



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y
ALTERACIONES DE LABORATORIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS ATENDIDOS EN DOS
HOSPITALES DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

T E S I S
Q U E P R E S E N T A
DRA. VERÓNICA RODRÍGUEZ GARCÍA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I D A D E N P E D I A T R Í A

ASESOR:
DRA. MA. GUADALUPE GORDILLO PÉREZ



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

SINODALES

DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

DRA. GRACIELA CASTAÑEDA MUCIÑO

AGRADECIMIENTOS

A mis papas por todo el cariño y apoyo que me han dado en todas las etapas de mi vida.

A mis maestros que me han inculcado el amor por la Medicina y la Pediatría.

A mi asesora por guiarme en cada paso de mi proyecto.

A la QFB Ludmila González por el envío de las muestras clínicas y expedientes de Baja California y M en C. Carolina Sosa Gutiérrez por la participación en el análisis biología molecular de *R. rickettsii*.

Este proyecto fue financiado por la CONACYT SALUD 2008-1-87868 FIS/IMSS/G13/1192 para el protocolo titulado PREVALENCIA DE LOS AGENTES CAUSALES DE ENFERMEDADES RICKETTSALES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS Y SU TIPIFICACIÓN EN VECTOR, ROEDORES Y PACIENTES DE LA REPÚBLICA MEXICANA bajo el número de registro CNI IMSS R-2012-785-069.

RESUMEN

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es la Rickettsiosis de mayor morbilidad en el país. Es una enfermedad zoonótica transmitida por garrapata, cuya causa es la infección por la bacteria intracelular *Rickettsia rickettsii*. Representa un desafío para la Salud Pública Mexicana dado su carácter de enfermedad emergente y falta de diagnóstico oportuno.

Método: Estudio transversal analítico retrospectivo. Se llevó en UIMEIP, Hospital de Pediatría CMN SXXI, en donde se realizó la revisión de las encuestas-clínico epidemiológicas de pacientes pediátricos con sospecha de infección de *Rickettsia rickettsii* de enero del 2010 a marzo del 2015. Se obtuvieron muestras de Hospital General de Mexicali y del Hospital de Pediatría CMN SXXI que atendió pacientes de otros seis estados de la República. La confirmación se llevó a cabo con la prueba de PCR específica.

Resultados: Los factores de riesgo encontrados fueron el pertenecer al género masculino OR 2.02 (IC 95% 1.02-3.98, $p < 0.05$), vivir en área rural OR 2.49 (IC 95% 1.21-5.11) y contacto con caninos OR 4.16 (IC 95% 1.36-12.74). Los signos y síntomas más frecuentemente encontrados en los pacientes positivos por PCR de *R. rickettsii* fueron: fiebre (92%), astenia (72%), cefalea (57%), mialgia (57%), exantema (55%). Para las alteraciones de laboratorio se presentó en los casos plaquetopenia en 16 pacientes (100%), anemia en 3 pacientes (18%) y leucocitosis en 2 pacientes (12%) pacientes. La mortalidad para el estudio fue 9.2% con una variación de 5.4 a 17.2%.

Conclusiones: Los factores de riesgo en población pediátrica fueron el género masculino, la exposición a caninos y el vivir en zona suburbana. El grupo de edad no representó riesgo en pacientes pediátricos. Aunque la mayor frecuencia se presentó en Baja California, es relevante la presencia de casos en el centro y sur del país. Los signos y síntomas clínicos más frecuentemente encontrados están incluidos en aquéllos descritos para la triada clínica clásica además de la trombocitopenia. La comunidad médica deberá integrar el diagnóstico de FMMR en síndrome febril hemorrágico en niños.

CONTENIDO

- I. Introducción**
- II. Justificación listo**
- III. Marco Referencial**
- IV. Planteamiento del Problema**
- V. Pregunta de Investigación**
- VI. Hipótesis**
- VII. Objetivos**
- VIII. Universo y Muestra**
- IX. Elementos de Observación**
- X. Material y métodos**
- XI. Consideraciones bioéticas**
- XII. Resultados**
- XIII. Discusión**
- XIV. Conclusiones**
- XV. Bibliografía**
- XVI. Anexos**

INTRODUCCIÓN

Desde el siglo pasado se realizó la identificación en México de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas como una enfermedad zoonótica transmitida garrapata, cuya causa es la infección por la bacteria intracelular *Rickettsia rickettsii* y, que frecuentemente se manifiesta clínicamente con la traída de fiebre, cefalea y exantema. Sin embargo, en el último siglo la incidencia y distribución geográfica en nuestro país han variado enormemente por factores como el desplazamiento de la población hacia áreas previamente rurales, las condiciones socioeconómicas y los servicios de atención a la salud.

Todo lo anterior contribuye para que actualmente la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas sea considerada como una enfermedad reemergente, por lo que el desconocimiento por parte del personal de la salud sobre los antecedentes epidemiológicos asociados, las manifestaciones clínicas o bioquímicas y pruebas confirmatorias disponibles lo convierte en un problema de salud pública, específicamente en el campo de la Pediatría, al ser esta población la que presenta en nuestro país la mayor tasa de morbimortalidad.

Este trabajo tiene como objetivo, en primer lugar, describir los rasgos epidemiológicos, clínicos y bioquímicos de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en pacientes pediátricos de diferentes estados de la República Mexicana, así establecer las bases para estudios posteriores en donde se pueda establecer asociaciones causales para los factores de riesgo.

La adquisición de nueva información acerca de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas tiene como finalidad la implementación de campañas de divulgación médica para mejorar el sistema de reporte de casos, favoreciendo así la creación de nuevo conocimiento sobre las peculiaridades de dicha enfermedad en las diferentes regiones del país y la creación de marcadores diagnósticos.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente las zoonosis son consideradas uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. Tal es el caso que, de las enfermedades emergentes, aproximadamente el 75% son de origen animal y aproximadamente el 60% de todas los patógenos humanos son zoonóticos. Sin embargo el mayor problema relacionado con las zoonosis es el diferente grado de morbimortalidad que pueden ocasionar en países tanto desarrollados como subdesarrollados.

La realización del presente estudio tiene como justificación el proporcionar nuevo conocimiento sobre las peculiaridades epidemiológicas, clínicas y bioquímicas en niños mexicanos con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR). Esto debido a que, a pesar de ser una patología ya caracterizada en diferentes puntos geográficos a nivel mundial, en nuestro país es una enfermedad poco estudiada, propiciando mayor dificultad en su diagnóstico.

El incremento de la morbilidad y la alta mortalidad de FMMR en los brotes epidémicos de los últimos 5 años han condicionado que sea considerada como un problema de salud reemergente por lo que se justifica el que se retome su estudio científico ya que es posible que los vectores y reservorios hayan modificado su ciclo de vida.

Por otro lado, a pesar de que los nuevos estudios de biología molecular han mejorado el diagnóstico de los pacientes, los estudios de diagnóstico serológico tienen una sensibilidad y especificidad limitada para determinar el agente etiológico específico ya que pueden dar reacciones cruzadas con otros géneros de la familia Rickettsiaceae, entorpeciendo su diagnóstico oportuno.

Asimismo debido a las diferencias epidemiológicas presentadas en nuestro entorno geográfico, como es la mayor vulnerabilidad y mortalidad en pacientes de edad pediátrica, es necesario crear nueva información que sea útil en estudios posteriores para la generación de biomarcadores de diagnóstico y en la mejora en el pronóstico de pacientes con la patología.

Por último se justifica el presente estudio de los factores de riesgo epidemiológicos, así como la caracterización las manifestaciones clínicas y de laboratorio, para sugerir la implementación de programas de fomento a la salud y la factibilidad del diagnóstico temprano de la FMMR, lo que facilitaría el reporte de los casos por parte del personal del área de la salud sobre todo del ubicado en el primer nivel de atención.

MARCO REFERENCIAL

ANTECEDENTES GENERALES

La presencia de tifo epidémico es antigua; la referencia más remota fue registrada en Atenas en el 430 d.C. Durante las guerras napoleónicas, en 1812, ocurrió un devastador brote de tifo que mató a alrededor de 700 000 personas. Más adelante, se diseminó de Serbia al centro de Europa durante la Primera Guerra Mundial, y después de la Revolución bolchevique, a Rusia, donde se estima que alrededor de 25 millones de personas contrajeron la enfermedad. (1).

En 1906 Howard Taylor Ricketts estudió una enfermedad que se manifestaba con cierta frecuencia en la zona noroeste de los Estados Unidos, la fiebre maculosa o manchada de la montañas Rocosas, logró reproducir experimentalmente la enfermedad en monos y cobayos y demostrar su transmisión por la picadura de la garrapata del Pacífico o *Dermacentor occidentalis*. (1).

A su vez, el austriaco Stanislaus Von Prowazek, fue comisionado para el estudio del tifo exantemático en Belgrado y Constantinopla, confirmando los hallazgos de Ricketts respecto al vector y al agente causal. (2).

RICKETTSIOSIS EN MÉXICO

En América, pudo existir antes de la conquista, pues se han encontrado en Perú piojos en momias. En la Nueva España hubo una epidemia hacia 1530 conocida como cocolistle. Las siguientes epidemias, conocidas como matlazahuatl, en 1575, 1576 y 1577 afectaron de principio a la población mexicana indígena, pero conforme avanzaron, hicieron víctimas a las poblaciones mestizas, criollas y de clase acomodada (1).

En 1902 apareció la primera epidemia de tifo del siglo XX, duró más de dos años y cobró alrededor de diez mil vidas; No se conoció el número de enfermos que hubo en todo el país. Ésta fue la última epidemia que cobró tantas vidas (3).

Los resultados obtenidos en el control de otras enfermedades de tipo epidémico-contagiosas estimularon a la Academia Nacional de Medicina para buscar las causas del tifo, por lo que en 1909 convocó a un concurso para presentar trabajos de investigación sobre el tema, con un premio para quien descubriera el agente específico, y otros premios para los que hicieran el suero curativo o determinaran la forma de transmisión de la enfermedad (3). En México se llevó a cabo el estudio del tifo en el Instituto Bacteriológico Nacional a cargo del Dr. Ángel Gaviño Iglesias quien realizó varios experimentos para tratar de inocular el tifo a diferentes animales sin lograrlo (4).

Por esa época llegaron a México dos médicos para trabajar con los colegas mexicanos: el francés Francis Charles Nicolle y el norteamericano Hans Zinsser, quienes se ubicaron en los laboratorios del Consejo de Salubridad. En ese lugar, Nicolle, después de muchas observaciones, encontró que un piojo es el medio de transmisión del tifo (3).

