los pacientes con FMRR que desarrollan IRA tienen una probabilidad de fallecer 15.1 veces mayor que los que no lo hacen y esta complicación es de instauración rápida ya que se detecto en un promedio de 1.4 días posteriores al ingreso

Dentro del perfil clínico de los pacientes con FMRR que desarrollan IRA la oliguria está presente en el 60% de los casos y solamente estos pacientes la expresaron. La hipotensión (<2DE para la edad) demostró ser un signo estadísticamente significativo con un valor de  $p=0.0017$ . La presencia de edema, principalmente en miembros inferiores se reconoce como signo sugestivo de falla renal pero no fue estadísticamente significativo en este estudio.

Las características de laboratorio encontradas fueron: niveles de creatinina sérica (>2DE para la edad) en el 91% de los casos y elevación de Urea y Nitrógeno Ureico al doble de su valor normal en el 73% de los pacientes. Dentro de las alteraciones electrolíticas la presencia de hiperkalemia (>5mEq.) fue estadísticamente significativa con un valor de  $p= 0.0082$ .

En la búsqueda de factores asociados a mortalidad encontramos que tanto la oliguria y la hiponatremia (<135mEq) tuvieron importancia estadística con un valor de  $p= 0.0061$  y  $p=0.0026$  respectivamente.

El manejo de los pacientes con IRA es fundamental para mejorar su pronóstico de vida. En esta revisión el empleo de diuréticos (furosemide) fue el método terapéutico más empleado en un 96%, la diálisis peritoneal se considero necesaria solo en 5 pacientes que representan el 21% de los casos.

Queda claro que el desarrollo de IRA en los pacientes con FMRR generalmente es de instauración rápida (promedio de 1.4 días de su ingreso) y en la mayoría de los casos conlleva consecuencias fatales, (82% de mortalidad), por lo que el cuidado de la función renal debe tomarse como una prioridad en todo momento. Para establecer oportunamente dicho diagnóstico es importante mantener a todos los paciente con FMRR en vigilancia estrecha de la función renal, por lo que se sugiere que todo paciente desde su ingreso cuente con un Perfil completo de marcadores de la misma (Cuantificación Horaria de la uresis, Examen General De Orina, Química Sanguínea que incluya; Creatinina Sérica, Urea y Nitrógeno Ureico así como electrolitos séricos y urinarios) que permitan tener un registro de la función renal basal y determinaciones subsecuentes que permitan reconocer de forma oportuna los casos de Falla Renal para iniciar manejo de forma oportuna y evitar desenlaces fatales.

## **CONCLUSIONES**

La FMRR sigue siendo una patología con una incidencia y letalidad mas elevada en el estado de Sonora, el desarrollo de este tipo de estudios clínicos es importante para comprender mejor el comportamiento de estos pacientes y poder establecer medidas preventivas y terapéuticas eficaces para disminuir su mortalidad.

En este estudio de pacientes tratados por FMRR en el HIES del año 2004-2012 81 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, de estos se establece una mortalidad del 27.2 % con una incidencia de IRA del 28.4 % (23 pacientes). Se demuestra que los pacientes con FMRR que desarrollan IRA tienen una mortalidad 15.1 veces mayor que los que no la producen. La presencia de Falla Renal se diagnostica de manera temprana en un promedio de 1.4 días posteriores al ingreso.

Dentro del perfil de los pacientes con FMRR que desarrollan IRA la presencia de oliguria e hipotensión son los datos clínicos más importantes, en lo que respecta a los datos de laboratorio destacan: La elevación de creatinina sérica (>2DE para la edad), niveles de urea y nitrógeno ureico por arriba de 2 veces su valor normal y la presencia de hiperkalemia pero no son significativos para la mortalidad. Dentro de los factores de riesgo asociados a mortalidad encontramos: Oliguria e Hiponatremia.