En 1910, el médico norteamericano Howard Taylor Ricketts llegó al Instituto Bacteriológico Nacional para realizar ciertas investigaciones sobre el modo de propagación del tifo; accidentalmente se contagió en una de sus investigaciones y murió al poco tiempo en el Hospital Americano de la Ciudad de México. El doctor Edward Mosser, otro investigador, continuó con los trabajos y encontró los cocobacilos a los que bautizó con el nombre de Rickettsias, en honor del norteamericano. Pero a pesar de estos estudios, en ese año se presentó otra gran epidemia, esta vez es en la ciudad de Monterrey, donde no se contabilizaron los enfermos ni los muertos (2).

En junio de 1915 se inició una epidemia entre la gente más pobre de la población y se propagó principalmente por los estados de Nuevo León, Hidalgo, Guanajuato y Puebla, alcanzando cerca de cuatro mil defunciones; nunca se supo cuántos casos se presentaron. El tratamiento que se empleó fue con antitérmicos como el piramidón, antipirina y la criogenina; antisépticos como el cloruro de calcio, el citrato de sodio; los enemas de la yerba Tianguispepetla (*Alternanthera repens*) y otras sustancias coloidales y arsenicales (2).

Poco después se iniciaron las campañas para la erradicación del piojo de la rata, encabezadas por el doctor Alfonso Pruneda, estableciéndose en 1919 la Comisión Central para el Estudio del Tabardillo en el Hospital General con los médicos más prestigiados de la época (3). El programa nacional de erradicación del tifo epidémico iniciado formalmente en nuestro país durante 1965, se basaba principalmente en actividades de aplicación de DDT a las personas, educación para la salud e intensificación de la vigilancia epidemiológica. (2).

En 1943 se aísla por primera vez en sangre el germen en el Fuerte Sinaloa, México y para 1945 el Dr. Bustamante, Ortiz Mariotte y Varela identifican como vector a la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* en Sinaloa (2).

FILOGENIA

CLASIFICACIÓN RICKETTSIOSIS

Rickettsiosis es un término que agrupa a las enfermedades infecciosas causadas por al menos ocho especies de las bacterias del género *Rickettsia* (5), que pertenecen a la familia Rickettsiaceae, previamente considerados junto con los géneros *Orientia*, *Coxiella* y *Ehrlichia* (6) (7). En el grupo de

las Fiebres Manchadas de las Montañas Rocosas (FMMR) existen 20 especies dentro de las cuales se encuentra *R. rickettsii* (8).

RICKETTSSIA RICKETTSSII

Son bacterias cocobacilares pequeñas, pleomórficas, intracelulares obligadas, con ubicación intracitoplasmática, no pueden crecer en medios libres de células. Se consideran bacterias en virtud de división por fisión binaria, contenido de ADN y ARN, pared celular, actividades metabólicas del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria, y por su susceptibilidad a drogas antimicrobianas inactivas frente a los virus (6).

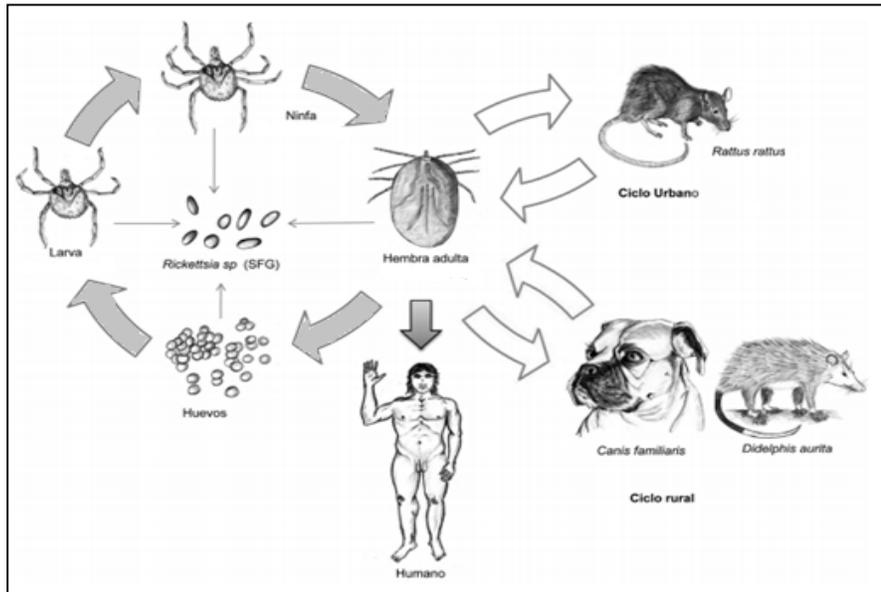


Figura I. Ciclo de vida de las Rickettsias y sus vectores. 1. Imagen adaptada de Azad y Beard, 1998 (55). Texto: Quintero Vélez JC, et al. Rickettsiosis: una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. 2012

R. rickettsii inicialmente ataca células epiteliales del estómago superior de la garrapata sin dañarla, entrando en el torrente circulatorio, y de ahí invade y multiplica en otros tejidos de la garrapata, incluyendo glándulas salivales y ovarios. Todos los tejidos de la garrapata pueden estar infectados con *R. rickettsii* y esto sucede entre los siete a 10 días después del contacto con el microorganismo (10) (Figura I).

VECTORES

Un gran número de especies de garrapatas han sido identificadas como vectores de enfermedad por Rickettsia. Se ha descrito que *R. rickettsii* es transmitidos más frecuentemente por la garrapata del perro Americano, *Dermacentor variabilis* en las regiones del este, central y costas del pacífico de Estados Unidos (incluyendo las Montañas Rocallosas); mientras tanto se ha identificado que la garrapata de la madera, *Dermacentor andersoni* actúa como vector en la región del Oeste de E.U. (11)

En contraste con dicho país, en México la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* (“garrapata del perro”) se encuentra como principal vector (5). Es una garrapata perteneciente la clase Arachnida, orden Acarina, superfamilia Ixodoidea, familia Ixodidae (12) (Figura II). En condiciones favorables, el ciclo de *R. sanguineus* puede completarse en 63 días. En zonas cálidas, pueden darse varias generaciones por año; mientras que en zonas templadas, es más frecuente la prolongación del ciclo y una marcada estacionalidad. (12) En México está distribuida en 27 Estados de la República Mexicana. Tiene por huéspedes a los perros, entre otros mamíferos, como el ganado vacuno y equino, cuyos, gatos y conejos (13) (27).

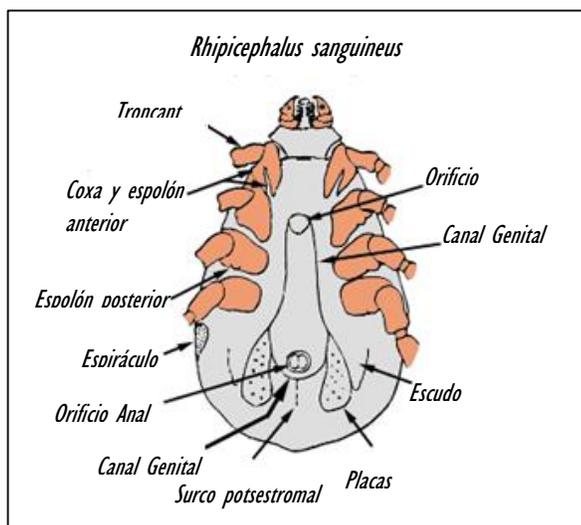


Figura II. Esquema del cuerpo de *Rhipicephalus sanguineus* adulto

Otro vector que también se ha encontrado es la garrapata *Amblyomma cajennense* que característico de las regiones del Centro y Sudamérica (11).

RESERVORIOS

Aunque técnicamente la garrapata es considerada el reservorio natural de *R. rickettsii*, debido a los bajos porcentajes de infección natural en poblaciones silvestres de garrapatas, se ha estimado necesaria la presencia de los llamados reservorios "amplificadores" de la infección. Estos últimos, son principalmente mamíferos, que siendo susceptibles tanto a la infección por *R. rickettsii*, como a la mordedura de la garrapata, cumplen con las condiciones mínimas para ser a su vez fuente de infección de garrapatas no infectadas, ayudando así a la diseminación del microorganismo en zonas endémico/enzoóticas (8) (29).

En México comparados con reportes en otras partes del mundo, se han una gran cantidad de animales vertebrados como el venado cola blanca, perros, coyotes y cabras. Sin embargo también

hay reporte de estudios a través de la República Mexicana en donde se han encontrado como factor de enfermedad rickettsial a los ratones (14).

La prevalencia de garrapata infectada en animales ha variado según la especie animal, siendo reportada en la última revisión del 2012 por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Semana 46 de aproximadamente 2% en animales bovinos, del 4% en equinos y hasta del 7 al 12% en caninos domésticos (5).

EPIDEMIOLOGIA

PANORAMA GENERAL DE LAS RICKETTSIOSIS

La Rickettsiosis representa un desafío para la Salud Pública Mexicana dado su carácter de enfermedad emergente a la que se le adiciona, además de la complejidad social, la dificultad en el diagnóstico. Desde 1930 se tienen registros de la presencia clínica de la enfermedad en México y actualmente la enfermedad se distribuye, con mayor prevalencia, en los estados del norte del país con climas cálidos y áridos. Sin embargo, es una enfermedad poco conocida y difundida en nuestro medio (9), consecuentemente son raramente consideradas al evaluar a un paciente con enfermedad febril, lo que puede atribuirse a las manifestaciones clínicas semejantes entre varias enfermedades febriles hemorrágicas, como Dengue en México (15).

Las Rickettsias de mayor importancia epidemiológica son: a) *Rickettsia prowazekii*, agente etiológico del tifus epidémico, su principal vector es el piojo del cuerpo humano; b) *R. typhi*, causante del tifus murino o endémico; los roedores son su principal reservorio y sus principales vectores son las pulgas de la rata y el gato y c) *R. rickettsii* agente de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y transmitida principalmente por la garrapata, de la cual su principal reservorio es el perro (9)(10).

FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCALLOSAS

Esta zoonosis es universal, aunque la incidencia más alta ocurre en Estados Unidos (sobre todo en Carolina y Oklahoma, donde se presenta, en promedio 35% de los casos al año) y en países de Europa. También se reportan casos en otros países como Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México y Panamá (11). En México, desde 1940 se ha detectado la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas en sueros de humanos, sin embargo no existe un sistema confiable de casos (16).

Estados Unidos en uno de los países vecino con más alta tasas de morbilidad y mortalidad por esta enfermedad. Según sus reportes epidemiológicos los hombres parecen estar en mayor riesgo de infección posiblemente por una alta exposición de tipo recreacional u ocupacional a los hábitats de las garrapatas. Asimismo aunque muchos estudios en las décadas anteriores en aquél país indicaban que la mayor incidencia de FMMR ocurría en niños menores de 10 años, la vigilancia en los últimos años revela que se encuentra una mayor incidencia por edad en el grupo de personas entre los 50-64 años. Sin embargo la mortalidad en el grupo pediátrico se reporta que fallecen actualmente hasta 3% (17).

Sin embargo de acuerdo a lo reportado por Bustamante y Varela en el siglo pasado, la caracterización de la enfermedad en residentes de estado del norte como Sonora y Sinaloa demostró que los rasgos epidemiológicos de la FMMR en la región eran diferentes a los reportados en los EUA. Estos investigadores encontraron una enfermedad doméstica de comunidades rurales que

atacaba preferentemente a niños y con elevada letalidad (18).

Por ejemplo algunas series de casos realizadas en niños mexicanos, la más grande realizada en el Hospital Infantil Universitario de Torreón, Coahuila, en un periodo de 32 años (1975- 2007) en 115 casos pediátricos, se reporta una mayor frecuencia en niños menores de 5 años (18) (19), sin proveerse posibles causas epidemiológicas al respecto. Esto se repite para el brote en Coahuila del 2012 con la predominancia del mismo grupo de edad. Por otro lado en el boletín epidemiológico para el brote de Mexicali en el 2009 reporta que la edad más común fue de 5 a los 9 años de edad (16).

En cuanto a los periodos de presentación, esta enfermedad producida por vector es considerada estacional, con más frecuencia en los meses de abril a septiembre (16).

Los determinantes asociados con la adquisición de la enfermedad se focalizan principalmente en las condiciones de higiene de las viviendas y la convivencia con perros infestados de garrapatas infectadas con *R. rickettsii*, así como también a aspectos de situación socioeconómica desfavorable y desplazamiento poblacional (15).

En los pacientes no tratados el desenlace puede ser fatal, la tasa de mortalidad puede ser hasta del 35%. La población pediátrica representa una población con mayor riesgo de muerte, siendo así que en el último Aviso Epidemiológico del 2012 sobre el brote en el estado de Coahuila se reportó que el 78% de los casos y el 90% de las defunciones fueron niños, de una muestra de 29 pacientes. Las muestras correspondientes a defunciones fueron positivas a Rickettsiosis, incluida una a *Rickettsia rickettsii*. Asimismo 20% de las muestras de contactos de varios casos presentaron serología positiva a *Rickettsia spp* (9).

Hasta la última semana epidemiológica (Número 18, Volumen 32, Semana 18) del 3 al 9 de mayo del año en vigencia se han reportado un total de 29 casos de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas con la siguiente distribución: Baja California 5 casos, Coahuila y Sinaloa 4 casos, Guanajuato y Nuevo León 2 casos. En el 2014 para esta misma semana se habían reportado ya 92 casos (20).

Por último bajo el rubro de "Otras Rickettsiosis" se reportaron para la misma semana del 2015 un total de 425 casos (20).

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas iniciales de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas son inespecíficos y se parecen a los de otras enfermedades infecciosas y no infecciosas (21). Inicia con un periodo de incubación que dura alrededor de 3 a 14 días (9).

En la fase temprana de la enfermedad se presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, escalofríos y cefalea (22) (23). La fiebre y la cefalea casi siempre están presentes. La erupción cutánea a menudo está ausente en la fase temprana. Tradicionalmente se refiere que la fiebre se observa en 100% de los casos y es mayor a 40°C (10). Dolor de cabeza suele ser bastante intenso, los niños pequeños pueden manifestar el dolor como náuseas y vómito (23).

Además de la cefalea, se reportan varios síntomas neurológicos que por lo general preceden al desarrollo del exantema. Aproximadamente 40% de los casos, los pacientes pueden desarrollar letargo, fotofobia, meningismo, amnesia. Ocasionalmente, las manifestaciones neurológicas pueden progresar hacia ataxia, neuropatía sensorial, parálisis de nervios craneales, paresias, confusión, alucinaciones, delirio, estupor o coma (10). Es importante tomar en cuenta que los déficits neurológicos focales, las crisis convulsivas, sordera transitoria, signos meníngeos y fotofobia pueden sugerir la meningitis o meningoencefalitis. (9,24)

Durante los primeros días de iniciada la infección, los pacientes generalmente desarrollan náusea y vómito (30 a 60% de los casos), dolor abdominal (16 a 52%) y diarrea (1 a 32%). Hepatoesplenomegalia se observa en la necropsia de todos los casos fatales y durante el examen físico en 12 a 25% de los pacientes. Lesiones pancreáticas se pueden observar en casos fatales de FMMR. (10)

Posteriormente, se establece la triada clínica clásica de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas consiste en: fiebre, cefalea y erupción cutánea. Esta triada rara vez se presenta en las primeras fases de la infección, incluso puede no presentarse nunca en algunos individuos. La proporción de pacientes que la presenta aumenta de menos de 5% en los primeros tres días a 60%-70% en la segunda semana después de la exposición al agente infeccioso. (23).

El exantema aparece después de 3-5 días del inicio de la fiebre, es un signo de diagnóstico importante, aparecen en un pequeño número de casos en el primer día y en alrededor del 50% de los casos en el tercer día, (21), por lo que su presencia no debe ser considerada como sine qua non del diagnóstico. Generalmente, el exantema es macular al inicio, de 1 a 5 mm de diámetro, evolucionando posteriormente a papular y petequial o papulovesiculoso. La afectación palmoplantar suele ser tardía. Típicamente, la forma inicial de la lesión comienza con pequeñas máculas

eritematosas en las áreas de los tobillos y muñecas, o pueden aparecer en el tórax (10% de los casos) o de manera difusa (10% de los casos). La mácula es una zona de vasodilatación y eritema, cuyo centro contiene los focos infecciosos de los vasos sanguíneos. Al final de la primera semana, en más de 50% de los casos, la erupción involucra la dermis por edema perivascular y comienza la aparición de lesiones maculopapulosas con petequias (10). Como la base fisiopatológica de la erupción es la vasculitis de pequeños vasos, a medida que ésta empeora, el brote cutáneo también lo hace (23).

Al iniciarse la fase eruptiva aumenta la intensidad de la cefalea y de la tos y se acentúa más el estado de sopor. En esta fase es común que exista oliguria, taquicardia desproporcionada a la temperatura, polipnea, respiración superficial o hipotensión arterial (4).

Las manifestaciones oculares incluyen conjuntivitis (30% de los pacientes), edema del nervio óptico, oclusión arterial, engrosamiento de la vena o hemorragia retiniana y desprendimiento de la retina. Dentro de las manifestaciones musculoesquelética frecuentes se encuentra mialgia (10).

En series pediátricas en México se describen otros síntomas como linfadenopatía, edema en extremidades y edema periorbitario (24). Las formas graves presentan además falla renal, edema periférico, hipovolemia, delirio, convulsiones y coma, trombosis, pericarditis (23).

Asimismo dentro de las secuelas observadas se encuentran los déficits neurológicos entre los que se incluyen disfunción del habla y de la deglución, encefalopatía global, ataxia y ceguera central (24).

LABORATORIO

Al igual que el cuadro clínico, los resultados de laboratorio son inespecíficos. Algunas características de laboratorio son comunes y sugieren el diagnóstico. La mayoría de los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas presenta trombocitopenia como consecuencia del secuestro de plaquetas y su destrucción en la microcirculación; la alteración en las pruebas hepáticas (elevación de transaminasas) también es común y ambos hallazgos pueden ser claves para el diagnóstico (23). (Cuadro I)

El recuento de leucocitos puede estar elevado, disminuido o normal. La hiponatremia, causada por el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina, es la alteración bioquímica más común, se produce hasta en la mitad de todos los casos. El líquido cefalorraquídeo suele mostrar pleocitosis linfocitaria y un ligero aumento de las proteínas, con un electroencefalograma que puede mostrar alteraciones corticales no focales. Los hallazgos de laboratorio que se asocian con compromiso grave son la elevación de los azoados y de la creatinasa (producida por el daño muscular secundario a la vasculitis) (23).

Otras alteraciones que se han observado es la prolongación de los tiempos de coagulación, elevación de DHL mayor a 350 UI, acidosis metabólica y/o respiratoria y coagulación intravascular diseminada (9) (23) (19).

ALTERACIONES HEMÁTICAS EN LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO EN NIÑOS CON FIEBRE MANCHADA	
PARÁMETRO	%
Anemia	60
Leucocitosis	70
Neutrofilia	50
Bandemia	40
Plaquetopenia	70
Tp* alargado	75
Tpt* prolongado	70
Alteraciones en el LCR	30

Cuadro I. Tomado de: De Lara Huerta J, Cárdenas Barragán R. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría Revisión clínica de una serie de 115 casos. Rev Enfer Infec Pediatr 2008; 22

DIAGNÓSTICO

El Centro de Control de Enfermedades de E.U. a través de su Sistema de Vigilancia Nacional para Enfermedades Notificables con última revisión del 2010, señala las siguientes categorías para su diagnóstico (25):

- **Sospechoso:** Un caso con evidencia por laboratorio de infección actual o previa pero sin información clínica disponible.
- **Probable:** Caso clínico compatible que no tiene soporte de evidencia por laboratorio.
- **Confirmado:** Caso clínico compatible con confirmación por laboratorio.