Los recursos terapéuticos para el manejo de la IRA más empleados fueron diuréticos e inotrópicos (Dobutamina y Norepinefrina) en combinación. Solo en el 21% (5) de los pacientes se considero el uso de Diálisis Peritoneal.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Álvarez H *La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada*. Salud Pública Mex 2010; 52 (2): 1-3
2. Bradford WD, Croker BP, *Kidney lesions in Rocky Mountain Spotted Fever*. Am J Pathol 1979; 97 (2): 381-392
3. Buckingham SC, Marshall GS, *Cinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in children*. J Pediatr 2007; 150: 180-184
4. Chapman AS, Bakken JS, *Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals*. MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1–27
5. Chen LF, Sexton DJ. *What´s new in Rocky Mountain Spotted Fever?* Infect Dis Clin N Am 2008; 22: 415-432
6. Childs JE, Paddock CD. *Rocky Mountain Spotted Fever*. In: Parola P, Raoult D. (Eds.) *Rickettsial Diseases*. Informa Health Care. ISBN: 0849376114. France. 2007: 97-116
7. Conlon PJ, Procop GW. *Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain Spotted Fever*. Am J Med 1996; 101: 621-626
8. Dahlgren FS, Holman RC. *Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the Unites States, 1999-2007*. Am J Trop Med Hyg 2012; 86 (4): 713-719

9. Dantas F. *Rocky Mountain spotted fever*. Lancet Infect Dis. 2007; 7: 724–732
10. De Lara F, Cárdenas R. *Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos*. Rev Enf Infec Pediatr 2008; 22 (85): 4-9
11. Gómez R. N, Álvarez H. *Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños. Informe de 18 casos*. Rev Mex Pediatr 2009; 76 (6): 245-250
12. Fumarola D. *Renal failure in Rocky Mountain Spotted Fever*. Arch Int Med 1980; 140-167
13. Graham J, Stockley B. *Tick-Borne illnesses: a CME update*. Pediatr Emer Care 2011; 127: 141-150
14. Kirkland KB, Wilkinson WE. *Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain Spotted Fever*. Clin Inf Dis 1995; 20 (5): 1118-1121
15. Lee N, Ip M. *Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections*. Am J Trop Med Hyg 2008: 973-978
16. Martínez m, Álvarez H. *Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas*. Gac Med Mex 2007;137-140
17. Masters EJ, Olson GS. *Rocky Mountain Spotted Fever. A clinician's dilemma*. Arch Intern Med 2003; 163: 769-774
18. Openshaw JJ, Swerdlow DL. *Rocky Mountain Spotted Fever in the United States*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2010; 83(1):174–182
19. Purvis JJ, Edwards MS. *Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19 (9): 871-874

20. Razzaq S, Schutze GE. *Rocky Mountain Spotted Fever: a physician's challenge*. *Pediatr Rev* 2005; 26: 125-130
21. Secretaría de Salud. Actualización en la Vigilancia Epidemiológica de la Rickettsiosis (1° de 2 partes). En: Boletín de Epidemiología 130 años. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud. ISSN 1405-2636. 2012
22. Servicios de Salud de Sonora. Informe Técnico Epidemiológico Rickettsiosis, 2011. Dirección General de Servicios de Salud a la Comunidad.
23. Treadwell TA, Holman RC. *Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1993-1996*. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63 (1): 21-26
24. Valbuena G. *Patogénesis de las infecciones producidas por rickettsias en las Américas* *Rev MVZ Córdoba*, 2010; 15 (1): 2004-2006
25. Walker DH, Mattern WD. *Acute renal failure in Rocky Mountain Spotted Fever*. *Arch Int Med* 1979; 139: 443-448
26. Medina A, López H. *Insuficiencia renal aguda en niños críticamente enfermos. Estudio preliminar* *An Pediatr (Barc)* 2004;61(6):509-514
27. Guignard JP, Santos F. *Acute Renal Failure*. *Pediatric Nephrology*. 2004, pgs. 399-424.
28. Brady HR, Singer GG. *Acute renal failure*. *Lancet*. 1995;346:1533-40
29. Govantes J. *Insuficiencia renal aguda* Unidad de Nefrología Pediátrica. Sevilla. España. *An Pediatr Contin*. 2006; Vol. 4 Núm.3 151-158.
30. Bobadilla F. *PROTOSCOLOS DE CUIDADOS INTENSIVOS*. Gerencia de Cuidados Críticos 2000:5.