Para lo anterior se toman en cuenta criterios de tipo clínicos y por laboratorio (Cuadro II) (25):

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, PRUEBAS DE LABORATORIO Y PRUEBAS ESPECIALES PARA DEFINICION DE CASO EN ENFERMEDAD DE FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS	
CLINICO	PRUEBAS ESPECIALES
<p>Cualquier enfermedad febril que se acompañe de malestar general, mialgias, náusea/vómito o signos neurológicos. Presencia de exantema maular o maculopapular que no respeta palmas o plantas.</p>	<p>Confirmatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de cuatro veces los valores en serología de la IgG específica para <i>Rickettsia rickettsii</i> por inmunofluorescencia en muestras pareados de suero (el primero tomado en la primera semana de enfermedad y el segundo posterior de 2 a 4 semanas), o • Detección de DNA de <i>R. rickettsii</i> en una muestra por amplificación por reacción de la cadena de polimerasa (PCR), o • Evidencia del antígeno del grupo de la fiebre manchada en biopsia o autopsia por inmunohistoquímica • Aislamiento de <i>R. rickettsii</i> de una muestra de cultivo de células. <p>De soporte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia serológica de elevación de anticuerpos de tipo IgG o IgM reactivos contra <i>R. rickettsii</i> por Inmunofluorescencia, ELISA, dot-ELISA o aglutinación en látex.
<p>LABORATORIO</p> <p>Presencia de anemia, trombocitopenia o elevación de las transaminasas.</p>	

Cuadro II. Tomado de de Centers for Disease Control and Prevention National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) Division of Vector-Borne Diseases (DVBD), en su página de internet.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La serología, que hoy en día es el método diagnóstico más utilizado; la infección debe confirmarse mediante elevación de cuatro veces por arriba del título de IgM para *Rickettsias* con el método de micro-inmunofluorescencia (MIF) en muestras pareadas o en una ocasión $>1:64$. Presenta una sensibilidad de 84 a 100% y una especificidad de 99 a 100%. Su limitación son las reacciones cruzadas con los diferentes biogrupos de *Rickettsias* (1). Durante el curso de la enfermedad, los anticuerpos comienzan a formarse de 7 a 10 días después del inicio de síntomas, un resultado negativo antes de 7 días no descarta la infección por *Rickettsia* sp. Los IgM usualmente comienzan a desarrollarse al mismo tiempo que los IgG y ambos permanecen elevados por meses o a veces por años, aunque cabe mencionar que los IgM son menos específicos. Para la fiebre manchada de las Montañas Rocosas los anticuerpos IgM comienzan a disminuir después de 3 a 4 meses, mientras que los anticuerpos IgG persisten de 6 a 8 meses (26).

La reacción de Weil-Félix determina de forma cruzada los anticuerpos de *Rickettsias* detectando aglutininas de *Proteus vulgaris* OX 19 y OX-2, siendo positivo más de 1:160 en casos de epidemia y más de 1:320 en casos aislados, sin embargo es poco inespecífico e insensible (1).

El cultivo de las *Rickettsias* requiere de un laboratorio de bioseguridad nivel III, ya que emplean cultivos celulares en varios tipos de tejidos animales y fibroblastos de pulmón de embrión humano. (1). La inoculación en ratones lactantes para posteriormente identificar bacterias en frotis teñidos por Giemsa, Macchiavello, Ruiz Castañeda o Giménez, o la biopsia de lesión vasculítica con tinción por inmunofluorescencia de las bacterias, son otras opciones (1).

La prueba de PCR ha sido aplicado a la amplificación del ADN de *R. rickettsii*, usualmente de sangre periférica o plasma. Para todos los *Rickettsia* spp, patógenos, el gen de la lipoproteína 17 kDa es el blanco principal, empleando una secuencia de genes que amplifica un fragmento de ADN par de base 231. El citrato sintetasa localizada en el gen *gtIA* y los genes *OmpA* también han sido amplificados diagnósticamente. A pesar de que PCR es una buena herramienta para diagnóstico, pueden surgir problemas con falsos positivos debidos a contaminación de AND o PCR, rendimiento insuficiente de ADN para preparación de muestras y la presencia de inhibidores de PCR tales como quitina o heme en el preparado de ADN (27). En algunos estudios se ha estudiado la sensibilidad y utilidad de diferentes métodos de PCR en donde al utilizar las reacciones secuenciales se alcanza una positividad entre 62% utilizando el gen *OmpB*, de 92% utilizando el gen *OmpA* una sensibilidad total de 100% al utilizar en combinación los tres métodos secuenciales (28).

Si el paciente presenta exantema, tanto PCR o inmunohistoquímica pueden llevarse a cabo en muestra de biopsias tomadas de las lesiones. Esta prueba puede arrojar resultados relativamente

rápido. Tiene una buena sensibilidad (70%) cuando se aplican a muestras de tejido tomadas durante la fase aguda o antes de que el tratamiento antibiótico haya sido instaurado, sin embargo un resultado negativo no debe de ser usado para tomar decisiones terapéuticas. Asimismo PCR, cultivo e inmunofluorescencia se pueden aplicar a muestras de autopsias (hígado, riñón, bazo, etc.) tomadas posterior a la muerte del paciente, siendo la sensibilidad de la reacción en cadena de polimerasa de 50% y del tipo anidada de hasta el 100% (1).

TRATAMIENTO

La Doxicilina es la primera línea de tratamiento recomendada tanto por los Centros de Control de Enfermedades como por la Academia Americana de Pediatría en niños de todas las edades y se debe de empezar inmediatamente cuando se sospecha la enfermedad. El uso de otros antibióticos se asocia a mayor riesgo de muerte (29).

La dosis recomendada es de 2.2 mg por kilo de peso 2 veces al día. El tratamiento debe de darse por al menos 3 días después de que la fiebre remita y hasta que haya mejoría clínica. La duración estándar del tratamiento es de 7 a 14 días (29).

Por lo común la tetraciclina no se administra en niños menores de ocho años de vida por el riesgo de manchado del esmalte dental, pero casi todos los expertos consideran que la Doxicilina es el medicamento más indicado para niños de cualquier edad. Entre las razones de tal preferencia están: el manchado de los dientes depende de la dosis de tetraciclina; hay menor posibilidad de que la Doxicilina manche el esmalte de los dientes en desarrollo, en comparación con otras tetracilinas; la Doxicilina es eficaz contra Ehrlichiosis la cual puede parecerse en el curso clínico a FMMR (30).

En caso de alergia a la Doxicilina y cuando el cuadro clínico se considere como leve, se puede considerar el uso de cloranfenicol, considerando el riesgo de que puede producir anemia aplásica y síndrome del infante gris (29).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de mayor importancia para la FMMR en nuestro medio es el dengue hemorrágico con el cual se realiza un diagnóstico incorrecto hasta en el 25% de los casos, sin embargo en Dengue el exantema inicia en el tronco y respeta las manos y los pies; asimismo por laboratorio, la plaquetopenia se asocia a leucopenia y hemoconcentración (5).

Debe de hacerse diagnóstico diferencial con enfermedades febriles que durante su evolución presentar exantema, algunos ejemplos se muestran en la Tabla 2. Asimismo deben de ser incluidas en el diagnóstico diferencial la fiebre tifoidea, el sarampión, la leptospirosis, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque tóxico (5) (Cuadro III).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES PARA LA FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS				
ENFERMEDAD	AGENTE CAUSAL	ESTACIÓN DEL AÑO	FASE AGUDA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
FMMR	Rickettsia rickettsii	Primavera a verano	Fiebre, cefalea, malestar general, a veces síntomas gastrointestinales, exantema 2-4 días en >50% de los pacientes	El exantema inicia en extremidades y se mueve hacia el tronco. Puede involucrar palmas y plantas. Progresión de maculopapular a petequeal.
Tifus murino	Rickettsia typhi	Esporádico	Fiebre, malestar general, cefalea, exantema 4-5 días en >50% de los pacientes.	Exantema maculopapular que involucra tronco y extremidades
Ehrlichiosis	Ehrlichia chaffeensis	Primavera a verano	Fiebre, malestar general, cefalea, exantema en aprox. 30% de los pacientes	Exantema eritematoso, maculopapular o petequeal, más común en niños que en adultos.
Faringitis por Estreptococo del grupo A	Streptococcus del grupo A	Otoño a invierno	Inicio abrupto de fiebre, odinofagia, malestar general. Exantema sigue a la fase aguda	Causa exantema petequeal en niños
Meningococcemia	Neisseria meningitidis	Durante todo el año, especialmente en invierno a principio de primavera	Fiebre y exantema (si hay bacteremia) en las primeras 24 hrs	Exantema maculopapular y petequeal que usualmente inicia en las extremidades inferiores, se mueve hacia el tronco.
Eritema infeccioso	Parvovirus humano B19	Finales de invierno a inicio de verano	Fiebre moderada, síntomas generales leves antes del inicio de exantema	Signo de las "mejillas abofeteadas". Rash en encaje en tronco.
Roseola	Herpesvirus humano 6	Durante todo el año, especialmente en invierno a principio de primavera	Fiebre 3-5 días, posteriormente exantema. Más común en niños <2 años	Exantema maculopapular que inicia en tronco y se disemina a cualquier región del cuerpo. Desaparece rápidamente.
Infección por enterovirus	Echovirus, coxsackievirus y otros enterovirus no-polio	Verano y Otoño, pero puede ocurrir durante todo el año	Enfermedad febril no específica, con o sin exantema.	Exantema maculopapular fino al iniciar la fiebre. Inicia en la cara y se distribuye hacia el pecho y extremidades. Puede llegar a ser petequeal.

Cuadro III. Diferentes entidades que pueden ocasionar síndrome febril, hemorrágico o exantemático y que deben considerarse para el diagnóstico diferencial de FMMR. Tomado de Centers for Disease Control and Prevention National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) Division of Vector-Borne Diseases (DVBD), en su página de internet.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El grupo de las enfermedades Rickettsiales y en particular la enfermedad de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas es un problema de salud reemergente en México, de relevancia epidemiológica sobre todo en Estados del norte de la República, sin embargo con características epidemiológicas diferentes de las encontradas en países colindantes al nuestro, con diferencias en las caracterizaciones de los vectores y hospederos, así como del grupo etario.

Este problema de salud pública tiene una alta tasa de mortalidad lo cual puede estar condicionado y acrecentado por factores como pobreza, desnutrición y políticas sanitarias deficientes. Aunado a esto el desconocimiento por parte de la población y del personal de salud de los riesgos de exposición a diversos vectores y hospederos, así como de las características clínicas y de laboratorio en fases tempranas de la enfermedad hace que la morbimortalidad por FMMR se encuentre en incremento en nuestro país.

Es de importancia recalcar que a pesar de que gracias a varias series de casos por FMMR reportados durante los últimos años se conoce que el grupo de edad más afectado por este padecimiento es el grupo pediátrico, no se ha estudiado la relación con los antecedentes epidemiológicos, datos clínicos o de laboratorio lo cuales puedan incrementar el riesgo de presentar la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio en pacientes pediátricos confirmados para Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en la República Mexicana?

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

1. Si un paciente pediátrico presenta factores epidemiológicos como pertenecer al género masculino, tener una edad entre los 5-9 años, contacto con caninos y/o mordedura por garrapata entonces incrementa el riesgo de tener Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas.
2. Si un paciente pediátrico se encuentra infectado por *R. rickettsii* entonces presentará con más frecuencia los signos y síntomas de la triada clínica clásica de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas.

OBJETIVOS

1.-Describir las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímicas de los pacientes pediátricos de la República Mexicana con sospecha de FMMF que fueron atendidos en un hospital pediátrico de segundo y otro de tercer nivel de atención del IMSS

2.-Determinar los factores epidemiológicos de exposición como riesgo para adquirir FMMR en niños de la República Mexicana que fueron atendidos en un hospital pediátrico de segundo y otro de tercer nivel de atención del IMSS

3.- Comparar las características clínicas y de laboratorio en pacientes positivos y negativos para prueba confirmatoria con PCR.

UNIVERSO Y MUESTRA

Reportes de pacientes con sospecha de infección por *Rickettsia rickettsii*, que fueron enviados a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias Siglo XXI en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2018 a marzo de 2015.

La muestra fue de casos consecutivos por conveniencia analizando los registros y muestras sanguíneas de laboratorio de todos los pacientes referidos, con un total de 170 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad de 0 a 16 años con sospecha de enfermedad Rickettsial de acuerdo con los criterios clínicos y de laboratorio de los CDC para FMMR y para los cuales se envió muestra para análisis por PCR de *Rickettsia rickettsii*.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 16 años de edad.
- Pacientes diagnosticados con enfermedad crónica o aguda previa al inicio del cuadro.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Se eliminaron del estudio a aquéllos pacientes en los que se encontraron incompletos tres o más campos de evaluación de la encuesta "Reporte de caso de Enfermedades Rickettsiales Transmitidas por Garrapata".

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Por intervención: observacional

Por su medición en el tiempo: transversal

Por su temporalidad: retrospectivo

Por su direccionalidad: regresivo

Tipo de fuente de datos: secundaria

UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias Siglo XXI en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se recolectaron datos a partir del año 2010 hasta marzo del 2015.

METODOLOGIA

En una primera etapa se recibieron muestras de sangre de pacientes con sospecha de Rickettsiosis de todas las edades procedentes de Hospitales de 2º y 3er nivel de atención del IMSS de la República Mexicana, con la finalidad de realizar prueba confirmatoria de PCR para *R. rickettsii* en muestra sanguínea. A todos los pacientes se les realizó por parte de médico tratante la encuesta “Reporte de caso de Enfermedades Rickettsiales Transmitidas por Garrapata”, la cual se encuentra validada por contenido y por aspecto (Anexo 1). Para todos los casos se realizó prueba de PCR específica para identificación del gene *gltA* que codifica para la citrato sintetasa.

Los pacientes pediátricos fueron un total de 170, los cuales procedían del Hospital de Pediatría de Mexicali (Baja California), en donde todos los pacientes eran residentes de dicha ciudad, y del Hospital de Pediatría CMN SXXI que atendió pacientes de otros seis estados de la República incluidos: Distrito Federal, Yucatán, Morelos, Veracruz, Tabasco, Guerrero, Oaxaca, Estado de México, Querétaro, San Luis Potosí, Puebla, Chiapas y Sinaloa.

Se realizó la siguiente definición de caso:

- Caso sospechoso a todos los pacientes que tenían manifestaciones clínicas y/o pruebas de laboratorio descritas por la CDC para FMMR pero sin estudio confirmatorio.
- Caso positivo a aquellos pacientes con manifestaciones clínicas y/o laboratorio para FMMR que resultaron con prueba PCR positiva.
- Caso negativo a aquellos pacientes con manifestaciones clínicas y/o laboratorio para FMMR que tuvieron prueba para PCR positiva.

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva

Los datos recolectados se analizaron con el programa estadístico SPSS Statistics V.22.0. Se hizo el análisis de la distribución normal de cada variable con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y de acuerdo a esto se realizó la siguiente estadística descriptiva:

- Las cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes.
- Las variables cuantitativas distribuidas de manera normal se describieron con la medida de tendencia central promedio y desviación estándar como medida de dispersión.
- Las variables cuantitativas sin distribución normal se presentaron con la mediana como medida de tendencia central y rangos intercuantiles como medida de dispersión.

Estadística analítica

Para el grupo de los confirmados se realizó análisis de riesgo para las variables sociodemográficas con las razones de momio para la prevalencia como medida de asociación y se realizó análisis estadístico con prueba de χ^2 de Mantel y Haenzsel con IC 95% y $p > 0.05$ como significativa, o con prueba exacta de Fisher, según el caso.

Cuadro IV. OPERALIZACIÓN DE VARIABLES					
VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	VALORES	
CONTACTO CON HOSPEDEROS	Proximidad del paciente con caninos que puede ser transmisor del vector.	Encontrarse en proximidad con perros domésticos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No	
MORDEDURA POR GARRAPATA	Mordida o herida causada por la mordedura de garrapatas que han sido identificadas como vectores de enfermedad Rickettsial	Referencia de paciente o familiares de paciente de mordedura o lesión de mordedura por cualquier garrapata.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No	
FIEBRE	Se define como la temperatura axilar igual o $>38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura igual o mayor a 38°C sostenido en 1 hora.	Presencia de elevación de la temperatura por encima de 38°C	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No	
EXANTEMA	Lesiones maculares o maculopapulares con inicio en muñecas y tobillos, de progresión centripeta que afecta palmas y plantas.	Presencia de lesiones ya sea maculares, maculopapulares o petequiales que no respeta palmas o plantas	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No	
CEFALEA	Síntoma que se refiere a dolor localizado en la bóveda craneana, de características e intensidad variables dependiendo de la causa que las origina.	Dolor de cualquier localización en región de cabeza de intensidad variable.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No	

MIALGIA	Síntoma referido a dolor en cualquier músculo o grupo muscular.	Dolor de tipo muscular en cualquier localización y de intensidad variable	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
ARTRALGIA	Dolor ya sea en una o más de cualquiera de las articulaciones en el cuerpo	Dolor con localización en articulaciones de intensidad variable	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
ARTRITIS	Inflamación de una articulación debida a causas infecciosas, inmunológicas o metabólicas	Incremento en el volumen, cambio de coloración o aumento de calor en cualquier articulación.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
ASTENIA	Síntoma subjetivo referido a la disminución de la fuerza.	Disminución de la fuerza de intensidad variable.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
NÁUSEA	Sensación de malestar que se siente en el estómago cuando se tiene ganas de vomitar.	Sensación subjetiva de vómito.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
VÓMITO	Expulsión violenta por la boca de lo que está en el estómago	Salida del contenido gástrico o gastroalimentario de manera súbita y no provocada.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
PETEQUIAS	Puntos hemorrágicos pequeños en piel o mucosa.	Presencia de puntos hemorrágicos en cualquier localización de piel o mucosas	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
EPISTAXIS	Signos clínico referido a la presencia de sangrado por las narinas que puede ser anterior o posterior.	Presencia de salida de material hemático por narinas	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
HEPATOMEGALIA/ ESPLENOMEGALIA	Incremento del tamaño del hígado o bazo por causas autoinmunes, infecciosas o metabólicas.	Palpación de la masa hepática o esplénica por debajo del reborde costal derecho más allá del límite permitido para la edad del paciente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sí No
LEUCOPENIA	Recuento de glóbulos blancos por debajo de -2DE para la edad del paciente.	Disminución de la cuenta de leucocitos en biometría hemática de muestra venosa por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad del paciente.	Cuantitativa Discreta	Sí No
PLAQUETOPENIA	Disminución de cifra plaquetaria menor de 150,000 cel/mm ³	Disminución de la cuenta de plaquetas en biometría hemática de muestra venosa que se encuentre por debajo de 150,000cel/mm ³	Cuantitativa Discreta	Sí No
ANEMIA	Cifra de hemoglobina por debajo de -2DE para la edad del paciente.	Disminución de la cifra de hemoglobina en biometría hemática de muestra venosa que se encuentre debajo de 2 desviaciones estándar para el paciente pediátrico.	Cuantitativa Continua	Sí o No

IMPLICACIONES ÉTICAS

Autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica con número de registro R-2012-785-069 bajo el título: Prevalencia de los Agentes Causales de Enfermedades Rickettsiales Transmitidas por Garrapatas y su Tipificación en vector, roedores y pacientes de la República Mexicana.

Se llevó a cabo según los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación clasificándose de acuerdo a su artículo 17 en su 1er apartado como investigación sin riesgo: “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en lo que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Asimismo se solicitó consentimiento informado de los padres de los pacientes siguiendo la Declaración de Helsinki en su última revisión del 2009, que en su apartado “Principios para toda investigación Médica” menciona se solicitará para “...la investigación que se utilice material o datos humanos identificables...para su recolección, análisis, almacenamiento y reutilización.”

INFRAESTRUCTURA Y RECURSOS HUMANOS

Se utilizaron para este estudio las instalaciones del Laboratorio de Enfermedades Infecciosas Emergentes, UIMEIP, dentro del Hospital de Pediatría CMN SXXI. Aquí se llevó a cabo la recepción, análisis o clasificación de las muestras enviadas.

La revisión de las encuestas clínicas-epidemiológicas y, cuando el caso lo requirió, de los expedientes electrónicos o físicos se llevó a cabo por Médico Residente de tercer año de la Especialidad de Pediatría Médica.

RESULTADOS

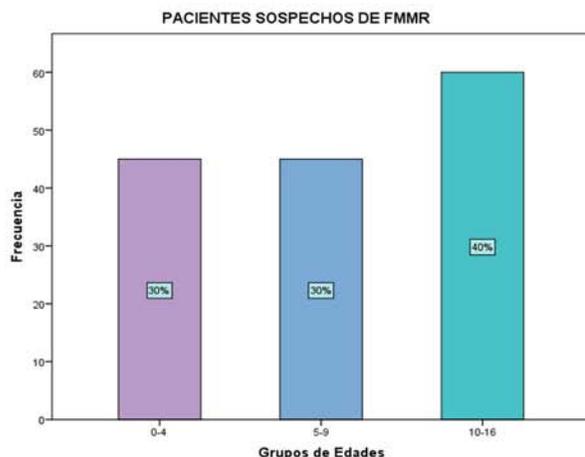
Se incluyeron al estudio 170 pacientes pediátricos provenientes de siete estados de la República Mexicana, fueron eliminados 20 en los que no se pudo colectar datos sobre los antecedentes epidemiológicos, datos clínicos o de laboratorio. La relación del género en los pacientes sospechosos se distribuyó 1:1 entre masculino y femenino. Encontramos una mediana para la edad de 8 años con percentil 25-75 entre 4-12 años. Los estados de donde se recibieron la mayor cantidad de casos fueron Baja California (61%), Distrito Federal (19%) y Morelos (4%) (Tabla No.1).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES SOSPECHOSOS, POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA PCR CONFIRMATORIA DE FMRR

	SOSPECHOSOS N= 150	PCR R.R. + N=54 (36%) †	PCR R.R. - N=96 (64%) †
GÉNERO			
HOMBRE	75 (50%)	33 (61%)	42 (43%)
MUJER	75 (50%)	21 (38%)	54 (56%)
EDAD			
MEDIANA	8	7	8
PERCENTILES *			
25	4	3,7	4
50	8	7	8,5
75	12	12	13
ESTADO DE LA REPÚBLICA			
BAJA CALIFORNIA	92 (61%)	48 (88%)	44 (68%)
DISTRITO FEDERAL	29 (19%)	4 (7%)	25 (26%)
MORELOS	6 (4%)D	1 (1%)	5 (5%)
VERACRUZ	4 (2.6%)	0	4 (4.1%)
GUERRERO	4 (2.6%)	0	4 (4.1%)
QUERÉTARO	4 (2.6%)	0	4 (4.1%)
ESTADO DE MÉXICO	3 (2%) D	0	3 (3.1%)
YUCATÁN	2 (1.3%)	0	2 (2%)
TABASCO	1 (0.6%)	1 (1%)	0
OAXACA	1 (0.6%)	0	1 (1%)
SAN LUIS POTOSI	1 (0.6%)	0	1 (1%)
PUEBLA	1 (0.6%)	0	1 (1%)
CHIAPAS	1 (0.6%)	0	1 (1%)
SINALOA	1 (0.6%)	0	1 (1%)

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes sospechosos, confirmados y negativos. Totales y Frecuencias. *Se presentan las edades en rangos intercuartiles. † Porcentajes para cada grupo.

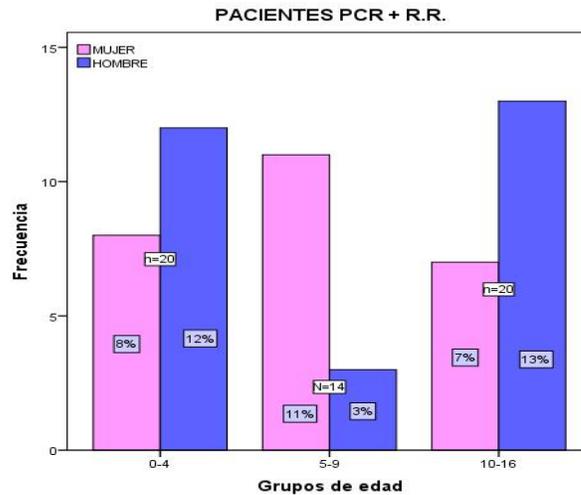
Los paciente se distribuyeron por grupos de edad de la siguiente forma: 0-4 años (45 pacientes) y 5-9 años (45 pacientes) 9-16 años (60 pacientes) (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución por grupo de edades en los pacientes sospechosos de Fiebre Manchada de las Montañas .Rocasas. N=150 pacientes.

Fueron positivos para FMMR 54/150 (36%) pacientes pediátricos, de los cuales 5/54 (9.2%) fallecieron, tres niñas y 2 niños. Tres de los casos se presentaron en el grupo de 9-16 años, uno en el de 5-8 años y uno más con 4 meses de vida.

La distribución por grupos de edad en los pacientes positivos fue similar para la edad de 0-4 y 10-16 años con un total de 20 pacientes en cada uno, mientras que se presentaron 14 pacientes en el grupo de 5-9. La relación masculino-femenino fue de 1.6:1, excepto para el grupo de 5-9 años en donde se encontró predominancia de los pacientes femeninos. (Gráficas 2).



Gráficas 2 y 3. Gráficas de agrupación por sexo/edad para los grupos de confirmados y negativos. En cada columna se muestran los totales para cada caso.

La mayoría de los pacientes positivos procedían del estado de Baja California (88%), Distrito Federal (7%), sólo un bajo porcentaje en Morelos (1%) y Tabasco (1%) (Figura 5).



Figura 1. Distribución de los casos estudiados

- Estados de procedencia de pacientes sospechosos.
- ★ Estados con pacientes positivos en mayor proporción
- ★ Estados con pacientes positivos en menor proporción

Los datos clínicos más frecuentemente presentados en los pacientes positivos por PCR de *R. rickettsii* fueron: Fiebre (92%), astenia (72%), cefalea (57%), mialgia (57%), exantema (55%) con una p significativa. Comparado con los pacientes con PCR negativo para *R. rickettsii* los síntomas más frecuentes fueron fiebre (60%) y artritis (59%), sólo en la tercera parte de los casos cefalea, astenia, exantema y artralgias (Tabla 2).

FRECUENCIAS DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS EN PACIENTES POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA PCR

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PCR R.R. + n =54	PCR R.R. – N= 96	VALOR DE P
FIEBRE	50 (92%)	58 (60%)	<0.01
ASTENIA	39 (72%)	36 (37%)	<0.01
CEFALEA	31 (57%)	37 (38%)	<0.05
MIALGIAS	31 (57%)	27 (28%)	<0.01
EXANTEMA	30 (55%)	36 (37%)	<0.05
ARTRALGIAS	29 (53%)	36 (37%)	0.05
NÁUSEA	26 (48%)	32 (33%)	0.06
VÓMITO	25 (46%)	24 (25%)	<0.01
ARTRITIS	16 (29%)	57 (59%)	<0.01
HEPATOESPLENOMEGALIA	12 (22%)	18 (18%)	0.61
CONJUNTIVITIS	11 (20%)	10 (10%)	0.09
PETEQUIAS	9 (16%)	20 (20%)	0.53
EPISTAXIS	7 (12%)	10 (10%)	0.63

Tabla 2. Frecuencias de los síntomas y signos clínicos en los pacientes positivos y negativos para PCR. *N=150 pacientes

Cuando se asociaron dos signos o síntomas, la presencia de fiebre con exantema o fiebre con cefalea, fue más frecuente en pacientes confirmados con FMMR con significancia estadística. La triada clínica clásica de la FMMR se presentó en el doble de los casos positivos (Tabla 3).

ASOCIACIÓN DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS

	PCR R.R. +	PCR R.R. -	VALOR DE P*
FIEBRE Y EXANTEMA	29	26	<0.01
FIEBRE Y CEFALEA	31	26	<0.01
FEBRE , EXANTEMA Y CEFALEA	15	9	<0.01

Tabla 3. Asociación de las manifestaciones clínicas para pacientes positivos y negativos para PCR. *N=150 pacientes

De los pacientes positivos, en 16 de los casos se obtuvieron los datos de laboratorio, encontrándose la presencia de plaquetopenia en 16 casos (100%), anemia 3 casos (18%) y leucocitosis 2 casos (12%). En la tabla 3 se muestra la medida de tendencia central y dispersión para dichos datos.

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES CONFIRMADOS CON FMMR*

ALTERACIONES DE LABORATORIO	MEDIANA	PERCENTILAS		
		p25	p50	P75
LEUCOCITOS †	6.8 X 10 ³	6.8 X 10 ³	8.3 X 10 ³	10.9 X 10 ³
HEMOGLOBINA	12.9 g/dl	11.9 g/dl	12.9 g/dl	14.5 g/dl
PLAQUETAS †	236.5 X 10 ³	33.7 X 10 ³	236.5 X 10 ³	378.7 X 10 ³

Tabla 3. Estadística descriptiva de pruebas de laboratorio en pacientes confirmados. N= 16 pacientes
*Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas
†Cifras presentadas en miles/ml

Los antecedentes epidemiológicos que se encontraron como factores de riesgo para estar enfermo por Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas fueron el contacto con hospederos (caninos domésticos), con un riesgo de 3 veces más en comparación con los que no tuvieron dicha exposición $p < 0.01$; asimismo el factor de género mostró que en niños el riesgo es de 2 veces más que en niñas. La localización de la vivienda en área rural incrementa el riesgo 2 veces con significancia estadística. La edad y el antecedente de mordedura por garrapata no presentan diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 4).

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS	R.R. + n= 54	RAZON DE MOMIOS PARA LA PREVALENCIA	IC 95%	Xi CUADRADA DE MANTEL-HAENSZEL	VALO DE P
SEXO H:M	33	2.02	1.02-3.98	4.14	<0.05
EDAD					
1-4	20	1.48	0.80-3.0	1.078	0.27
5-9	14	0.85	0.47-2.53	0.055	0.78
10-16	20	1.48	0.80-3.0	1.078	0.27
ÁREA RURAL	39	2.49	1.21-5.11	6.35	<0.05
CONTACTO CON HOSPEDEROS †	52	4.16	1.36-12.74		<0.01
MORDEDURA POR GARRAPATA [†]	2	0.12	0.00-0.78		0.01

Tabla 4. Razón de Momios para la prevalencia, intervalos de confianza y Xi de Mantel y Heanszel para los factores de riesgo epidemiológicos para los grupos de confirmados y negativos. † Prueba Exacta de Fisher

Se presentaron un total de 5 defunciones dentro del grupo de los confirmados de los cuales 3 fueron mujeres y 2 hombres. Tres de los casos se presentaron en el grupo de 9-16 años, uno en el de 5-8 años y uno más con 4 meses de vida. La mortalidad para el estudio fue 9.2% con una variación de 5.4 a 17.2%.

DISCUSIÓN

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas representa un reto en la Salud Pública de nuestro país debido a su carácter de enfermedad reemergente y su alta tasa de letalidad. El poco conocimiento por parte del personal de salud, sobre las características epidemiológicas, clínicas y datos de laboratorio, condiciona dificultad en el diagnóstico temprano debido a la gran cantidad de entidades nosológicas en la edad pediátrica con las cuales realizar el diagnóstico diferencial.

Este trabajo tuvo como objetivo en primera instancia caracterizar los antecedentes epidemiológicos, manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio presentes en pacientes en edad pediátrica positivos para prueba confirmatoria de PCR para FMRR.

Una de las características que diferencia este estudio de los previamente realizados en México, es la inclusión de pacientes pediátricos que provenían de diferentes Estados de la República Mexicana, obteniendo de esa manera una mejor representatividad de nuestra muestra.

En FMRR el género reportado en la literatura ha sido variable. A nivel mundial se describe la mayor frecuencia en pacientes masculinos. En México en la serie pediátrica de 115 de Coahuila en 2008 (19) y en el boletín epidemiológico en el brote de Mexicali 2009 (16), se reporta una predominancia de niñas sobre niños. En este estudio encontramos una mayor proporción de casos en el grupo de niños, con incremento de dos veces el riesgo, semejante a lo descrito por Martínez-Medina et al. en el 2007 en 15 pacientes (18). Lo anterior se ha asociado a la mayor exposición a actividades al aire libre.

Para la distribución por años de vida, se observó que la frecuencia de casos por edad tenía una distribución homogénea en los tres grupos de 0-4 años, 5-9 años y 10-16 años, sin predominancia clara de alguno sobre el resto. Asimismo, al realizar el análisis estadístico observamos que ninguno de los grupos representaba mayor riesgo sobre otro con significancia estadística. Esto contrasta con los datos reportados en el último aviso epidemiológico por evento de brote en Coahuila del 2012 (9) o en series pediátricas grandes como la de De Lara-Huerta et al. (19), en donde se describe que aquellos pacientes entre los 1-4 años presentan una mayor frecuencia de FMRR. Así también difiere para la distribución reportada en el boletín epidemiológico para el brote de Mexicali del 2009 (16), en donde el mayor número de casos se presentó entre los 5 y 9 años.

En Estados Unidos, se ha reportado que las actividades al aire libre es un factor de riesgo para el contacto con garrapata y sus hospederos. Lo que se encontró en este estudio fue que vivir en área rural incrementa 2 veces el riesgo de infección por *R. rickettsii*, esto puede deberse a la proximidad

de dichas áreas a animales de granja como ganado los cuales pueden ser hospederos intermediarios.

Por otro lado se encontró, como en lo reportado por De Lara et al. (19), que la totalidad del grupo de pacientes pediátricos confirmados estuvo expuesto a caninos, confiriendo un incremento del riesgo de tres veces más que aquéllos que no tuvieron dicha exposición. Sin embargo en el Boletín epidemiológico del 2012 señala una distribución de garrapata infectada en caninos domésticos sólo del 7 al 12% (5). Asimismo se ha descrito en algunos estudios una frecuencia de garrapata infectada por *R. rickettsii* de 1.2% (31), por lo que estas últimas cifras podrían estar subestimadas.

Contrario a lo pensado previo al inicio del estudio, no se encontró que la mordedura por garrapata incrementara el riesgo de presentar la enfermedad, similar a los reportado por Martínez-Medina et al. (18), en donde sólo 1 de 9 casos tuvo antecedente confirmado de mordedura. Este rubro es complejo para su evaluación, ya que es difícil obtener información detallada en pacientes pediátricos de los grupos correspondiente a lactantes, preescolares o incluso escolares.

Según lo esperado, la mayor frecuencia de los pacientes confirmados provenía del norte del país, específicamente del estado de Baja California. Sin embargo este es el primer estudio en donde se confirma su existencia en pacientes pediátricos provenientes del Distrito Federal, Morelos y Tabasco. Esto con el antecedente de que se ha descrito por la secretaria de Salud que en México hasta el 60% reúne las condiciones geográficas, epidemiológicas, geográficas y socioeconómicas, así como de marginación y pobreza para que se favorezca la transmisión del vector (16).

Los signos y síntomas más frecuentemente encontrados en los pacientes positivos por PCR de *R. rickettsii* fueron: fiebre, astenia, cefalea, mialgia, exantema, comparado con los pacientes con PCR negativo para *R. rickettsii* los síntomas más frecuentes fueron fiebre y artritis, y sólo en la tercera parte de los casos cefalea, astenia, exantema y artralgiás. Con lo anterior se observa que más de la mitad de los pacientes confirmados se presentarán con una triada clásica.

La letalidad en nuestro grupo de estudio fue menor a lo reportado en series pediátricas de Coahuila (19) y Sonora (18), habiéndose encontrado desde un 22 hasta 55%, en comparación con la encontrada por nosotros de 9.2%. Lo anterior puede estar explicado debido a que los pacientes fueron estudiados en hospitales de segundo y tercer nivel.

Una de las primeras limitantes en el estudio fue la confirmación de la enfermedad con prueba PCR, sin realizarse inmunofluorescencia en la mayoría de los sospechosos por lo que puede haber una mala selección de los verdaderos negativos. Por otro lado, aunque se sabe que la IFA es el estándar

de oro para la enfermedad, ésta tiene una gran cantidad de reacciones cruzadas entre las bacterias del género *Rickettsia*, sin conferir un diagnóstico específico para FMMR.

Por otro lado la realización de las encuestas se llevó a cabo por médicos tratantes, por lo que la información que se obtuvo no fue de primera mano y en muchas ocasiones se encontró incompleta. Lo anterior deja aún interrogantes en las áreas de exposición en lugares como parques urbanos y zonas boscosas, ya que se ha reportado el vector y roedores infectados, así como del momento de la enfermedad en que se llevó a cabo el estudio.

Así también para los datos de laboratorio no se contó con la totalidad de las pruebas bioquímicas como electrolitos séricos, tiempos de coagulación, pruebas de funcionamiento hepático o líquido cefalorraquídeo, los cuales se han también se ha descrito puede alterarse durante el curso de la enfermedad.

Por último en este estudio no se evaluó el tratamiento administrado, ni tampoco se realizó un seguimiento de los pacientes, por lo que desconocemos las secuelas que pudieron presentarse.

Este estudio muestra algunas evidencias epidemiológicas y clínicas para la identificación de casos pediátricos de FMMR. Sin embargo es necesario realizar otros tipos de estudios para establecer causalidad.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgos encontrados en población pediátrica fueron el género masculino, la exposición a caninos y el vivir en zona suburbana. Por otro lado, el grupo de edad no representó un factor de riesgo. Aunque la mayor frecuencia de pacientes positivos por PCR se presentó en Baja California, es relevante la presencia de casos en los estados del centro y sur del país.

La mordedura por garrapata en pacientes pediátricos puede presentar un subregistro por las características psicosociales inherentes a dicho grupo etario.

Los síntomas clínicos más frecuentemente encontrados en niños con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en los diferentes estados de la República Mexicana fueron fiebre, astenia, cefalea, mialgia, exantema, los cuales incluyen aquéllos descritos para la triada clínica clásica.

Se reporta para nuestro estudio la mortalidad fue de 9.2% menor a lo reportado tanto en brotes como en series pediátricas, probablemente condicionado por el nivel de atención en donde se trataron los casos confirmados.

Es necesario realizar estudios posteriores que incluyan muestras representativas a nivel del territorio nacional para establecer la incidencia de dicha enfermedad. Con lo anterior se podrá determinar las diferencias en las características epidemiológicas o clínicas, pudiéndose establecer posteriormente programas de salud específicos para las diferentes enfermedades rickettsiales.

Asimismo es imprescindible el establecimiento de campañas de divulgación acerca de los factores de riesgo para presentar FMMR, contribuyendo así a una búsqueda temprana de atención médica por parte de la población y al inicio oportuno del tratamiento específico por parte del personal de salud.

REFERENCIAS

- (1) Mercado-Uribe MC. Rickettsiosis, Historia y actualidades. *Enf Inf Microbiol* 2010;(1): 25-31.
- (2) Rickettsiosis: Reseña Histórica, Departamento de Salud del Estado de México, 2012
- (3) Sanfilippo-Borrás J. Algunas Enfermedades y Epidemias en torno a la Revolución Mexicana, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48(2):163-166
- (4) Cueva-Cardona C. Ciencia de punta en el Instituto Bacteriológico Nacional (1905-1921). *Historia Mexicana* LVII(1): 67-74
- (5) Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Número 46, Volumen 27, Semana 46. Del 14 al 20 de Noviembre de 2010
- (6) Kliegman R M, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Tratado de Pediatría* 18a ed, España: Ed. Elsevier; 2009. P1289-1293
- (7) Dumler JS, Barbet AF, Bekker CPJ, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, description of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2001, 51, 2145-2165.
- (8) Quintero Vélez JC, Hidalgo M, Rodas González JD. Rickettsiosis: una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Universitas Scientiarum*, 2012;17(1): 82-99
- (9) Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aviso epidemiológico Rickettsiosis: Incremento de casos de Rickettsiosis en Coahuila. 1ª edición. México: CONAVE; 15 de Noviembre de 2012 [consulta 15 marzo 2015]. http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/vigilanciaepidem/aviso_rickettsiosis_151112.pdf
- (10) Barba Evia JR. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Rev Mex Patol Clin* 2009; 56(3):193-208
- (11) Esteve-Gassent MD, Pérez de León AA, Romero-Salas, Feria-Arroyo TP, Patino R, Castro-Arellano I, et al. Pathogenic landscape of transboundary zoonotic diseases in the Mexico-US border along the Rio Grande. *Front. Public Health* 2014; 2:177.
- (12) Izquierdo Nájera CA, Importancia de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* como vector de enfermedades infecciosas en la clínica de perros y en la salud pública (Tesis doctoral), Universidad Veracruzana: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 2012
- (13) Mac Beath DH. Rickettsiosis. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológico y Control de Enfermedades, Dirección de Programa de Enfermedades Transmitidas por Vector. 2009
- (14) Sosa- Gutierrez C, Vargas-Sandoval M, Torres J and Gordillo-Pérez G. Tick-Borne Rickettsial Pathogens in Rodents from Mexico. *J Biomedical science and Engineering* 2014;7:884-889

- (15) Norma Oficial Mexicana NOM–EM001–SSA 2–1999 de emergencia para la vigilancia, prevención y control de enfermedades transmisibles por vector. Secretaría de Salud, 1999.
- (16) Actualización en la Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis: Enfermedad endémica y emergente. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2009
- (17) Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis. United States: A Practical Guide for Physicians and other Health-care and Public Health Professionals. MMWR Recomm. 2006;55:1-27
- (18) Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Padilla-Zamudio JG, Rojas-Guerra MG. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. Gac Méd Méx 2007;143(2): 137-140
- (19) De Lara Huerta J, Cárdenas Barragán R. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría Revisión clínica de una serie de 115 casos. Rev Enfer Infec Pediatr 2008; 22(85): 4-9
- (20) Boletín Epidemiológico Número 18, Volumen 32, Semana 18, Del 3 al 9 de mayo del 2015: Indicadores de evaluación del Sistema de la Notificación Convencional Correspondientes al Primer Trimestre del 2015. Pág. 30.
<http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2015/sem18.pdf>
- (21) Martínez-Medina MA, Padilla-Zamudio G, Solís-Gallardo LP, Guevara-Tovar M. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas. Informe de dos casos. Gac Med Mex 2005;141(4):309-312.
- (22) Centers for Disease Control and Prevention National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Tickborne diseases of the United States. A Referencia Manual for Health Providers, Third Edition, 2015.
- (23) Díaz JS, Cataño JC. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. Infectio. 2010; 14(4): 264-276
- (24) Buckingham SC, Marshal GS, Gordon ES, Woods CR, Jackson MA, Patterson LER, Jacobs RF; Tick-Borne Infections in Children Study Group. Clinical and Laboratory Features, Hospital Course, and Outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in Children. J Pediatr 2007;150:180-4
- (25) Centers for Disease Control And Prevention [Internet]. Atlanta, EU: Centers for Disease Control and Prevention [actualizado mayo 6,2015]. National Notifiable Diseases Surveillance System: Spotted Fever Rickettsiosis (*Rickettsia* spp). 2010 Case Definition.
<http://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/spotted-fever-rickettsiosis/case-definition/2010/>
- (26) Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica de las Rickettsiosis por laboratorio. Versión No. 01.INDRE., 2015 págs 9-10.
- (27) Organización Panamericana de la Salud, Áreas de prevención y control de enfermedades: Consulta OPS/OMS de expertos sobre Rickettsiosis en las Américas.

Informe final. Septiembre, 2004, pág.: 37.

(28) Santibáñez S, Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, Oteo JA. Usefulness of rickettsial PCR assays for the molecular diagnosis of human rickettsioses. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31: 283-8.

(29) Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta, EU: Centers for Diseases Control and Prevention; [actualizado 04 Noviembre de 2010]. Rocky Mountain spotted fever (RMSF): Symptoms, Diagnosis and Treatment. New Research on Doxycycline [6 pantallas].

<http://www.cdc.gov/rmsf/symptoms/index.html>

(30) Red Book Online [libro en línea]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics, Inc. Rickettsial Diseases. Actualizado periódicamente. Acceso el 02 Julio 2015.

(31) Sosa-Gutiérrez C, Vargas-Sandoval M, Gordillo-Pérez Guadalupe. Frequency of Rickettsial Infections in Ticks collected in Different regions of México. Presentado en el "13th International Conference on Lyme Borreliosis and Other Tick Borne Diseases", Agosto 2013. pág. 59

ANEXOS

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y PARASITARIAS. CMN SXNI
REPORTE DE CASO CON SOSPECHA RICKETTSIOSIS.

FECHA: _____ FOLIO: _____
NOMBRE: _____ EDAD: _____
SEXO: M (1) F (2) OCUPACION: _____ AFILIACION: _____
DOMICILIO: _____
TEL: () _____ CIUDAD: _____ ESTADO: _____

MUESTRAS ENVIADAS: _____

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO _____

1. - Antecedentes Epidemiológicos.

¿Ha estado en un área rural en los últimos seis meses. ? SI: NO:

Dónde _____

¿Ha estado en un bosque o zoológico en los últimos 6 meses. ? SI: NO:

Dónde _____

Las lesiones actuales iniciaron antes o después de estar en el área rural, bosque o zoológico. SI: NO:

Convive con perros, gatos, pájaros en casa. SI: NO:

Convive con vacas en casa o trabajo. SI: NO:

¿Ha viajado a EUA? SI: NO:

Tiempo __ Mes __ Año __ ¿Qué estados?

¿Ha sido mordido por garrapata? SI: NO: FECHA _____

2. - Dermatológico.

¿Tiene lesiones en piel? SI: NO:

¿Tuvo lesiones en piel? SI: NO:

Localizadas en: _____

La lesión reaparece: SI: NO:

Cuántas ocasiones: _____

Borde de la lesión. Regular. Irregular

Coloración del borde. Violeteo. Rojo. Rosa.

La lesión se transformó. SI: NO:

A: Pápula. Placa. Piel adelgazada

3. - Articulaciones. Tiene datos articulares: SI: NO:

Tuvo rigores articulares: SI: NO:

Artralgias: SI: NO:

Aumento de volumen. SI: NO:

¿Cuántas articulaciones afectadas? _____

Artritis SI: NO: Tiempo de inicio de la artritis: _____

4. Cardiovascular.

¿Tiene alteraciones cardiológicas? SI: NO:

¿Tuvo alteraciones cardiológicas? SI: NO:

Se realizó EKG. SI: NO:

Curso con bloqueo atrioventricular de 1do o 3er grado (EKG con P-R prolongado). SI: NO:

Requirió de hospitalización. SI: NO:

Requirió hospitalización en eventos previos. SI: NO:

3. Otros. a) Curso con bocio. SI: NO:

b) Presenta sobrepeso: SI: NO:

c) Curso con Diabetes Mellitus: SI: NO:

d) Curso con hipertensión arterial: SI:

NO:

e) Ha tenido exposición súbita al frío previo al inicio del cuadro: SI: NO:

f) Ha curvado con estrés previo al inicio de su cuadro: SI: NO:

Ha curvado con otitis previo al inicio de su cuadro: SI: NO:

Curso con adenomegalias: SI: NO:

Curso con visceromegalias: SI: NO:

Curso con mareas: SI: NO:

Curso con mareas: SI: NO:

Tuvo varicela: SI: NO:

Lesiones mucocutáneas: SI: NO:

Herpes Zoster: SI: NO:

En que sitio: Cara Tórax Abdomen

Extremidades

Vesículas dolorosas:

Curso con acné: SI: NO:

Curso con alteraciones auditivas: SI:

NO: Oídos: _____

6. - Sistema nervioso.

A: Pápula. Placa. Piel adelgazada

Tuvo manifestaciones de sistema nervioso. SI: _____ NO: _____ Oídos: _____

Tiene manifestaciones de sistema nervioso. SI: _____ NO: _____ Oídos: _____

Síndrome meningeo. (Rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky). SI: _____ NO: _____

Cefalea. SI: _____ NO: _____

Medir fuerza muscular de acuerdo a escala de I.A.V. _____

I: Nula II: disminución de fuerza y tono.
III: Disminución en contra de gravedad. IV:
Fuerza disminuida a fuerza opuesta no
contra gravedad. V: Normal.

e) Alteración Simétrica Asimétrica

f) Debilidad predominante: Distal _____
Proximal _____ Global _____ Mixta _____
Sensibilidad _____ Normal (1)

Disminuida (2) Aumentada (3)
Localización: _____

g) AFECCIÓN A ALGUN PAR.

CRANEAL. SI: _____ NO: _____
I par II par III par IV par V par
VI par VII par VIII par IX par X
par XI par XII par

Tiene parálisis facial. SI: _____ NO: _____
Unilateral. Bilateral. Zona afectada.
Comisura labial. Hemifara. Derecho
 Izq.

Tiempo de evolución: _____
En que sitio: Cara Tórax abdomen

Extremidades
Se realizó fondo de ojo: SI _____ NO _____

Hallazgos del fondo de ojo: _____

7. - Hematológico:

Epistaxis. SI NO
Gingivorragia. SI NO
Petequias Hematomas _____
Melena SI NO

Hematuria SI NO

Hepatomegalia SI NO

Esplenomegalia SI NO

8.-Estudios de laboratorio.

Resultados.

VDRL. SI: _____ Positivo: _____ Neg _____ NO: _____

Factor reumatoide. SI: _____ Pos _____ Neg _____ NO _____

Acs antinucleares. SI: _____ Pos _____ Neg _____ NO _____

IgG. SI: _____ Pos _____ Neg _____ NO: _____

IgM. SI: _____ Pos _____ Neg _____ NO: _____

IgE. SI: _____ Pos: _____ Neg: _____ NO: _____

EHC: SI: _____ NO: _____ HB: _____

Hto. _____ Reticulocitos _____

Leucocitos _____

Segmentados _____ % Linfocitos _____ %

Monocitos _____ % Eosinófilos _____ %

Basófilos _____ % Plaquetas _____

Química Sanguínea:

Glucosa: SI _____ R= _____ NO _____

Albumina. SI _____ R= _____ NO _____

Relación Albumina/Globulina _____

¿Se tomó LCR? SI _____ NO _____ Número

de células _____ % PMN _____ MN _____

Glucosa _____ mg/dl Proteínas _____ mg/dl

Cloruros _____ mg/dl Tinción de Gram _____

Se sugiere solicitar T3 y T4. En caso de
sospecha de enfermedad tiroidea y parálisis
facial

T3 _____ T4 _____

9. Estudios Radiológicos o Gabinete:

Rx Tórax SI: NO:
Reporte: _____

Rx Senos paranasales: SI: NO:

TAC SI: NO:

Reporte: _____

Resonancia Magnética SI: NO:

Reporte: _____

Electromiografía: SI: NO:

Reporte: _____

Biopsia de Nervio: SI: NO:

Reporte: _____

Medicamentos Dosis vía Tiempo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Prevalencia de los agentes causales de enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas y su tipificación en vector, roedores y pacientes de la República Mexicana
Lugar y fecha:	México Distrito Federal. A 16 de Abril de 2012.
Número de registro:	En proceso.
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo es detectar en la muestra sanguínea alguna de las bacterias rickettsiales transmitidas por garrapatas (<i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i> y <i>E. canis</i>), mediante PCR.
Procedimientos:	Se me ha explicado que mi participación consistirá en: en una punción para toma de una muestra sanguínea de 4ml para su extracción de ADN y detección de alguna de las cuatro bacterias antes mencionadas mediante la técnica de PCR.
Posibles riesgos y molestias:	Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: la punción intravenosa mediante Vacutainer, a cambio del diagnóstico molecular de 4 bacterias y el seguimiento del caso
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se me dará el resultado diagnóstico para 4 bacterias (<i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i> y <i>E. canis</i>).
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).
Participación o retiro:	Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.
En caso de colección de material biológico:	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
Beneficios al término del estudio:	El diagnóstico para estas 4 enfermedades y su seguimiento.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez
Colaboradores:	M. en C. Carolina G. Sosa Gutiérrez, Dra. Margarita Vargas y Dr. Javier Torres.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez