



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS**

T E S I S

**PREVALENCIA DE RICKETTSIOSIS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA EN EL
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE 01 DE ENERO 2014 AL 31 DE DICIEMBRE
2015**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Milagros Carolina Cervantes

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR JESÚS SÁNCHEZ COLÍN

Instituto Mexicano del Seguro Social

CODIRECTOR DE TESIS: BIÓL. NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS

Universidad de Sonora

Hospital General del Estado de Sonora

COMITÉ TUTOR: DR. HECTOR SÁMANO HERAS

Hospital General del Estado de Sonora

Hermosillo Sonora; julio 2016



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL CÓMITE DIRECTIVO DE TESIS

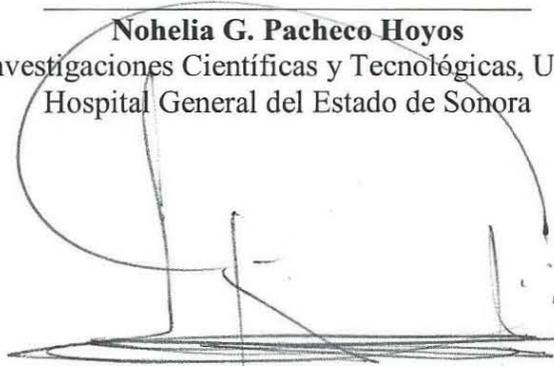
Los presentes han revisado el trabajo del médico residente de cuarto año Milagros Carolina Cervantes y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Medicina Interna.



Jesús Sánchez Colín
Médico Infectólogo de Instituto Mexicano del Seguro Social



Nohelia G. Pacheco Hoyos
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora
Hospital General del Estado de Sonora



Héctor Sámano Heras
Miembro del comité tutorial
Hospital General del Estado



Hospital General del Estado
"Dr. Ernesto Ramos Bours"
División de Enseñanza e Investigación
No. de Oficio: SSS/HGE/EM/648/16
Hermosillo, Sonora a 25 de julio de 2016

2016: "Año del Diálogo y la Reconstrucción"

OFICIO DE LIBERACIÓN DE TESIS

La división de enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: *Cervantes Milagros Carolina*; cuyo título es:

PREVALENCIA DE RICKETTSIOSIS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE 01 DE ENERO 2014 AL 31 DE DICIEMBRE 2015

Se considera que la tesis reúne los requisitos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México y se acepta para ser presentada en el examen de grado.

**ATENTAMENTE
SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN.
EL SUBJEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN**

DR. ELEAZAR VALLE ARMENTA

C.p. Archivo
NGPH



AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México por ser parte de la evaluación y certificación de mi carrera como especialista, así mismo quiero dar las gracias a la Secretaría de Salud por proporcionar los recursos necesarios para el desarrollo de residencias médicas, estoy muy agradecida con mi segundo hogar el Hospital General del Estado de Sonora por permitirme desarrollarme como médico especialista, por mis aptitudes y conocimientos adquiridos en este hospital.

Así mismo agradecer a los médicos especialistas que me apoyaron y orientaron para la realización de esta tesis, al Dr. Jesús Sánchez Colín y Dr Héctor Sámano Heras, así como a mi codirectora de tesis B. Nohelia G. Pacheco Hoyos por su apoyo incondicional.

Igualmente agradecer a todo el personal médico que me apoyo y me orientó durante mi desarrollo profesional, al personal de enfermería por su ayuda constante, a administrativos por permitir el adecuado funcionamiento del hospital.

DEDICATORIA

Quiero agradecer a Dios por permitir culminar una meta más en mi vida con gozo y satisfacción.

A mi madre por su lucha constante, su apoyo incondicional, por impulsarme a ser mejor persona y mejor médico cada día, porque sin ella no hubiese podido llegar hasta esta etapa de mi vida.

A mi esposo, mi pilar, mi amigo por su apoyo en cada momento difícil, por su comprensión ante mi ausencia, por motivarme día a día a ser mejor persona y por enseñarme que no hay meta que no se pueda alcanzar con esfuerzo y dedicación.

A mis hermanos por su apoyo, por sus consejos y su motivación que ha sido valioso para mí.

A mis maestros por su orientación, por sus enseñanzas, por su paciencia y apoyo en cada momento clave de la residencia.

A mis amigos y compañeros de residencia que sin duda contribuyeron a mi capacitación y desarrollo de aptitudes, por ser un apoyo día a día en esta aventura.

“El futuro tiene muchos nombres, para los débiles es lo inalcanzable, para los temerosos, lo desconocido y para los valientes es la oportunidad.”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
MARCO TEORICO	
Antecedentes Históricos	13
Epidemiología	14
Agente Etiológico	16
Clasificación	17
El Vector	18
Transmisión	20
Fisiopatología	21
Cuadro Clínico	22
Hallazgos de Laboratorio	24
Diagnostico	24
Diagnostico Microbiológico	24
Toma de la Muestra	24
Diagnostico Serológico	25
Cultivo de Rickettsia	26
Detección Molecular (PCR)	26
Tratamiento	27
Prevención	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
JUSTIFICACIÓN	33
OBJETIVOS	34
MATERIALES Y MÉTODOS	35
Metodología	35
Diseño del Estudio	35
Población	35
Periodo del Estudio	35
Tamaño de la Muestra	35
Criterios de Selección	35
Aspectos Éticos	36
Recursos Empleados	37
Descripción de Variables	37
Análisis Estadístico	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	43

CONCLUSIONES	45
LITERATURA CITADA	46
ANEXOS	48

RESUMEN

Título: Prevalencia de rickettsiosis en la unidad de cuidados intensivos del hospital general del Estado de Sonora del periodo comprendido entre 01 de enero 2014 al 31 de diciembre del 2015.

Introducción: Las rickettsiosis son un grupo de enfermedades causadas por bacterias intracelulares pertenecientes al género *Rickettsia*. Estas enfermedades tienen un gran impacto en la salud pública tanto a nivel nacional como internacional, con una alta tasa de mortalidad en pacientes no tratados. Representa un grave problema sanitario debido a su dificultad diagnóstica por la similitud de su cuadro clínico con otras enfermedades febriles exantemáticas que han ido en incremento alrededor del mundo.

Objetivo General: Determinar la prevalencia de rickettsiosis que requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

Materiales y Método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal en el que se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos como caso probable de rickettsiosis en el periodo comprendido de enero del 2014 a diciembre del 2015.

Resultados: Se incluyó un total de 45 pacientes de los cuales 16 fueron casos positivos confirmados por PCR, IgG y criterios clínicos epidemiológicos, se obtuvo una prevalencia del 36% para Rickettsiosis, se aplicó el Score SOFA a todos los pacientes mostrándose que hasta un 28.8% de los pacientes presentaron más de 15pts lo que predice una mortalidad arriba del 90%, se obtuvo una tasa de mortalidad del 30%.

Conclusiones: La rickettsiosis tiene una alta prevalencia en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado, un alto porcentaje de ellos tiene una presentación clínica crítica con desarrollo de falla multiorgánica lo que conlleva al incremento en la tasa de mortalidad principalmente en población joven económicamente activa.

ABSTRACT

Title: Prevalence of rickettsial diseases in the intensive care unit of the general hospital of Sonora the period between January 1th of 2014 to december 31th of 2015.

Introduction: The rickettsial diseases are a group of diseases caused by intracellular bacteria belonging to the genus *Rickettsia*. These diseases have a major impact on public health both nationally and internationally, with a high mortality rate in untreated patients. It represents a serious health problem because of its difficulty diagnosed by the similarity of their clinical symptoms with other exanthematous febrile diseases have been increasing around the world.

General Objective: To determine the prevalence of rickettsial diseases requiring management in the intensive care unit of the General Hospital of the State of Sonora in the period from january 2014 to december 2015.

Materials and Methods: A descriptive, retrospective, observational and cross-sectional study in which all patients admitted to the ICU as a probable case of rickettsial diseases in the period January 2014 to December 2015 were included was performed. Measures of central tendency were applied.

Results: A total of 45 patients of which 16 were included were positive cases confirmed by PCR, IgG and epidemiological clinical criteria, a prevalence of 36% for Rickettsiosis was obtained, the Score SOFA was applied to all patients, showing that up to 28.8 % of patients had more than 15pts what predicts a mortality above 90%, a mortality rate of 30% was obtained.

Conclusions: The rickettsial diseases has a high prevalence in the intensive care unit of the General State Hospital, a high percentage of them has a clinical presentation critical development of multiple organ failure which leads to an increase in the mortality rate mainly young population economically active.

INTRODUCCIÓN

Las rickettsiosis son un grupo de enfermedades causadas por bacterias intracelulares pertenecientes al género *Rickettsia*. Estas enfermedades tienen un gran impacto en la salud pública tanto a nivel nacional como internacional, con una alta tasa de mortalidad en pacientes no tratados. Representa un grave problema sanitario debido a su dificultad diagnóstica por la similitud en su cuadro clínico con otras enfermedades febriles exantemáticas que han ido en incremento alrededor del mundo.

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. En los pacientes no tratados el desenlace puede ser fatal, la tasa de mortalidad puede ser hasta del 35%. (Sistema nacional de vigilancia epidemiológica, 2010).

Estas zoonosis están entre las enfermedades transmitidas por vectores más antiguas. En 1899, Edward E. Maxey informó la primera descripción clínica de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMR), pero hasta 1906, Howard T. Ricketts reporta el papel de la garrapata de la madera en la transmisión del agente causal, posteriormente nombrado *Rickettsia rickettsii* (Parola y Paddock, 2005).

El impacto del cambio climático en las enfermedades transmitidas por garrapatas ha sido tema de debate en la literatura científica hoy en día. Se ha sugerido que el calentamiento global ha propiciado como principal consecuencia, la expansión de diversas especies de garrapatas. La garrapata café del perro, está considerada como el tipo más disperso alrededor del mundo, y es especialmente encontrada en el perro doméstico, el cual no es atendido en cuanto a su régimen de vacunación y desparasitación en gran parte de nuestra población, constituyendo el principal factor de riesgo para contraer la enfermedad.

Aunque la enfermedad es prevenible y tratable continua siendo la más letal de las infecciones del grupo de las fiebres manchadas, puede afectar a cualquier persona, principalmente aquellas con factores de mayor riesgo como el vivir en zona endémica y en zonas de mayor rezago social, la mortalidad se ha asociado a dos factores principalmente a la falta de sospecha diagnóstica y el retraso del inicio del tratamiento específico con

doxiciclina (Álvarez et al., 2015), lo que lleva a que el paciente sea referido a tercer nivel de atención de forma tardía, cuando ha progresado la enfermedad hasta la falla orgánica múltiple requiriendo de manejo en unidad de cuidados intensivos con una alta letalidad en las primeras horas de estancia hospitalaria.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las rickettsiosis están entre las enfermedades transmitidas por vector más antiguas conocidas. En 1899, Edward E. Maxey informó la primera descripción clínica de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR). En 1906, Howard T. Ricketts reporta sobre el papel de la garrapata de la madera en la transmisión del agente causal, posteriormente nombrado *Rickettsia rickettsii*. En 1919, S. Burt Wolbach proporcionó evidencia experimental definitiva de que *R. rickettsii* conocida como "*Rickettsia Dermacentorxenus*" en ese momento, era mantenida por la garrapata, también describió las lesiones fundamentales de la FMMR.

Durante aproximadamente los próximos 90 años, *R. rickettsii* sería la única *Rickettsia* concluyente transmitida por garrapatas asociada a enfermedad en los seres humanos en el hemisferio occidental. Durante el siglo 20 se detectaron otras rickettsias en las garrapatas norteamericanas, incluyendo *Rickettsia parkeri* en 1939, *Rickettsia montanensis* (ex *R. montana*) en 1963, y *Rickettsia rhipicephalus* en 1978; que eran considerados no patógenos (Parola y Paddock, 2005). En la década de 1930 se describe la función de la garrapata café del perro, *Rhipicephalus sanguineus*, agente causal de *Rickettsia conorii*; que por décadas fue considerada como la única rickettsiosis transmitida por garrapatas en Europa y África. (Brumpt, 1932).

En América el primer dato se documentó en 1896 en el Valle de Idaho, donde recibió el nombre de sarampión negro (debido a su exantema característico) o de la fiebre del sendero. La mortalidad de esta patología variaba en aquellos años de 5% en Idaho a 70% en Montana. En 1900 ya se tenían referencias de esta enfermedad en otras áreas como Washington, Montana, California, Arizona y Nuevo México, siendo los misioneros los primeros en identificar a las garrapatas como vectores de esta enfermedad. (De Lara y Cárdenas, 2008)

En 1947, *Rickettsia prowazekii* fue aislada en cinco estados de nuestro país, así como en la Ciudad de México. En otros doce estados se aísla la *Rickettsia typhi* (Quintal, 1996). En 1948, la enfermedad fue detectada en la Costa Este de los Estados Unidos, además de que se identifican brotes aislados de la infección en Canadá, México, Brasil, Colombia, así como en otros países del Hemisferio Occidental. Debido a esta amplia distribución, los nombres originales utilizados para referirse a esta enfermedad se basaron

en «el lugar de procedencia de la enfermedad ». Por ejemplo, en Brasil se le denominó fiebre maculosa brasileña y tifus de São Paulo; en Colombia, fiebre petequial Tobia; y en México como fiebre manchada. (Zavala et al., 1996)

En 1943 se aísla por primera vez el agente etiológico en sangre, en el Fuerte Sinaloa, México. Para 1945, en Sinaloa, Bustamante, Ortiz Mariotte y Varela reconocen a la garrapata común del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) como el vector de esta enfermedad. En ese mismo año, Alfonso Elizondo y colaboradores describieron tanto a la enfermedad como a la garrapata en la Comarca Lagunera y refieren su alta letalidad, la cual era cercana a 70%. (De Lara y Cárdenas, 2008) .

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque en años recientes las rickettsiosis se presentan de forma aislada y esporádica, aún persisten en diversas áreas de la República Mexicana, especialmente en los estados del norte y sureste del país. Recientemente, se han notado aumentos en la transmisión de estas enfermedades en México y el mundo, lo cual puede ser un reflejo de que el cambio climático influye mayormente en la abundancia de los vectores y probabilidad de contacto con humanos, al tiempo que los mamíferos silvestres, hospederos más frecuentes de los agentes rickettsiales, ven reducido su hábitat.

La fiebre manchada de las montañas rocosas (FMM) cuyo agente causal es *Rickettsia rickettsii* y transmitida en México por la garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) es la más prevalente, seguida por el tifo exantemático o epidémico (TE) cuyo agente causal es *R. prowasekii* y transmitida por piojos del hombre (*Pediculus humanus corporis* y *P. h. capitis*), tifo murino e endémico (TM) con *R. tphi* como agente causal y la chinche de cama *Xenopsylla cheopis* como vector y rickettsiosis manchada (RM) por *R. felis* cuyo vector es la pulga del gato *Ctenocephalides felis*. Las tres primeras rickettsiosis (FMM, TE y TM) han afectado al país desde hace cientos de años, mientras que la RM sólo fue identificada hace menos de 15 años. (Norma Oficial Mexicana, SSA 2010).

De acuerdo a la CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMRR) ha sido una enfermedad de declaración obligatoria en los Estados Unidos desde la década de 1920. La incidencia de la FMRR (el número de casos por cada millón de personas) ha aumentado durante la última década, desde menos de 2 casos por millón de personas en 2000 a más de 6 casos por millón en 2010. Durante el mismo período, la letalidad se ha reducido a un mínimo, menos de 0,5%. La incidencia de la FMRR ha tenido un aumento dramático pasando de 1,9 casos por millón de personas en 2000 a un máximo histórico de 8,4 casos por millón de personas en 2008. La tasa de letalidad fue reportado por primera vez en 1940. Las tasas de mortalidad varían de año a año, pero han tenido una tendencia a la disminución global de letalidad del 28% en 1944 a <1% de letalidad a partir de 2001.

Aunque los casos de FMRR pueden ocurrir durante cualquier mes del año, la mayoría de los casos reportados por la CDC tiene un inicio la enfermedad durante los meses de verano y un pico de casos se produce normalmente en los meses de junio y julio. Esta estacionalidad varía un poco para diferentes regiones del país, debido al clima y los vectores implicados. En Arizona, donde la transmisión se asocia con la garrapata café del perro, los meses pico de aparición de la enfermedad son de abril a octubre. (CDC, 2015)

La FMRR es endémica en varios países del continente Americano, la mayor incidencia registrada del padecimiento corresponde a tres países: EUA, Brasil y México, pero existen reportes aislados en otras naciones del continente. Un estudio realizado en Brasil con 132 casos en Minas- Gerais 2000-2008 mostró mayor predominancia en el género masculino (78.8%), la edad media fue de 26.5 años que va desde los 2 a 72 años de edad, hubo un aumento gradual en el número de casos detectados durante el período de estudio, desde 37 casos en 2000-2002 a 51 casos en 2006-2008; el 50.8% presentó exantema y un 28.8% manifestaciones hemorrágicas (Amancio et al., 2011).

En México la FMRR cuenta con registros históricos que datan de la década de 1940. Por razones desconocidas, no se registraron casos por un largo periodo de tiempo, hasta que a comienzos de la década del 2000, reemergió en varios estados del país, con una

incidencia anual que fluctúa entre 4.0 y 12.6/100,000 habitantes en estados como Sonora, Coahuila, Yucatán y Baja California.

La FMRR en México es un padecimiento de notificación obligatoria para el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y durante el periodo 2007-2014 se reportaron 3978 casos de la enfermedad, con una letalidad de 2.9% (SSA, 2014)³³, aunque reportes de investigación en población pediátrica han documentado tasas de letalidad que oscilan entre 20% y 32% (Alvarez et al., 2015; SSA, 2010).

En nuestro país es común la proximidad de los humanos con los animales domésticos, y el hábitat de ambos se encuentra estrechamente relacionado. Por citar un ejemplo, en zonas rurales y suburbanas, ratones y ratas a menudo habitan en patios y casas. La potencial transmisión de muchos vectores de enfermedad, como en el caso de las rickettsiosis, es evidente a través de la exposición a ectoparásitos vectores.

AGENTE ETIOLÓGICO

El género *Rickettsia* está constituido por diferentes especies pequeñas (0.2-0.5 μm por 0.3-2.0 μm), pleomórficas (éstas pueden aparecer como cocos, bacilos o cocobacilos) de bacterias Gram negativas y se enmarca dentro de la familia *Rickettsiaceae* (dentro de las que también se incluye a *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*). Las rickettsias han sido divididas en cinco grupos: 1) Grupo de las fiebres papulosas (*R. rickettsii*, *R. conorii* y *R. akari*); 2) Grupo tifus (*R. prowazekii* y *R. typhi*); 3) Tifus cepillo (*R. tsutsugamushi*); 4) fiebre Q (*Coxiella*); y 5) Neorickettsiosis.

Todas las especies se distribuyen mundialmente, y tienen como características en común las siguientes: a) necesidad de ser parásitos intracelulares obligados (crecen estrictamente en células eucarióticas), b) amplia distribución geográfica (algunas especies se mantienen en la naturaleza y son transmitidas a hospederos vertebrados por medio de vectores artrópodos), c) corta viabilidad fuera de los reservorios y vectores que infectan, y d) dificultad para ser cultivadas en el laboratorio en medios líquidos (requieren de la

utilización de células huésped vivas, como son modelos animales, huevos embrionados) o bien de cultivos celulares.

Las rickettsias presentan ambos genomas: ADN y ARN. El tamaño del genoma es aproximadamente un tercio del tamaño del ADN presente en *E. coli* y es más pequeño que el de las bacterias de forma libre. Este microorganismo puede crecer en ambas partes de la célula; aquéllas del grupo tifus presentan un crecimiento intracitoplasmático, y las pertenecientes al grupo de las fiebres manchadas realizan su crecimiento dentro del núcleo. Este crecimiento se favorece con sulfonamidas y se inhibe con tetraciclinas y cloramfenicol.

Su ciclo vital salvaje se mantiene al infectar diferentes hospederos (mamíferos) y vectores (garrapatas y pulgas). Su multiplicación es por fisión binaria. La composición de la pared celular y de lipopolisacáridos es similar a la observada en las bacterias Gram negativas. Estos lipopolisacáridos reaccionan cruzadamente con otras rickettsias no pertenecientes al grupo de las fiebres manchadas, y también con otros organismos Gram negativos como son *Proteus* y *Legionella*. En modelos animales, los anticuerpos dirigidos contra estos lipopolisacáridos no protegen contra infecciones subsecuentes.

R. rickettsii posee dos proteínas de superficie de membrana inmunodominantes, externa de aproximadamente 190 kDa (denominada proteína OmpA rickettsial externa) y de 135 kDa (denominada proteína externa OmpB). OmpB es la proteína más abundante. Tanto OmpA y OmpB contienen epítopes especie específicos, los cuales proveen las bases para la serotipificación de las rickettsias mediante la utilización de ensayos microinmunofluorescentes indirectos (Dantas, 2007; Bernabeu y Segura, 2005).

CLASIFICACIÓN

Las rickettsias constituyen un grupo de microorganismos patógenos que son transmitidas al hombre por medio de la picadura de artrópodos hematófagos, tales como garrapatas, pulgas y piojos. La más utilizada es la que las divide en dos grupos: el de las fiebres manchadas (o maculosas) y el de las fiebres tíficas. Las fiebres manchadas constituyen un grupo de

zoonosis transmitidas por garrapatas y que son causadas por diversas rickettsias muy relacionadas entre sí.

Aunque rickettsia tienen características comunes con sus hospederos vertebrados e invertebrados, difieren considerablemente en términos de vectores artrópodos, distribución geográfica, y la virulencia. Anexo 1.

EL VECTOR

En 1904, Louis B Wilson y William M Chowning después de estudiar 126 casos de FMMR, concluyeron que la enfermedad no se transmitía de persona a persona o por alimentos o agua, pero sí era transmitida por la garrapata del bosque (genero *Dermacentor*). Debido a esto, en 1906, se caracterizó a la garrapata *Dermacentor spp* como al agente involucrado en la transmisión de la FMMR.

En 1908 se demostró el papel de la picadura de la garrapata en la transmisión de la enfermedad cuando McCalla reporta la infección en dos voluntarios, a los cuales les removieron una garrapata de un paciente afectado por la enfermedad (Silber, 1996).

Las garrapatas (Acari: Ixodida) son ectoparásitos hematófagos de vertebrados terrestres, incluyendo animales domésticos y al hombre. La importancia sanitaria de las garrapatas radica en su capacidad para actuar como vectores de microorganismos patógenos como protozoos, rickettsias, espiroquetas y virus, y por su potencial para provocar toxicosis, parálisis, irritación y alergia a sus hospedadores. Son consideradas, junto con los mosquitos, como los artrópodos vectores más importantes de agentes patógenos.

Particularmente, en la región neotropical hay descritas 200 especies de garrapatas, de las cuales 116 pertenecen a la familia Ixodidae y 84 a la familia Argasidae. En Latinoamérica y el Caribe, las especies de garrapatas implicadas como vectores comprobados o potenciales de rickettsias están incluidas dentro de los géneros *Amblyomma*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis* y *Dermacentor*, todos pertenecientes a la familia Ixodidae.

En el caso particular de las rickettsiosis humanas en Latinoamérica, las principales especies de garrapatas involucradas como vectores en la epidemiología de estas enfermedades son *Amblyomma cajennense*, *Amblyomma triste*, *Amblyomma ovale*,

Amblyomma aureolatum y *Rhipicephalus sanguineus*. Uno de los principales vectores de *R. rickettsii* en Latinoamérica es *A. cajennense*, cuya distribución abarca distintos ambientes ecológicos desde el sur de E.U.A. al norte de Argentina. Otros vectores de *R. rickettsii* son *A. aureolatum*, registrada en Argentina, Brasil, Guyana Francesa, Paraguay, Surinam y Uruguay, y *R. sanguineus*, un taxón cosmopolita también con capacidad para transmitir *R. massiliae*.

Otras dos especies de la familia Ixodidae, *A. triste* y *A. ovale*, han sido determinadas como vectores de *R. parkeri* en Sudamérica. La primera está presente en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela, México y E.U.A., mientras que *A. ovale* se distribuye en Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guyana Francesa, Guatemala, Guyana, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam, Trinidad y Tobago y Venezuela (Oteo et al., 2014) Anexo 2 y 3.

Las garrapatas pueden tener una vida relativamente larga. Las garrapatas ixódides pueden vivir de 2 a 6 años, mientras que las garrapatas de cuerpo blando pueden vivir hasta 20 años. La supervivencia a largo plazo sin alimento de sangre se lleva a cabo mediante la prevención de la desecación apoyándose en las reservas almacenadas obtenidas a partir de una alimentación previa. Aparte de alimentarse de huéspedes vertebrados, las garrapatas no adquieren los nutrientes de las plantas.

Las garrapatas ixódides tales como *Ixodes scapularis* (garrapata de patas negras) y *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano) puede pasar del 98% o más de su vida fuera de sus hospederos (Anderson y Magnarelli, 2008). El número de generaciones que la garrapata *R. sanguineus* pueden completar cada año puede variar de una región a otra. Bajo condiciones favorables (por ejemplo, temperatura, humedad relativa, y la disponibilidad del hospedero), pueden completar hasta tres o cuatro generaciones por año, según consta en el centro-oeste de Brasil.

Rhipicephalus sanguineus es una garrapata endofila, que se encuentra generalmente en el interior de alfombras, paredes y muebles. Sin embargo, también puede ser abundante en las zonas peridomésticos, como se informa en el este de Arizona. Se pueden encontrar caminando en las paredes exteriores de las casas, en las planta (entre las

rocas), y dentro de las grietas y hendiduras. De hecho, los altos niveles de infestación del medio ambiente podrían aumentar el riesgo de exposición humana a *R. sanguineus* y por lo tanto el riesgo de adquirir ciertos patógenos transmitidos por garrapatas, tales como *R. rickettsii*. (Dantas, 2010).

El potencial reproductivo en las garrapatas es alto y en algunos casos, los patógenos como el agente que causa la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, pueden ser transmitidos de la hembra infectada a la siguiente generación por medio de los huevecillos. Por otra parte, muchas especies de garrapatas son difíciles de controlar, porque viven en estrecha asociación con los huéspedes vertebrados o se producen en áreas que son no son fácilmente accesibles para la aplicación de pesticidas. (Anderson y Magnarelli, 2008).

TRANSMISIÓN

La distribución de fiebre manchada por rickettsia se limita a la de sus vectores de garrapatas. En los Estados Unidos, una alta prevalencia de especies SFG en las garrapatas no se puede explicar sin las extensas contribuciones de transmisión transovariana. El paso transovariano y transestadial de rickettsias dentro de vectores de garrapatas se asegura la supervivencia rickettsias sin requerir la complejidad inherente a un sistema huésped reservorio. (Azad y Beard, 1998).

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas ocurre cuando *R. rickettsii* presente en las glándulas salivares de una garrapata vector, es inoculada dentro de la dermis, de donde se distribuye y coloniza el citoplasma de las células endoteliales de los vasos pequeños y medianos generando vasculitis, hipoperfusión y daño orgánico. Posterior a esto se genera, permeabilidad vascular que es muy peligrosa cuando afecta órganos como los pulmones y el cerebro.

Las Rickettsias pueden infectar y multiplicarse en casi todos los órganos de sus huéspedes invertebrados. Cuando los ovarios y ovocitos de una garrapata hembra adulta se infectan, las rickettsias pueden transmitirse transovaricamente a por lo menos parte de su descendencia. El porcentaje de huevos infectados obtenidos a partir de las hembras de la misma especie de garrapatas infectadas con la misma cepa *rickettsia* puede variar. Una vez

que un huevo está infectado, todas las etapas de la vida posteriores de la garrapata serán infectados (por lo tanto 100% la tasa de transmisión es transestadial). Las Rickettsias infectan las glándulas salivales de las garrapatas y puede ser transmitida a los huéspedes vertebrados durante la alimentación. Por lo tanto, las larvas, ninfas y adultos pueden ser todos infecciosos para los huéspedes vertebrados susceptibles. (Raoult y Roux, 1997).

FISIOPATOLOGÍA

El objetivo principal de esta enfermedad es el endotelio microvascular, lo que lleva a una infección diseminada y a las complicaciones graves incluyendo edema cerebral vasogénico y edema pulmonar no cardiogénico. Estas dos complicaciones son responsables de la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad de FMRR. Los estudios inmunohistoquímicos realizados en humanos tejidos y modelos animales de rickettsiosis revelan la presencia de rickettsias en el endotelio microvascular de todos los órganos importantes. Los pulmones muestran neumonitis intersticial y presencia de líquido proteináceo en los espacios alveolares. Los estudios realizados en los tejidos del cerebro muestran organismos rickettsiales en el endotelio microvascular, inflamación perivascular compuesto por células inflamatorias mononucleares y edema del parénquima. (Woods y Olano, 2008).

La patogenia consiste en una vasculitis de pequeños vasos por infección directa de las células endoteliales, originando un infiltrado linfocitario perivascular. Muchos mecanismos para inducir permeabilidad microvascular han sido propuestos dentro de los que se incluyen: 1) denudación endotelial; 2) efectos directos como resultado de la infección endotelial por rickettsias; y 3) modulación paracrina y autocrina por citocinas, prostaglandinas, así como productos de la cascada de la coagulación y fibrinólisis. Cuando las rickettsias se ponen en contacto con las células endoteliales, inducen su propia fagocitosis, y una vez dentro del citosol, escapan del fagosoma y proliferan por fisión binaria simple, siendo finalmente expulsadas por exocitosis para seguir infectando células contiguas.

La infección inicia en la zona de inoculación, y posteriormente se extiende de célula a célula; las rickettsias del grupo de las fiebres papulosas son capaces de polimerizar

filamentos de monómeros de actina en el citoplasma celular en uno de sus polos, y mediante la circulación venosa se disemina, produciendo finalmente una pléyade de cientos de focos parchados de vasculitis multisistémica. (Bernabeu y Segura, 2005; Olano, 2005).

CUADRO CLÍNICO

Es difícil establecer el diagnóstico temprano de FMRR, entre otras cosas, porque se sustenta en la sospecha empírica de un conjunto inespecífico de signos y síntomas, que son comunes a una diversidad de padecimientos infecciosos. La tríada compuesta por fiebre, cefalea y malestar general, que puede o no estar acompañada por exantema, es el conjunto clínico más frecuente de la FMRR y es poco orientador sino se le vincula a pistas epidemiológicas como la historia de contacto con garrapatas. (Álvarez et al, 2015).

Los síntomas y signos clínicos de las rickettsiosis comienzan usualmente en 6 a 10 días posteriores de la picadura o exposición al artrópodo vector competente, e incluyen: fiebre, malestar general, cefalea, mialgias y diferentes tipos de lesiones cutáneas, que van desde un exantema maculo-papular o papulo-vesicular leve a cuadros petequiales intensos, acompañados o no de una escara de inoculación.

El exantema suele comprometer palmas y plantas. Estas manifestaciones clínicas y su gravedad están íntimamente relacionadas con el mecanismo patogénico común a todas las rickettsiosis, que es la vasculitis de pequeño-mediano vaso. Todas las especies de *Rickettsia* no son igual de patógenas; así, mientras *R. rickettsii* puede provocar con frecuencia cuadros clínicos muy graves con alta mortalidad, *R. parkeri* provoca cuadros mucho más leves y de momento no se ha descrito mortalidad. El estado inmunológico del paciente y la respuesta inflamatoria mediada por diferentes citoquinas van a determinar, junto a los factores antes señalados, las manifestaciones clínicas y su gravedad. En los cuadros graves se puede observar compromiso orgánico del sistema nervioso central, pulmonar, cardíaco, renal, trastornos de la coagulación y finalmente falla multiorgánica.

El cuadro clínico de FMRR se caracteriza por fiebre elevada de aparición súbita, con escalofríos, malestar general, mialgias, artralgias, cefalea, vómitos, fotofobia y exantema. Aunque la fiebre y el exantema, en un adecuado ambiente epidemiológico, son

los signos que deben hacer pensar en una rickettsiosis, la tríada de fiebre, exantema y antecedente de picadura de garrapata sólo está presente en 3% de los pacientes durante los primeros tres días.

El exantema puede ser maculo-papular y a menudo petequial. Suele iniciarse en extremidades con afectación de palmas y plantas y progresar posteriormente al tronco; en ocasiones se presentan equimosis múltiples con signos de vasculitis grave (Anexo 4). La frecuencia de exantema es variable en las distintas series, habiéndose descrito entre 18 y 100%. Se han observado manifestaciones gastrointestinales, en especial en los niños, consistentes en náuseas, vómitos y dolor abdominal.

En aproximadamente 25% de los casos se presentan síntomas de gravedad, como insuficiencia respiratoria, shock, ictericia, insuficiencia renal, derrame pericárdico y pleural, manifestaciones hemorrágicas que incluyen necrosis de dedos, ortijos o del pabellón auricular y compromiso neurológico en forma de convulsiones, disminución de la conciencia, parestesias, rigidez de extremidades y debilidad muscular.

El compromiso multisistémico secundario a la vasculitis generalizada es evidenciado en las autopsias, habiéndose documentado miocarditis, encefalitis, nefritis, neumonía intersticial y linfadenitis generalizada, entre otros. La vasculitis es del tipo linfocitocitario necrosante. En una de las comunicaciones se destaca la ausencia de compromiso inflamatorio cerebral a pesar del compromiso neurológico grave, con convulsiones y coma, lo que parece estar asociado a mayor letalidad en los primeros días (Abarca y Oteo, 2014).

En otros estudios se reporta exantema en un pequeño número de casos en el primer día y en aproximadamente el 50% de los casos por tercer día, por lo general aparecen después de 3-5 días del inicio de la fiebre y que se producen hasta un 91% de los pacientes en general. La erupción generalmente comienza alrededor de la las muñecas y los tobillos, pero pueden comenzar en el tronco o ser difusa en el inicio. En la FMMR clásico, la muerte se produce a 15 días después de la aparición de los síntomas cuando no se da tratamiento

apropiado de una manera oportuna. En la FMMR fulminante, la muerte se produce en los primeros cinco días. (Mahajan, 2012).

Hallazgos de Laboratorio

En los exámenes de laboratorio se puede apreciar leucocitosis o leucopenia con desviación izquierda, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, aumento de las transaminasas y creatininemia, y ocasionalmente albuminuria. Las publicaciones que incluyen análisis de líquido cefalorraquídeo han mostrado un resultado alterado en 6 de 9 pacientes, con pleocitosis mononuclear en tres y polimorfonuclear (PMN) en tres. En estos casos, la cuantía de los leucocitos en el LCR no ha superado las 213 células por mm³ (Abarca y Oteo, 2014).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Rickettsiosis en especial de FMMR se basa fundamentalmente en la sospecha clínica y en las características epidemiológicas del paciente, no se debe retrasar el inicio de tratamiento en espera de pruebas confirmatorias. Hay diferentes métodos para llegar al diagnóstico preciso, identificación del agente etiológico mediante inmunofluorescencia indirecta, serología y diagnóstico molecular. A continuación especificaremos cada uno de ellos.

Diagnostico Microbiológico

Toma de la Muestra

La selección de las muestras dependerá en cierta medida de los signos y síntomas con los que se presente el paciente, del tiempo de evolución de la enfermedad, así como de la infraestructura y capacidades de diagnóstico disponibles en el laboratorio de microbiología donde se vayan a procesar. Los especímenes más adecuados para el diagnóstico de rickettsiosis son: sangre con anticoagulante (heparina, EDTA y citrato); suero, biopsia cutánea de las pápulas, vesículas o escara de inoculación; hisopado de la escara y la propia garrapata. En función de la muestra objeto de estudio, ésta se recogerá de forma estéril y, de ser posible, antes del inicio del tratamiento antibacteriano.

En caso de que se vaya a realizar el cultivo el procesamiento de la muestra no debe retrasarse, de ser así deberá congelarse a -80°C . Factores como la temperatura elevada ($> 37^{\circ}\text{C}$), el sobre-crecimiento de otras bacterias y la refrigeración prolongada, pueden comprometer el aislamiento de las rickettsias. (Oteo et al, 2014).

Diagnóstico Serológico de las Rickettsiosis mediante Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)

La IFI es la técnica más utilizada para el diagnóstico de las rickettsiosis. Se basa en la detección de anticuerpos (Ac) en el suero del paciente, puestos de manifiesto mediante una anti-globulina humana marcada con fluoresceína y que, en caso de una reacción positiva, permite la visualización de las rickettsias mediante el microscopio de fluorescencia. (Anexo 5).

Debido a que la producción de Ac en un paciente afecto de rickettsiosis puede tardar varias semanas, se debe obtener suero en el momento agudo de la enfermedad y en la fase de convalecencia (al menos tras dos semanas)^{19,20}. La IFI es usada para detectar las inmunoglobulinas IgM e IgG, tanto en fase aguda como en la convalecencia. En general, están establecidos como punto de corte títulos de IgG $\geq 1: 64$ e IgM $\geq 1: 32$. Dado que la prevalencia de Ac en la población sana puede ser elevada, un simple título de Ac no debe considerarse, por sí solo, diagnóstico de infección activa. La confirmación del diagnóstico de rickettsiosis requiere una seroconversión (es decir pasar de la no detección de Ac a ser detectados) o un sero-refuerzo (aumento mínimo de cuatro veces del título entre el primer suero y el de convalecencia). Existen otras técnicas serológicas basadas en la detección de Ac (ej: ELISA, Western-blot) que no se encuentran bien estandarizadas y que de momento no se han incorporado a la rutina de los laboratorios de microbiología clínica. (Brouqui et al, 2004).

El estudio serológico más sencillo para el diagnóstico presuntivo de infección por *Rickettsia sp.* es la prueba de Weil-Felix, que implica la demostración de anticuerpos heterófilos a cepas de *Proteus mirabilis* (OX-19, OK-2, OX-K); sin embargo, esta prueba es negativa hasta en el 50% de los casos, por lo que prácticamente está en desuso.

Cultivo de Rickettsia

El cultivo es la técnica diagnóstica más específica y, como tal, se considera la prueba estándar de oro. Además, resulta fundamental para la obtención de antígenos y para estudiar la sensibilidad a los antimicrobianos. También es necesaria para establecer una nueva especie de *Rickettsia*. Sin embargo, el aislamiento de rickettsias mediante cultivo celular convencional a partir de una muestra procedente de un paciente con rickettsiosis, es un proceso muy laborioso y solamente realizado en laboratorios especializados.

La muestra más adecuada para el cultivo de rickettsias es la sangre tratada con citrato o heparina (plasma y/o *buffy coat* o capa leucocitaria), pero también se pueden utilizar muestras de tejido (biopsias), otros líquidos estériles (LCR, etc.) o la propia garrapata. La rentabilidad del cultivo se ve enormemente disminuida si las muestras se han obtenido una vez comenzado el tratamiento antimicrobiano. Después de 5-7 días de incubación se puede detectar la presencia de la bacteria mediante tinción de Giménez (Anexo 6) IFI con anticuerpos específicos o mediante técnicas moleculares como la PCR y secuenciación. Esta técnica es más segura para el manipulador ya que se trabaja en un tubo cerrado y con menos volumen. (Blanco et al, 2008).

Detección Molecular (PCR y Secuenciación)

Los métodos moleculares basados en la PCR se han convertido en herramientas rápidas, sensibles y específicas para la detección e identificación de rickettsias en distintos tipos de muestras (sangre, biopsias cutáneas, LCR, exudados, raspado de escaras y garrapatas). Los genes más comúnmente analizados son el gen *gltA*, que codifica la enzima citrato sintetasa (presente en todas la rickettsias) y los que codifican dos proteínas de la membrana externa: OmpA (presente en todas las especies del GFM) y OmpB (presente en todas las especies excepto *R. bellii*).

Una vez que se obtiene un resultado positivo se debe proceder a la secuenciación. Para llegar a la especie implicada resulta necesaria la utilización de más de una diana, sobre

todo cuando se utilizan fragmentos cortos o dianas poco específicas. Inicialmente para el diagnóstico molecular se recomienda realizar un tamizaje con las dianas más sensibles (*gltA* y *ompB*). Por otro lado, las secuencias más específicas se obtienen mediante la utilización de *ompA*. (Santibáñez et al, 2013).

La PCR tiene sus ventajas comparadas con IFI y con el aislamiento de la bacteria, tales como la simplicidad, la obtención en un corto tiempo, la detección de bajas concentraciones de secuencia de ADN del blanco específico, y que el organismo no tiene por qué ser viable en absoluto. Debido a que las rickettsias son intracelulares, sangre completa o capa de leucocitos se consideran muestras preferibles para la prueba de PCR. (Nascimento et al, 2009)

En cuanto al diagnóstico confirmatorio por medio de biopsia de piel es particularmente difícil debido a que los métodos de fijación (formalina) causa la fragmentación del ácido nucleico que limita el tamaño y la ampliación de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) además de que la biopsia de piel proporciona pequeñas cantidades de ADN del agente patógeno para el análisis molecular. (Denison et al, 2014).

TRATAMIENTO

Una evaluación de los signos y síntomas clínicos, junto con las pruebas diagnósticas de laboratorio y una historia clínica completa, ayudará a los médicos en el desarrollo de un plan de diagnóstico y un plan de tratamiento. Al menos el 50% de los pacientes con Rickettsiosis requieren ser hospitalizados. Pacientes con evidencia de disfunción orgánica y trombocitopenia grave, cambios en el estado mental, y la necesidad de terapia de apoyo deben ser hospitalizados. Consideraciones esenciales incluyen factores sociales, la probabilidad de que el paciente puede y tome los medicamentos orales, y las comorbilidades existentes.

Ciertos pacientes con Rickettsiosis pueden tratarse de forma ambulatoria con la medicación oral, sobre todo si un cuidador fiable está disponible en el hogar y el paciente es compatible con la atención médica de seguimiento. Cuando otros diagnósticos están bajo

consideración, el tratamiento empírico para estas condiciones puede ser incorporado en el plan terapéutico.

El tratamiento antibiótico adecuado debe iniciarse de inmediato cuando se sospeche de Rickettsiosis, basado en datos clínicos, analíticos, o hallazgos epidemiológicos. El retraso en el tratamiento puede conducir a una enfermedad grave y a un resultado fatal. Debido a que cada uno de los agentes causantes de Rickettsiosis es susceptible a los antibióticos de la clase de tetraciclina, estos fármacos, en particular la doxiciclina, se consideran el tratamiento de elección en casi todas las situaciones clínicas. La fiebre disminuye típicamente dentro de 24--48 horas después del tratamiento cuando el paciente recibe doxiciclina u otra tetraciclina durante los primeros 4-5 días de la enfermedad. Si un paciente no responde al tratamiento temprano con un antibiótico de tetraciclina (es decir, dentro de las 48 horas), esta respuesta podría ser una indicación de que su condición no es una Rickettsiosis. Los pacientes gravemente enfermos pueden requerir períodos más largos de tratamiento antes de que se observe una mejoría clínica, especialmente si tienen disfunción orgánica múltiple.

La doxiciclina es el fármaco de elección en niños y adultos. Este fármaco tiene actividad bacteriostática contra organismos rickettsias. La dosis recomendada es de 100 mg por dosis administrada dos veces al día (por vía oral o intravenosa) para los adultos o 2,2 mg / kg peso corporal por dosis administrada dos veces al día (vía oral o intravenosa) para niños con un peso <100 lbs. (45.4 kg). La terapia intravenosa es frecuentemente indicada para pacientes hospitalizados, y la terapia oral es aceptable para pacientes que puede manejarse como ambulatorios. El tratamiento oral también se puede utilizar para los pacientes hospitalizados que no están vomitando u obnubilados. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido, pero las recomendaciones actuales para la FMMR son de al menos tres días después de que desaparezca la fiebre y hasta que se observe mejoría clínica, que suele ser de 5-7 días. Sin embargo, en enfermedad grave o complicada podría necesitar tratamientos más prolongados.

El cloranfenicol es un medicamento alternativo que se ha utilizado para tratar la FMMR; Sin embargo, este fármaco se asocia con varios efectos secundarios y pudo requerir la supervisión de los índices sanguíneos. El cloranfenicol ya no está disponible en forma oral en los Estados Unidos. (Holman et al, 2001)

Tratamiento preventivo con antibióticos para la infección por rickettsias no está indicado para pacientes que han sufrido reciente picaduras de garrapatas y no se enfermaron. Un número limitado de garrapatas en las zonas donde las enfermedades transmitidas por garrapatas son endémicas están infectadas con rickettsias patógenas. Aproximadamente el 1% - 3% de las garrapatas están infectadas con el vector rickettsias del grupo de la fiebre manchada. Sin embargo, menos del 1% de estos rickettsias por lo general se han confirmado que se trata *R. rickettsii*.

Un número considerable de pacientes con Rickettsiosis requiere hospitalización. Las manifestaciones graves pueden incluir fiebre prolongada, insuficiencia renal, coagulopatía intravascular diseminada (CID), síndrome hemofagocítico, meningoencefalitis, y síndrome de dificultad respiratoria aguda. El tratamiento de los pacientes críticamente enfermos debe incluir una cuidadosa evaluación del balance de líquidos y electrolitos. Podría ser necesario vasopresores y la infusión rigurosa de líquidos, especialmente cuando se complican con insuficiencia renal o hipotensión. Los pacientes pueden tener infiltrados pulmonares debido a vasculitis que se cree erróneamente que es causada por insuficiencia cardíaca o neumonía. (CDC, 2006).

PREVENCIÓN

Según el CDC, disminuir la exposición a los ectoparásitos vectores, es la manera más eficaz de reducir el riesgo de la infección por rickettsias patógenas. A continuación se presentan algunos métodos para disminuir la infestación de los vectores en personas que se mantienen permanentemente expuestas a ellos:

1. Usar ropa de colores claros que permite ver los ectoparásitos que se posan sobre la misma.
2. Meter las botas de los pantalones dentro de las medias para que los ectoparásitos no puedan entrar en el interior del pantalón y tener contacto con las piernas.
3. Aplicar repelentes en la ropa que contengan permetrina además de repelentes en la piel que contengan DEET (N, N-dietil-m-toluamida). Hay que

tener precaución con la aplicación de estos repelentes en los niños, debido a que se ha asociado con reacciones adversas.

4. Llevar un monitoreo permanente y minucioso de su cuerpo luego de regresar de las áreas que están potencialmente infestadas de ectoparásitos. Si es posible utilizar un espejo de cuerpo entero para ver todas las partes del cuerpo y retirar todos los ectoparásitos que se encuentren.

5. Examinar los niños por todo el cuerpo sobre todo en la áreas donde se mimetizan mejor los ectoparásitos como en la cabeza, la zona inguinal y la axilas. También es importante revisar los animales domésticos luego de haber regresado al peri-domicilio de las zonas probablemente infestadas por ectoparásitos.

Hay que tener en cuenta que si la infestación es por garrapatas, estas se deben retirar del cuerpo de acuerdo a las siguientes especificaciones:

1. Utilizar pinzas de punta fina y proteger los dedos con un papel desechable, una toalla de papel o guantes de látex. Se debe evitar a toda costa eliminar las garrapatas con las manos desnudas.

2. Agarrar la garrapata tan cerca de la superficie de la piel como sea posible y tirar hacia arriba con presión constante y uniforme. No doblar o arrancar la garrapata, esto puede hacer que su aparato bucal permanezca dentro de la piel (si esto sucede, se deben retirar las piezas bucales remanentes con pinzas).

3. Después de retirar la garrapata, desinfectar bien el sitio de la mordedura y lavarse las manos con agua y jabón. (CDC, 2015)

La limpieza del entorno domiciliario, quitando maleza y evitando la acumulación de muebles sin utilizar, así como evitar huecos en paredes y techos, y el aplanado de los pisos pueden disminuir la infestación por garrapatas. También es muy importante la desparasitación frecuente de los perros que conviven cercanamente con las personas, la tenencia responsable de mascotas y campañas de esterilización y control de perros callejeros. (Álvarez et al, 2015).

Se han llevado a cabo estudios experimentales con embriones de pollo en busca de una vacuna efectiva, donde se observó que no evita contraer la enfermedad pero si reduce la probabilidad de que progrese enfermedad hasta en un 25% de los casos. Sin embargo aún no existen vacunas eficaces. (Mahajan, 2012).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Rickettsiosis es un término que agrupa a las enfermedades infecciosas causadas por al menos ocho especies de las bacterias del género *Rickettsia*. En México se pueden reconocer tres especies predominantes de esta bacteria que provocan diferentes cuadros clínicos. El de mayor impacto para la Salud Pública es el producido por la *Rickettsia rickettsii* cuya enfermedad se conoce como la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas (FMMR). Hay mayor prevalencia en los estados del norte del país con una letalidad del 2.8%. En los pacientes no tratados el desenlace puede ser fatal, la tasa de mortalidad puede ser hasta del 35%. 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.

Es una enfermedad poco conocida y difundida en nuestro medio. Estas enfermedades son raramente consideradas al evaluar a un paciente con enfermedad febril; lo que puede atribuirse al desconocimiento de la enfermedad, presentación clínica regionalizada y focalizada y su parecido clínico a diversas enfermedades febriles (dengue). Para el caso de la confusión diagnóstica con dengue se ha reportado que cerca del 25.5% de los cuadros diagnosticados como dengue en realidad eran cuadros positivos a rickettsiosis.

A través del paso de los años se ha observado un incremento en el número de pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado de Sonora con alta sospecha de Rickettsiosis muchos de los cuales ya presentan falla orgánica múltiple sin poder evitar el deceso del paciente sin tener la confirmación diagnóstica mediante pruebas serológicas, de ahí la importancia de realizar el presente estudio.

Es fundamental reconocer la enfermedad e iniciar tratamiento oportuno (primeras 72hrs) a fin de evitar la muerte del paciente, además que debe ser reconocida como una enfermedad emergente, y se debe considerar tener acceso al tratamiento (Doxiciclina) en centros de primer nivel de atención de salud además de que se debe realizar una referencia de forma oportuna a centros de mayor nivel de atención.

JUSTIFICACIÓN

Las Rickettsias son las bacterias más frecuentemente transmitidas por ectoparásitos y algunas de las especies son altamente patógenas para los humanos causando brotes severos con elevadas tasas de mortalidad, así mismo, las rickettsiosis representan un reto para la salud pública debido a la complejidad social asociada a las actividades cotidianas humanas, la dificultad del diagnóstico debido a la asociación con otras enfermedades febriles tipo dengue y leptospirosis con quienes comparte la mayoría de los hallazgos clínicos.

Las rickettsiosis no se diagnostican fácilmente, no solo por la dificultad al acceso de los laboratorios de diagnóstico locales a tecnologías adecuadas para el análisis, como por ejemplo, pruebas de IFA (Inmunofluorescencia indirecta), PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) o cultivos específicos, entre otras, sino también, por la falta de conocimiento de los profesionales de la salud lo que lleva a una baja sospecha clínica misma que retrasa la instauración de un tratamiento oportuno.

Debido a que la principal causa de mortalidad en pacientes con Rickettsiosis es la demora en el tratamiento antibiótico adecuado, el diagnóstico presuntivo, apoyado en el cuadro clínico y al estado epidemiológico, y el tratamiento precoz son esenciales. No se debe retrasar el inicio del tratamiento en espera de estudios confirmatorios.

Aunque es una enfermedad de relevancia médica debido a su potencial letalidad, es un padecimiento prevenible y tratable mediante intervenciones de diversa complejidad, casi todas accesibles en nuestro medio, se requiere conocer más sobre esta enfermedad entre el sector salud y en la población en general a fin de generar medidas preventivas principalmente en el hogar y en el ambiente social ya que la población más susceptible son las zonas de alto rezago social.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la prevalencia de rickettsiosis que requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Determinar el número de casos confirmados de Rickettsiosis mediante estudios serológicos (PCR e Inmunofluorescencia Indirecta).
- Identificar el grado de severidad con la que ingresan los pacientes con alta sospecha de Rickettsiosis a la unidad de cuidados intensivos de acuerdo al Score SOFA.
- Calcular la tasa de mortalidad específica de los pacientes que ingresaron a UCI con alta sospecha de Rickettsiosis de enero 2014 a diciembre 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

Población.

La población a estudiar fueron todos aquellos pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del HGE como caso probable de Rickettsiosis, de acuerdo a la definición operacional de caso dada por la CDC.

Periodo de Estudio.

El estudio abarcó el periodo comprendido entre 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

Tamaño de la Muestra.

Dado que son pocos los casos a incluir en el estudio no se tomó muestra, se incluyeron en el estudio todos los pacientes como caso probable de Rickettsiosis por medio de un muestreo probabilístico.

Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión.

Se incluyeron a todos los hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en el periodo comprendido de Enero del 2014 a Diciembre del 2015 del HGE como caso probable de Rickettsiosis de acuerdo a la definición operacional de caso descrita por la CDC que incluye lo siguiente:

- Cuadro clínico compatible caracterizado por fiebre, exantema, escara, cefalea, mialgias, anemia, trombocitopenia y/o elevación de transaminasas.
- Confirmación por laboratorio: Evidencia serológica con elevación de IgG 4 veces más comparada con la segunda toma (primera toma en la primera semana de la enfermedad y la segunda de 2-4 semanas después), PCR, Inmunohistoquímica o cultivo.
- Caso Sospechoso: Un caso con evidencia de laboratorio de infección pasada o presente pero no hay información clínica suficiente.
- Caso Probable: Cuadro clínico compatible con estudios de laboratorio que lo avalan.
- Caso Confirmado: Cuadro clínico compatible y confirmación de laboratorio.

Criterios de Exclusión.

Se excluyeron todos aquellos pacientes sin sospecha clínica de Rickettsiosis, aquellos casos que se confirmaron como otra enfermedad febril exantemática (Dengue, Leptospirosis) o sepsis severa por otras causas (Neumonía, Pielonefritis, Etc.). Así mismo se excluyeron todos aquellos casos con expedientes clínicos incompletos.

Aspectos Éticos.

Se trata de un estudio de prevalencia en el que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se considera la revisión del expediente clínico. No se hará uso de los datos personales de los pacientes. La investigación que se realiza no tiene riesgos o implicaciones éticas, dado que no se harán intervenciones en humanos ni en animales.

Recursos Empleados.

Recursos Humanos

Para la realización del presente estudio se requirió la cooperación de la jefa de enfermería de la unidad de cuidados intensivos, del personal de Archivo, del área de epidemiología, un

capturista de la base de datos (Medico Interno de Pregrado) y el investigador (Médico Residente).

Recursos Físicos

Se requirió de los expedientes clínicos en físico o en electrónico mediante el sistema operativo ASSIST, computadora, internet, papelería.

Recursos Financieros

Debido a que es un estudio de prevalencia, el costo es mínimo, para la determinación de PCR y ELISA se enviaron las muestras al Laboratorio Estatal, sin generar costo para el investigador.

Definición de Variables.

En el presente estudio se describieron diversas variables observadas en el desarrollo de la enfermedad tanto dependientes o independientes.

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Indicador
Edad	Independiente	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Edad actual del paciente	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Independiente	Es el conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculino y femenino.	Sexo femenino o masculino	Cualitativa Nominal	Género
PCR	Dependiente	Es una técnica de biología molecular el cual tiene como objetivo obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN	Reacción en Cadena de Polimerasa para amplificar un fragmento de ADN	Cualitativa	Positiva o Negativa
IgG	Dependiente	Es una de las 5 clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo en respuesta a invasión por bacterias, virus.	Inmunoglobulina G contra especies de Rickettsia	Cualitativa	Positiva o Negativa

Comorbilidades	Independiente	La presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario	Tipo de enfermedades crónicas con las cuales ya contaba el paciente	Cualitativa	Sí (Cuáles, p.e. DM2/HTA) o No
Picadura de Garrapata	Independiente	Herida de pequeñas dimensiones que se produce por la mordedura o el contacto con un animal.	Antecedente de picadura de garrapata	Cualitativa	Sí o No
Atención Médica Previa	Independiente	Es el conjunto de actividades técnicas realizadas por los servicios de salud.	Atención médica recibida previo a su ingreso hospitalario	Cualitativa	Sí (Cuántas consultas) o No
Falla Orgánica	Independiente	Es la presencia de alteraciones en la función de dos o más órganos en un paciente enfermo.	Es la disfunción de algún órgano vital	Cualitativa	Sí (Cuántos órganos se vieron comprometidos) o No
Leucocitos	Dependiente	Es un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria interviniendo así en la defensa del organismo	Glóbulos blancos encargados de la respuesta inmunitaria	Cuantitativa	10 ³ /μL
Sodio	Dependiente	Es un catión que tiene un papel fundamental en el metabolismo celular.	Electrolito esencial para el adecuado funcionamiento del organismo	Cuantitativo	mEq
Albumina	Dependiente	Es una proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo encargado de la presión oncótica.	Proteína encargada de la Presión Oncótica	Cuantitativa	gr/mL
Procalcitonina	Dependiente	Péptido precursor de la calcitonina	Reactante de Fase Aguda	Cuantitativa	ng/dL
VMA	Dependiente	Es una estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar.	Ventilación Mecánica Asistida	Cualitativa	Sí o No
Complicaciones	Independiente	Es una dificultad añadida que surge en el proceso de consecución de una meta determinada.	Presencia de un estado no deseado asociado a la progresión de la enfermedad	Cualitativa	Sí (Cuáles) o No
Transfusión	Dependiente	Es la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto a otro.	Transferencia de sangre o componentes a un individuo	Cualitativa	Sí o No
Secuelas	Independiente	Trastorno, anomalía o lesión que queda a consecuencia de haber padecido una enfermedad o traumatismo.	Es la lesión o trastorno remanente tras una enfermedad	Cualitativa	Sí (Cuáles) o No

Análisis Estadístico

Una base de datos fue diseñada por medio del programa Excel (Microsoft) para la captura y manejo de la información generada en este proyecto en la que se incluyeron las variables ya descritas. Se calculó la prevalencia en base a la siguiente formula:

$$\text{Prevalencia: } \frac{\text{Número de resultados positivos}}{\text{Número total en el Grupo}} \times 100$$

Es un estudio descriptivo en el que se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables numéricas cualitativas, análisis de frecuencia para variables cuantitativas y para tasa de mortalidad específica la siguiente formula:

$$\text{Tasa de Mortalidad Específica: } \frac{\text{Número de muertes que ocurren por la causa}}{\text{Número de población total}} \times 100,000$$

RESULTADOS

Se realizó la captura de pacientes de la bitácora de ingresos de la Unidad de Cuidados Intensivos, de los cuales se captaron a 45 pacientes a incluir en el estudio, 13 pacientes del 2014 y 32 pacientes del 2015, se tomaron los datos de 35 expedientes clínicos en físico y 10 expedientes electrónicos mediante el sistema ASSIST. Los 45 pacientes que se incluyeron en el estudio cumplían con los criterios de clasificación como caso probable de Rickettsiosis de acuerdo a la CDC. **(Gráfica 1).**

De los 45 pacientes incluidos en el estudio se reportaron 16 casos positivos para rickettsiosis que representan el 36% del total. De estos casos, seis fueron confirmados mediante PCR (*Rickettsia sp.*), cuatro casos confirmados mediante inmunofluorescencia indirecta (IgG positivo para *Rickettsia Rickettsii* solamente) y seis casos más se reportaron positivos mediante criterios clínicos epidemiológicos. No se tomaron muestras serológicas en el 29% de los pacientes, el 22% fueron catalogados como casos indeterminados, el 9% como casos negativos y un 4% (dos casos) se confirmaron positivos para Dengue por medio de NS1. **(Gráficas 2 y 3).**

Del total de pacientes incluidos en el estudio el 29% fueron del sexo femenino y el 71% del sexo masculino. El 46.5% tenían entre 20 y 30 años de edad, 26.6% entre 31 y 40 años de edad, el 17.7% entre 41 y 50 años de edad, el 8.8% entre 51 y 60 años y el 2.2% arriba de los 61 años de edad. **(Gráficas 4 y 5).** En cuanto al lugar de procedencia o referencia el 71% de los pacientes pertenecían al municipio de Hermosillo, 6.6% a Estación Pesqueira, 4.4% a Empalme, 4.4% a Guaymas, 4.4% a Caborca, 4.4% a Nogales, 2.2% a Imuris y 2.2% a Mexicali B.C. **(Gráfica 6).**

Los meses con mayor número de casos fueron marzo, julio, agosto y septiembre siendo este último el que presentó la mayor incidencia de casos en un 15.5%. **(Gráfica 7).** El 82.2% de los pacientes refirieron tener convivencia con perros tanto intra como extradomiciliarios. **(Gráfica 8)** y sólo el 11% refirió haber tenido una mordedura por garrapata previo al inicio de los síntomas. **(Gráfica 9).**

Los principales signos y síntomas que presentaron los pacientes al inicio del cuadro clínico fueron cefalea, fiebre y exantema. (**Gráfica 10**). El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso a la unidad de cuidados intensivos en promedio fue de 6 a 10 días en un 60% de los pacientes. (**Gráfica 11**). Un 71% de los pacientes que ingresaron a UCI como caso probable de rickettsiosis ya habían recibido atención médica previa en 2 a 3 ocasiones (**Gráfica 12**). El 55% de los pacientes recibió tratamiento con doxiciclina de 6 a 10 días después de haber iniciado el cuadro clínico (**Gráfica 13**) y el 50% recibió dosis de 100mg c/12hrs y el otro 50% 200mg c/12hrs.

Los pacientes en estudio se les aplicó el Score SOFA al ingreso a la unidad de cuidados intensivos encontrándose que un 28.8% de los pacientes presentaron un puntaje entre 15 a 24 puntos lo que predice una mortalidad del 90% o más (**Gráfica 14**). Las fallas orgánicas que presentaron los pacientes fueron hematológica 97%, hemodinámica 75%, hepática 73%, respiratoria 62%, renal 60% y neurológica en un 20% (**Gráfica 15**). El porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida fue del 73% (**Gráfica 16**).

Del total de pacientes el 91% presentó hipoalbuminemia por debajo de 3.5gr, el 40% presentó leucocitosis arriba de 12,000 y un 58% presentó hiponatremia por debajo de 135 mEq/L. (**Gráficas 17, 18 y 19**). De los pacientes que requirieron transfusión sanguínea el 57% requirió de transfusión de plaquetas, el 17% de plasma fresco congelado, el 8.8% de crioprecipitados y el 6.6% de concentrado eritrocitario (**Gráfica 20**).

Las principales complicaciones que presentaron los pacientes fueron: neumonía asociada a ventilación mecánica en un 20%, coagulación intravascular diseminada en un 8.8%, crisis convulsivas 4.4%, meningoencefalitis 4.4% y el 2.2% hemorragia alveolar, miocarditis, fibrilación auricular (**Gráfica 21**).

De los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos como casos probable de rickettsiosis se tuvo una mortalidad del 30% (19 pacientes) de los cuales el 79% fueron hombres (**Gráficas 22 y 23**); de los 16 pacientes que fueron reportados como positivos a rickettsiosis siete fallecieron que representa el 43%. En 11 pacientes que

fallecieron no se determinó la causa de la muerte. De los 19 pacientes que fallecieron 13 eran menores de 40 años.

DISCUSIÓN

A pesar de que la rickettsiosis es una de las enfermedades transmitidas por vector más antiguas continúa siendo de gran impacto en la salud pública a nivel nacional por su alta tasa de mortalidad en algunas entidades del país principalmente en los estados del norte donde ha sido mayormente estudiada en los últimos años. El presente estudio se realizó con la finalidad de conocer la prevalencia de la enfermedad en este hospital de aquellos pacientes que requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos por su presentación clínica crítica. Los resultados muestran que contamos con una prevalencia del 36% en los últimos dos años para rickettsiosis confirmada por pruebas serológicas y de biología molecular así como por criterios clínicos epidemiológicos, resultado que probablemente sea mayor si se aplicaran los estudios confirmatorios a todos los pacientes catalogados como caso probable de rickettsiosis, ya que observamos que hasta en un 29% de los pacientes no se les recolectó muestra serológica para estudios confirmatorios. Lo anterior se traduce en la falta de interés o de preocupación por parte del personal médico y de las autoridades correspondientes.

Hubo mayor prevalencia de esta enfermedad en pacientes masculinos, jóvenes menores de 40 años de edad, una población totalmente activa. La mayoría de los pacientes que se incluyeron en el estudio eran originarios de la capital sonoreense, los meses con mayor presentación de la enfermedad fueron los meses calurosos y lluviosos (julio, agosto y septiembre) que coincide con lo que marca la literatura actual.

Un alto porcentaje de pacientes tiene contacto con perros domésticos de los cuales gran parte habitan dentro del hogar, se desconoce si contaban con esquema de vacunación y desparasitación. Desgraciadamente, en nuestro país no se tiene una adecuada cultura en cuanto a la realización estas actividades ni son de carácter obligatorio, lo que es muy importante ya que se considera el principal factor de riesgo para contraer esta enfermedad. Los principales signos y síntomas que presentaron los pacientes fue cefalea, fiebre y exantema, cuadro clínico inespecífico que no lo diferencia de otras enfermedades febriles exantemáticas, lo que hace difícil su sospecha diagnóstica.

Hasta un 60% de los pacientes estudiados ingresaron a la UCI como caso probable de rickettsiosis de 6 a 10 días después de haber iniciado el cuadro clínico, lo que traduce una falta de sospecha clínica de la enfermedad en forma temprana. Los resultados nos muestran que hasta el 71% de los pacientes ya habían acudido a atención médica de primer y segundo nivel en 2 o 3 ocasiones sin tener la sospecha de rickettsiosis.

Del total de pacientes incluidos en el estudio casi el 30% de ellos ingresaron con un puntaje SOFA arriba de 15 puntos lo que predice una mortalidad arriba del 90%; las principales fallas orgánicas desarrolladas fueron hemodinámica que se traduce como estado de choque, falla hepática, falla hematológica requiriendo transfusión sanguínea una gran parte del pacientes, principalmente transfusión de plaquetas; falla respiratoria ya que hasta un 71% de los pacientes requirieron ventilación mecánica asistida.

El 55% de los pacientes recibió tratamiento con Doxiciclina de 6 a 10 días después de haber iniciado el cuadro clínico, así mismo la mitad de ellos recibieron esquemas diferentes de tratamiento, el 50% recibió 100mg cada 12 horas de Doxiciclina y el otro 50% recibió 200mg cada 12 horas, ¿será que la dosis podría estar asociada con el incremento en la tasa de mortalidad?. Son respuestas que se tendrán que contestar con otros estudios. Por otra parte, se observó que hasta el 91% de los pacientes presentaron hipoalbuminemia y el 58% hiponatremia; ¿será que pueden ser utilizados como marcadores de mal pronóstico?

Se obtuvo una mortalidad del 30% del total de pacientes incluidos en el estudio siendo en su mayoría hombres menores de 40 años de edad, de los casos confirmados por medio de estudios serológicos fallecieron el 43%, en el 57.8% de las defunciones no se determinó la causa de la muerte.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se observó un número importante de pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos como caso probable de rickettsiosis con un alto porcentaje de mortalidad en población económicamente activa en el Hospital General del Estado de Sonora.

Se sabe bien el que principal factor de riesgo es la convivencia con perros ya que son hospederos blanco para el vector transmisor de esta enfermedad (garrapata) siendo la población más susceptible aquella de bajo nivel sociocultural y de rezago social. Se debe hacer énfasis en la importancia de establecer programas de prevención primaria para la erradicación del vector en todo el país, hacer de carácter obligatorio la vacunación y desparasitación de mascotas.

Se requiere invertir en investigación en esta área y capacitación del personal de salud principalmente en primer y segundo nivel de atención para detectar datos de alarma y de referencia rápida a tercer nivel de atención, así mismo iniciar tratamiento de forma oportuna a fin de evitar la muerte de los pacientes afectados. Debe ser considerada como una enfermedad emergente, se debe tener disposición de doxiciclina que es el tratamiento de elección principalmente para administración intravenosa por su mayor acción.

Así mismo es de vital importancia tener acceso a las pruebas serológicas y de biología molecular a fin de establecer el diagnóstico definitivo, así como solicitar autopsia a aquellos pacientes en los que no se pudo determinar la causa de la muerte con fines de investigación. Se debe hacer hincapié en que no se debe retrasar el inicio del tratamiento en espera de estudios confirmatorios.

El resultado en cuanto a mortalidad en nuestro estudio fue del 30% casi similar a la reportada en estadística a nivel nacional que es del 35% de acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Rickettsiosis una enfermedad presente pero olvidada. *Epidemiologia* 2010; 46(27): 1.
2. Parola P, Paddock C, Raoult D. "Tick borne rickettsioses around the world: Emerging infectious diseases challenging old concepts". *Clin Microb Rev* 2005; 18(4): 719-756.
3. Álvarez H., Candia P., Bolado M. Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública, *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2015; 45(3): 1-36.
4. Brumpt, E. Longevité' du virus de la fievre boutonneuse (*Rickettsia conorii*, n. sp.) chez la tique *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Soc. Biol.* 1932, 110:1119.
5. De Lara HJ, Cárdenas BR. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Enferm Infecc Pediatr* 2008; 22 (85): 4-9.
6. Quintal D. Historical aspects of the rickettsiosis. *Clin Dermatol* 1996; 14:237-242.
7. Zavala VJE, Jie YX, Walker DH. Unrecognized spotted fever group Rickettsiosis masquerading as dengue fever in Mexico. *Am J Trop Med* 1996; 55 (2): 157-159.
8. Dantas TF. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 724-732.
9. Bernabeu WM, Segura PF. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (3):163-172.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2010, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector. Secretaría de Salud. Pag 28.
11. Silber JL. Rocky Mountain spotted fever. *Clin Dermatol* 1996;14: 245-258.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Rocky Mountain spotted fever: statistics and epidemiology. Disponible en línea: <http://www.cdc.gov/rmsf/stats/>.
13. Amancio FF, Amorim VD, Chamone TL, de Brito MG, Calic SB, Leite AC, et al. Epidemiological characteristics of Brazilian spotted fever in Minas Gerais, Brazil, 2000-2008. *Cad Saúde Pública*. 2011; 27(10): 1969-1976.
14. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico "Actualización en la vigilancia epidemiológica de Rickettsiosis". Secretaría de Salud, México. 2010; 27(6): 1-4.
15. Azad A., Beard C., *Rickettsial Pathogens and their Arthropod Vectors*, *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4 (2): 179-186.
16. Oteo, Nava, De Sousa, Guías Latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas, *Rev Chilena Infectol* 2014; 31(1): 54-65
17. Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of ticks. *Infect Dis Clin N Am*. 2008; 22: 195-215.
18. Dantas-Torres F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasites Vectors* 2010; 3: 26.
19. Raoult D., Roux V. Rickettsioses as Paradigms of New or Emerging Infectious Diseases *Clin Microb Rev* 1997; 10 (4); 694-719.

20. Woods M., Olano J., Host Defenses to *Rickettsia rickettsii* Infection Contribute to Increased microvascular Permeability in Human Cerebral Endothelial Cells. *J Clin Immunol* (2008) 28:174–185
21. Olano JP. Rickettsial infections. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1063: 187-196.
22. Abarca K., Oteo J., Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latinoamérica, *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (5): 569-576.
23. Mahajan Sanjay K., Rickettsial Diseases, *JAPI* 2012; 60: 37-44.
24. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles J, Bjoërsjodoff A, Blanco J R, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1108-32.
25. Blanco J R, Jado I, Marín M, Sanfeliu I, Portillo A, Anda P, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por patógenos bacterianos emergentes: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Tropheryma whippelii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 573-81.
26. Santibáñez S, Portillo A, Santibáñez P, Palomar A M, Oteo J A. Usefulness of rickettsial PCR assays for the molecular diagnosis of human rickettsioses. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 283-8.
27. Nascimento E, Colombo S., Nagasse-Sugahara, Evaluation of PCR-based assay in human serum samples for diagnosis of fatal cases of spotted fever group rickettsiosis, *Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15 (2); 232-34.
28. Denison A., Amin B., Nicholson W., Paddock C., Detection of *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia parkeri*, and *Rickettsia akari* in Skin Biopsy Specimens Using a Multiplex Real-time Polymerase Chain Reaction Assay, *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(5):635–42.
29. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001;184:1437--44.
30. Centers for Disease Control and Prevention, Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis 2006, Disponible en línea <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5504a1.htm>
31. Centers for Disease Control and Prevention. Rocky Mountain spotted fever: Prevention. Disponible en línea http://www.cdc.gov/ticks/avoid/on_people.html

Anexo 1

Características epidemiológicas de las rickettsias patógenas

Especies de Rickettsia	Enfermedad	Vector	Hospedero	Distribución Geografica
Grupo Tifus:				
<i>Rickettsia prowasekii</i>	Tifus Epidémico	Piojo del Cuerpo Humano	Humano	Todo el Mundo
<i>R. typhi</i>	T. Recrudescente Tifus Murino	Ninguno Pulgas	Humano Roedores	Todo el Mundo
<i>R. felis</i>	Tifus Murino like	Pulgas	Zarigüeyas	EUA
Grupo de las Fiebres Manchadas:				
<i>R. rickettsii</i>	FMMR *	Garrapatas	Pequeños mamíferos, perros, ratones	Norte y Sudamerica
<i>R. conorii</i>	Fiebre Botonosa	Garrapatas	Roedores, perros	Africa, Sureste de Europa, India.
<i>R. sibirica</i>	Tifus de Garrapata de Asia del Norte	Garrapatas	Roedores	Asia
<i>R. japonica</i>	Fiebre Manchada Japonesa	Garrapatas	Roedores, perros	Japón
<i>R. australis</i>	Tifus de Garrapata Queensland	Garrapatas	Roedores	Australia
<i>R. akari</i>	Rickettsiosis	Ácaros	Ratones domésticos, ratas	Todo el Mundo
Grupo de Ehrlichiosis:				
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Ehrlichiosis Monocítica Humana	Garrapatas	Humanos, ciervo, roedores	EUA, Europa
<i>Ehrlichia Sp</i>	Ehrlichiosis Granulocítica Humana	Garrapatas	Humanos, ciervo, roedores	EUA, Europa
Otros:				
<i>Coxiella burnetii</i>	Fiebre Q	Garrapatas	Los pequeños mamíferos, ovejas, cabras, vacas, perros	Todo el mundo
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Tifus de las malesas	Ácaros	Roedores	Asia, India, Australia

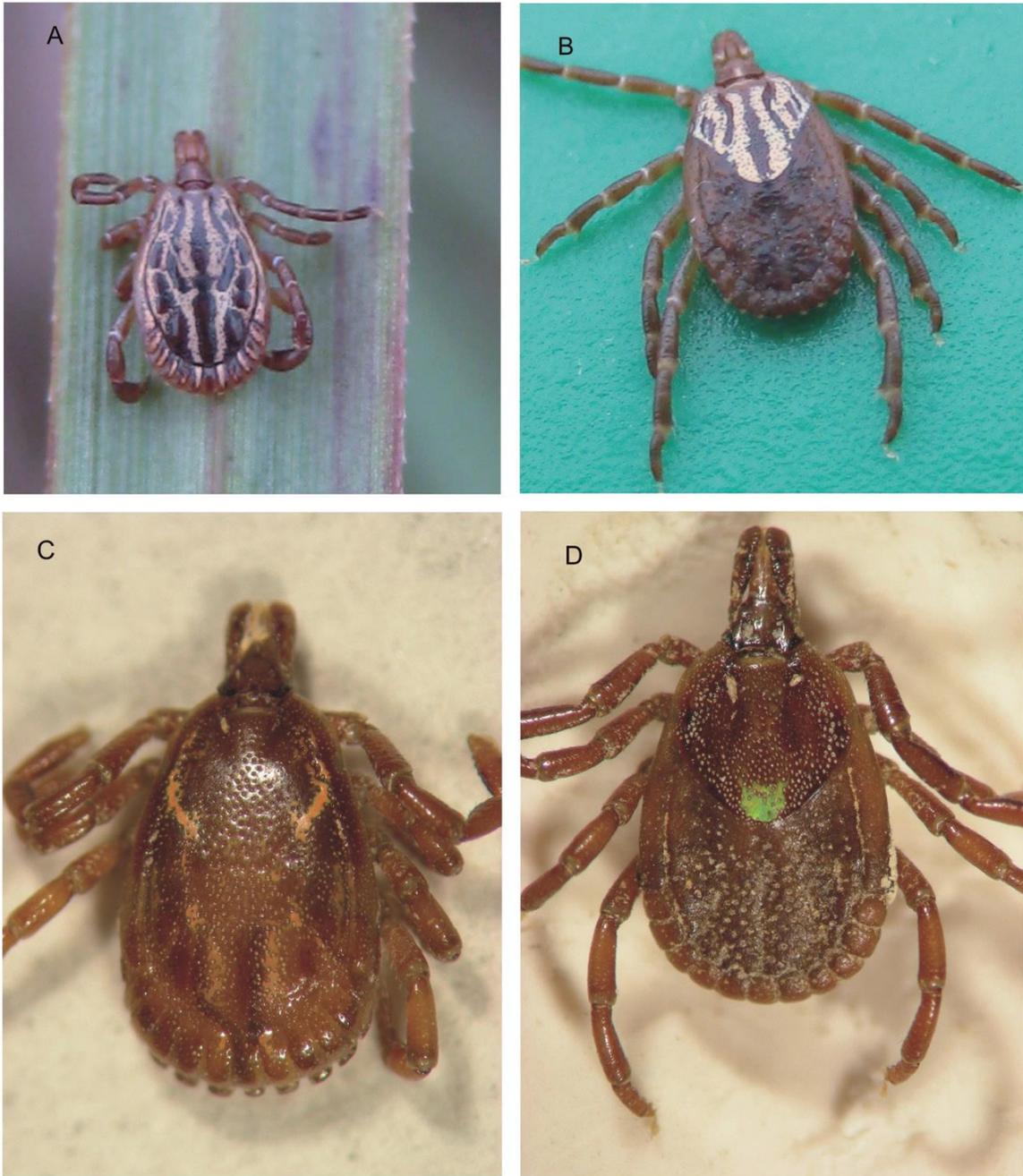
* Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas.

Anexo 2



Garrapatas de la familia Ixodidae involucradas en la transmisión de rickettsias en Latinoamérica. **A)** Macho de *Amblyomma cajennense* sensu lato; **B)** Hembra de *Amblyomma cajennense* sensu lato; **C)** Macho de *Amblyomma aureolatum*; **D)** Hembra de *Amblyomma aureolatum*; **E)** Macho de *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato; **F)** Hembra de *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato.

Anexo3



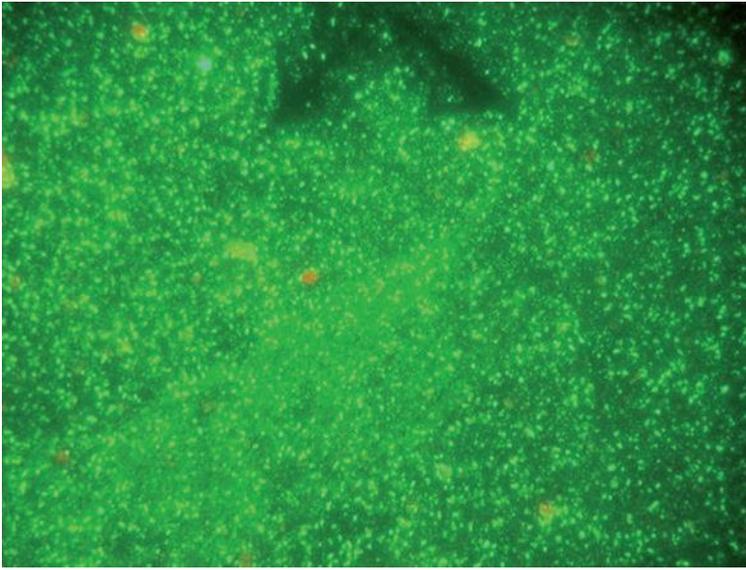
Garrapatas de la familia Ixodidae involucradas en la transmisión de rickettsias en Latinoamérica. A) Macho de *Amblyomma triste*; B) Hembra de *Amblyomma triste*; C) Macho de *Amblyomma ovale*; D) Hembra de *Amblyomma ovale*.

Anexo 4.



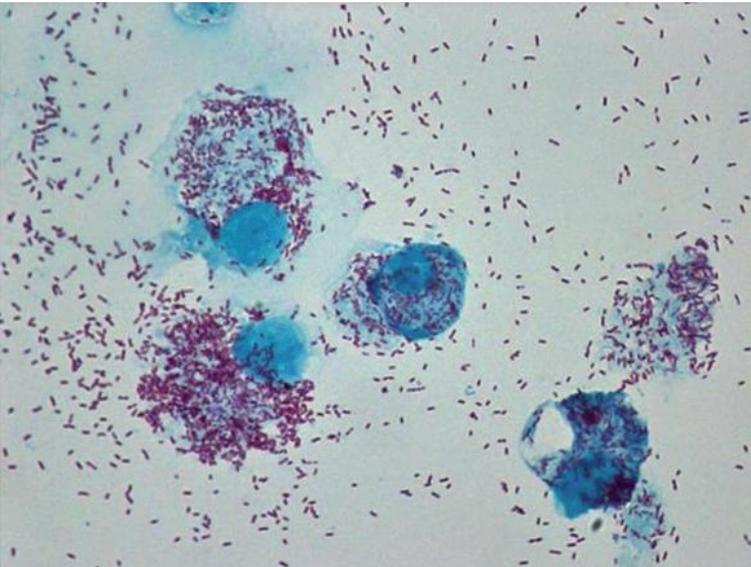
Fiebre Manchada por *Rickettsia Rickettsii*, en etapas avanzadas se puede observar importante vasculitis. Paciente tratado en el Hospital General del Estado de Sonora durante el año 2015.

Anexo 5



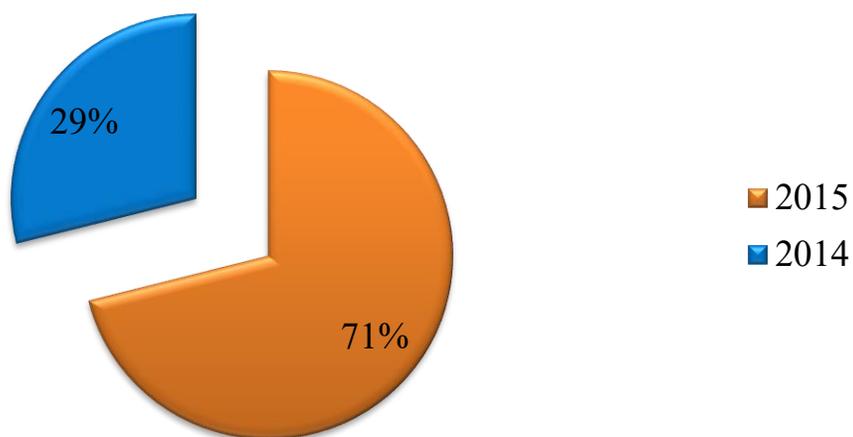
Visualización de rickettsias mediante microscopia de fluorescencia.

Anexo 6.



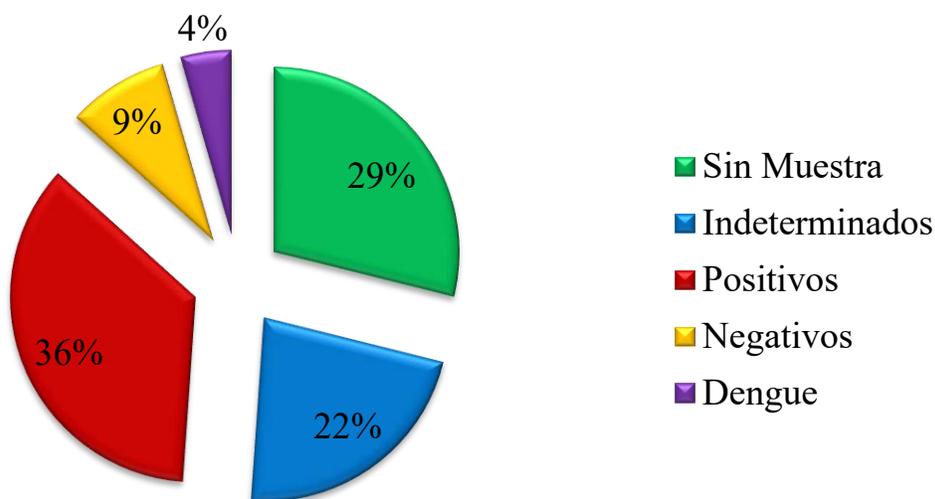
Rickettsia sp. en células Vero puestas de manifiesto mediante tinción de Giménez.

Ingresos a UCI

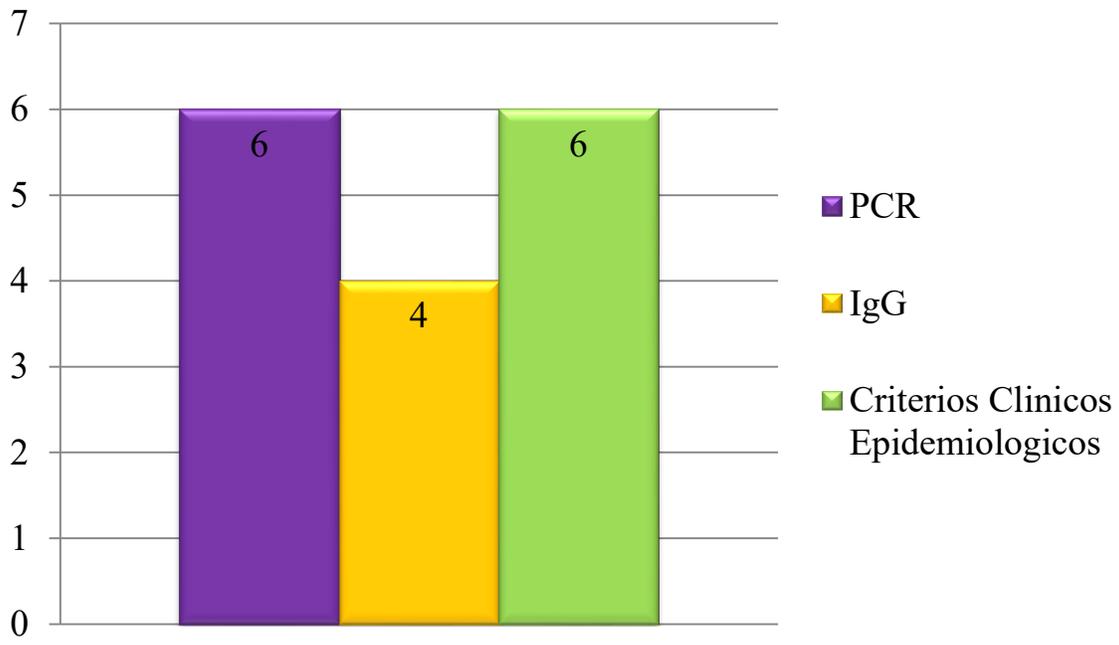


Grafica 1. Total de Ingresos de pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos distribuidos por año.

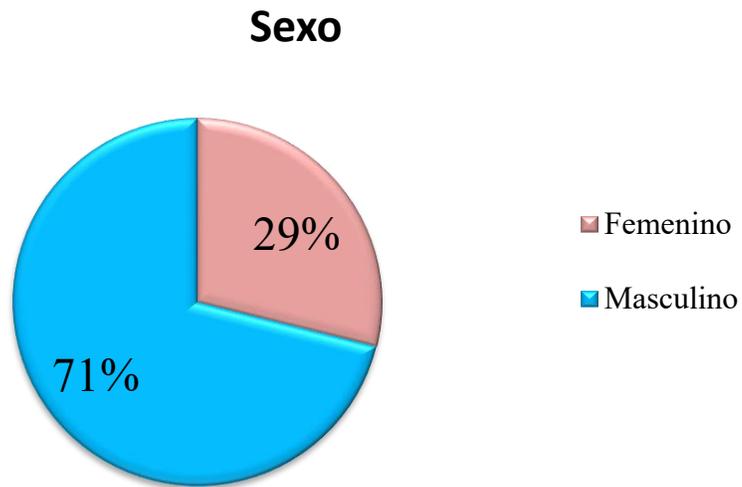
Total de Casos



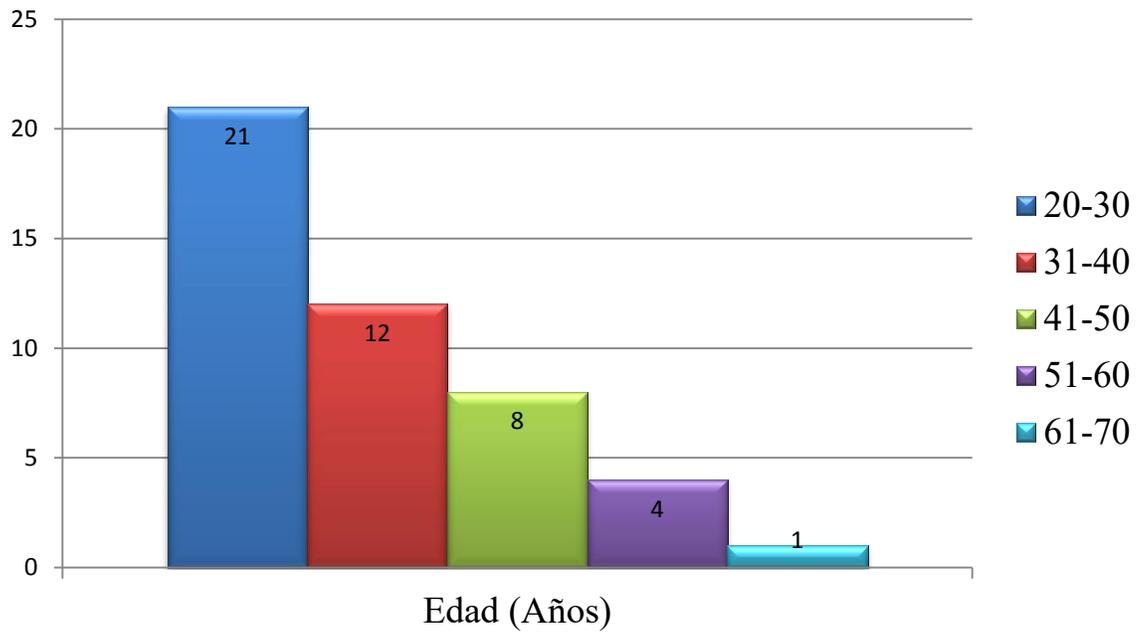
Grafica 2. Total de casos incluidos en el estudio.



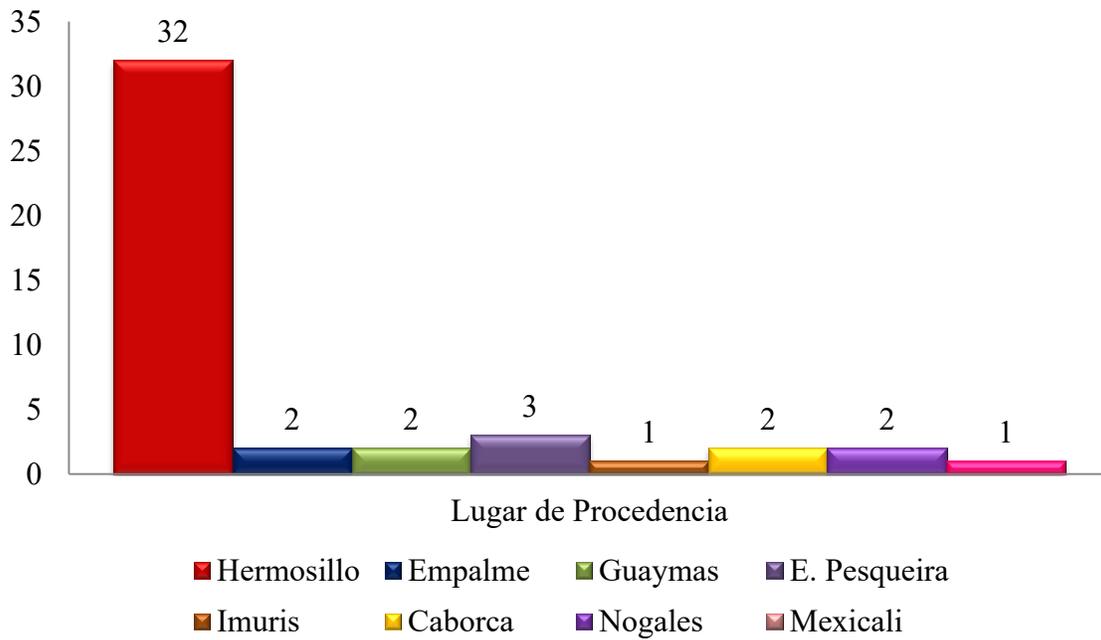
Grafica 3. Casos confirmados por laboratorio y criterios clínicos epidemiológicos.



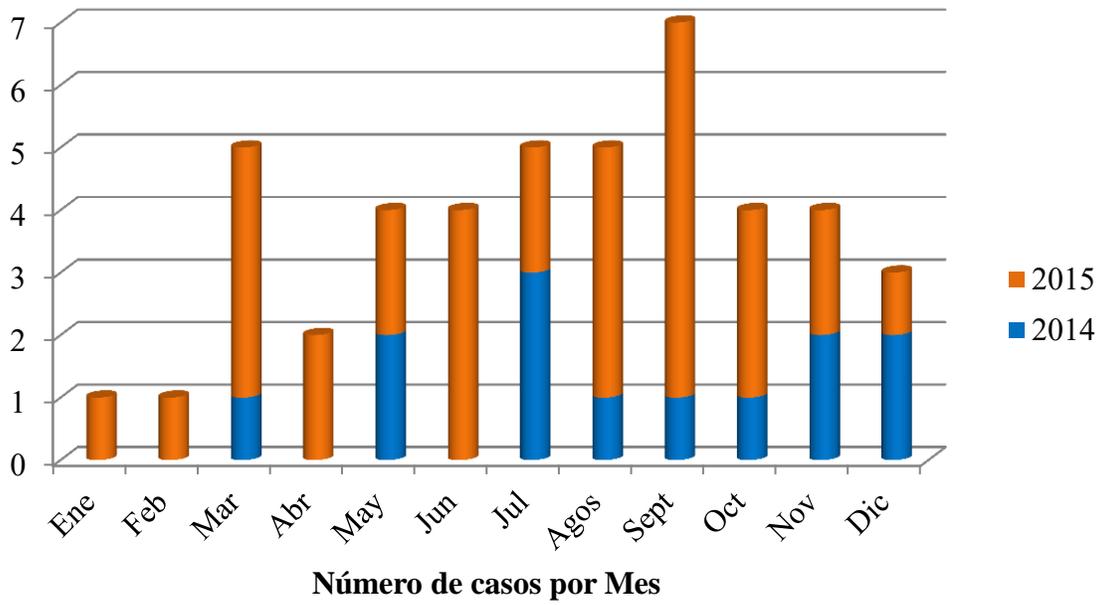
Grafica 4. Distribución por Sexo.



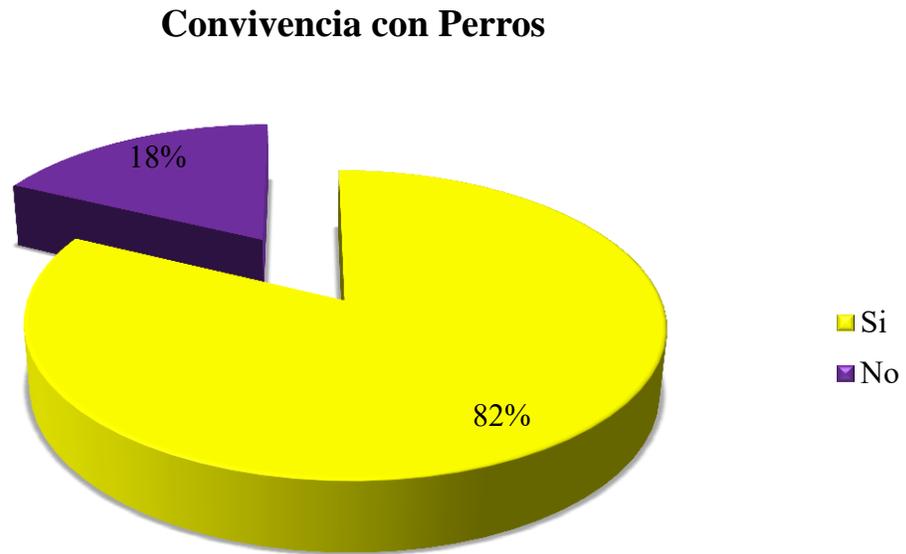
Grafica 5. Distribución por Edad.



Grafica 6. Distribución por lugar de procedencia.

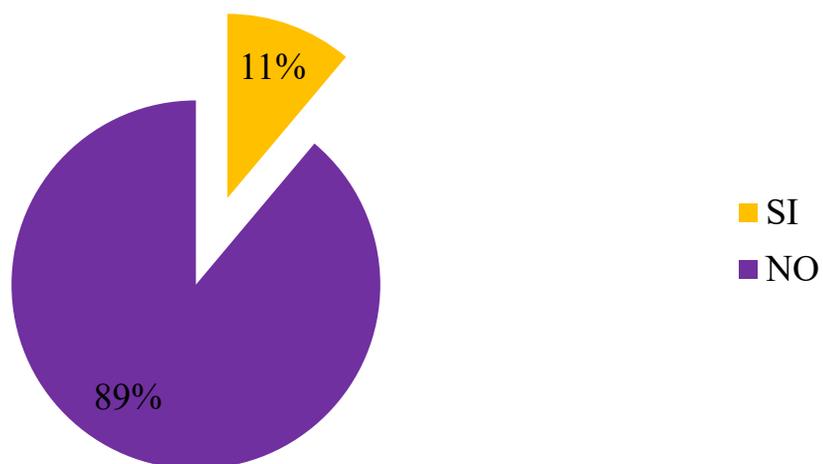


Grafica 7. Distribución de casos por mes y año.



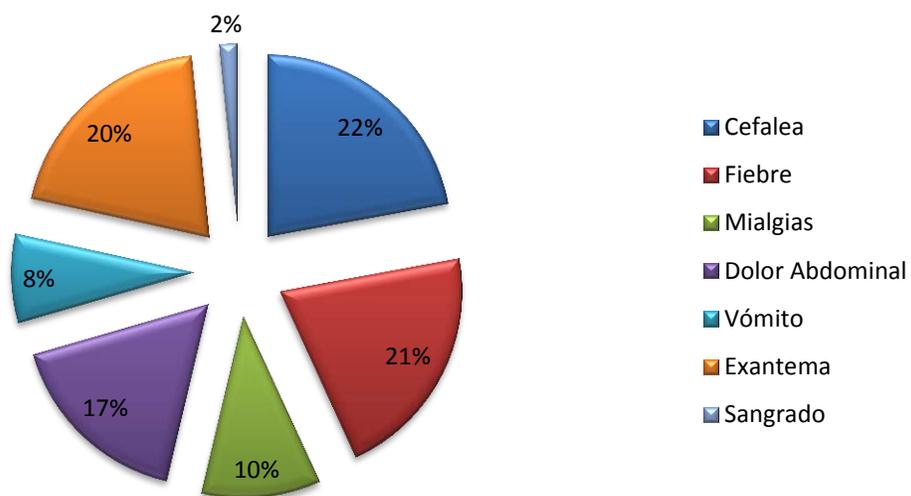
Grafica 8. Porcentaje de pacientes que conviven con perros tanto intra como extradomiciliarios.

Mordedura por Garrapata

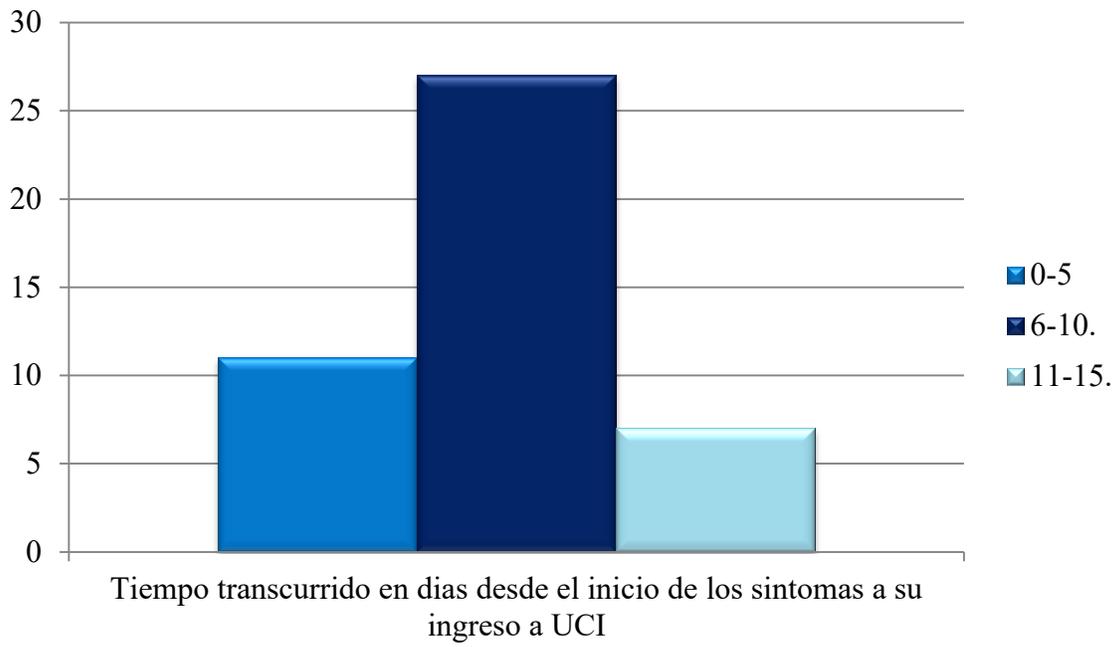


Grafica 9. Porcentaje de pacientes que refirieron haber presentado mordedura de garrapata.

Datos Clínicos

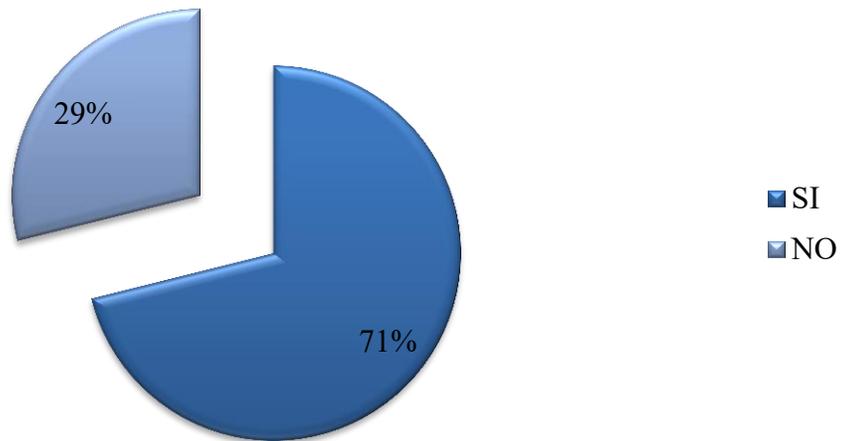


Grafica 10. Principales signos y síntomas que presentaron los pacientes al inicio del cuadro clínico.



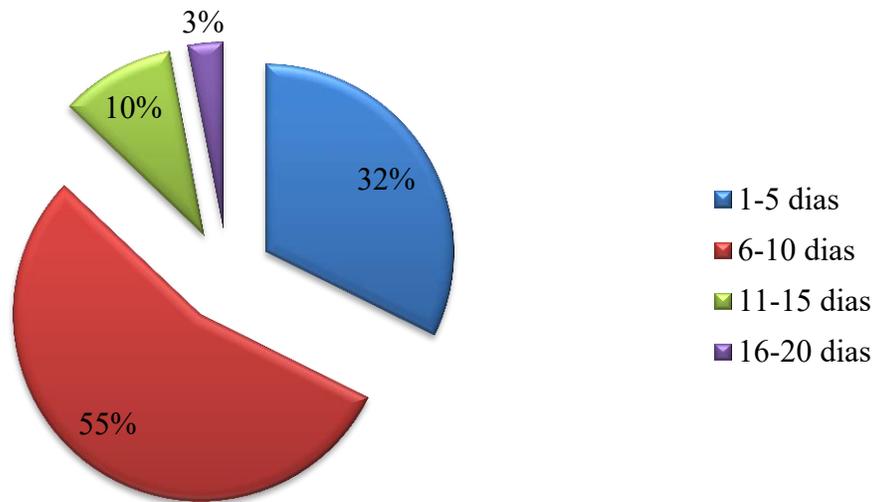
Grafica 11. Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a su ingreso a UCI.

Atencion Médica Previa

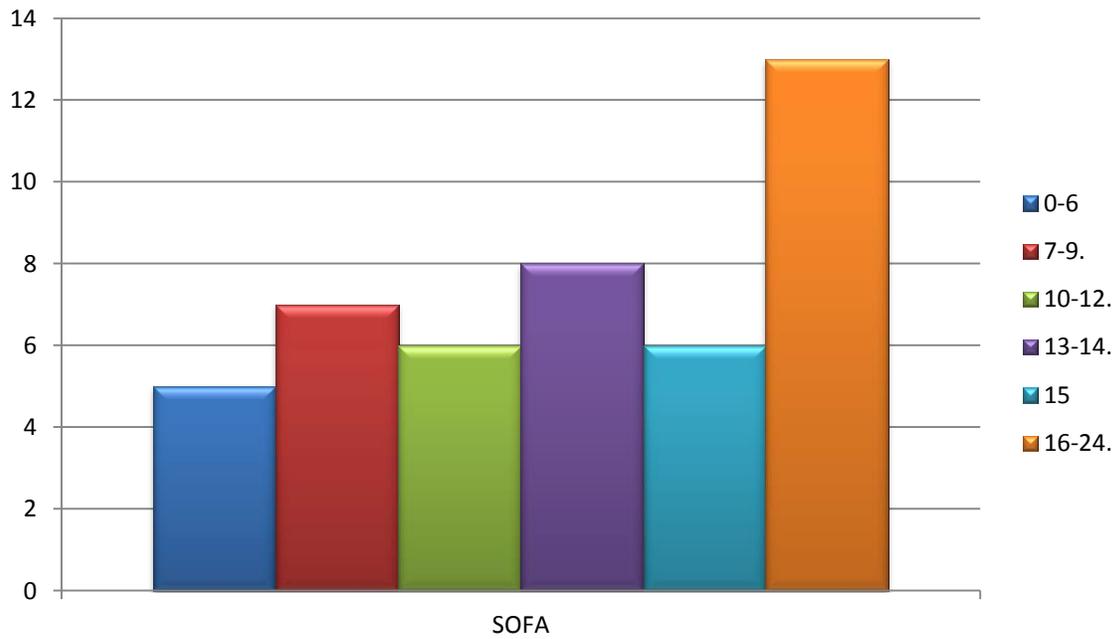


Grafica 12. Porcentaje de pacientes que recibió atención médica previa a su ingreso a UCI.

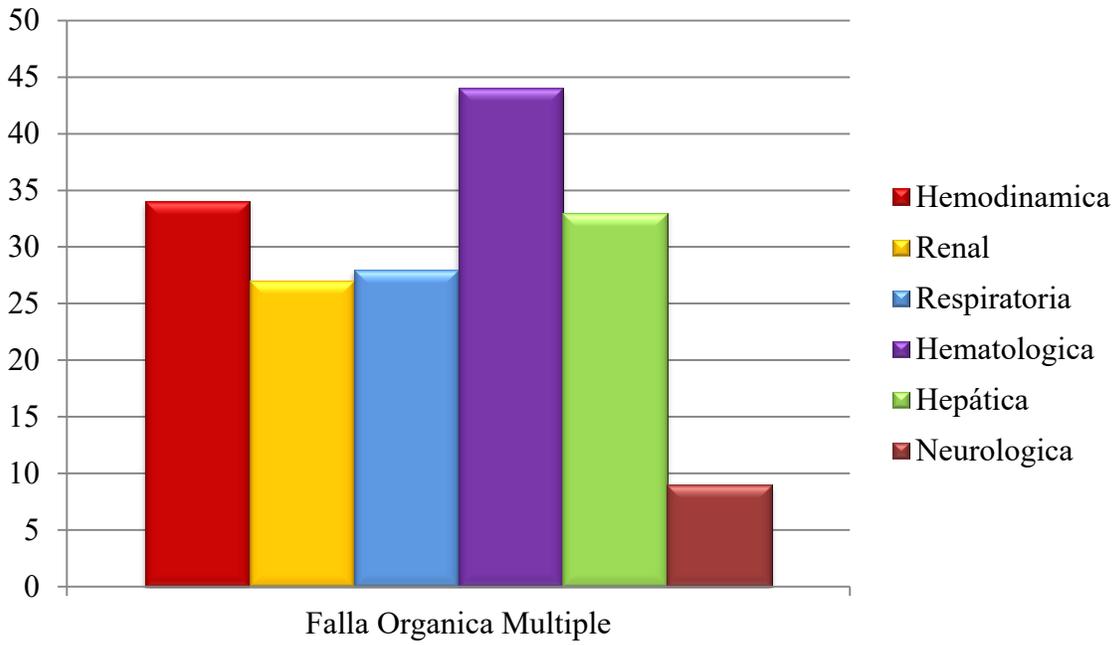
Inicio de Tratamiento



Grafica 13. Días transcurridos desde el inicio del cuadro clínico al inicio del tratamiento.

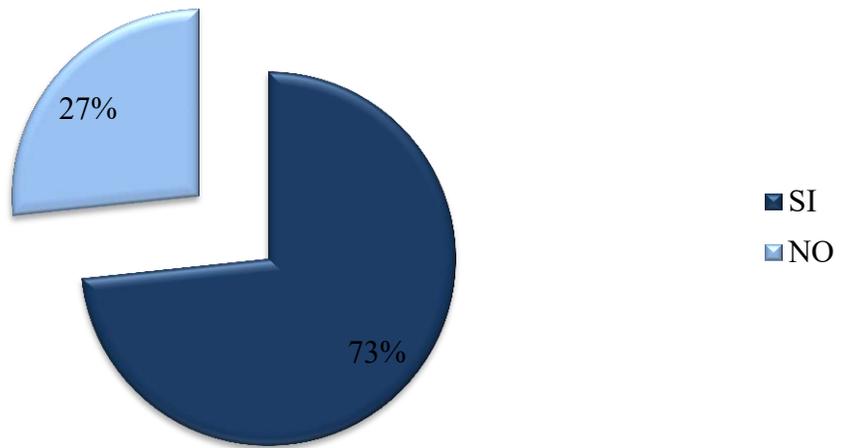


Grafica 14. Score SOFA al ingreso a UCI.



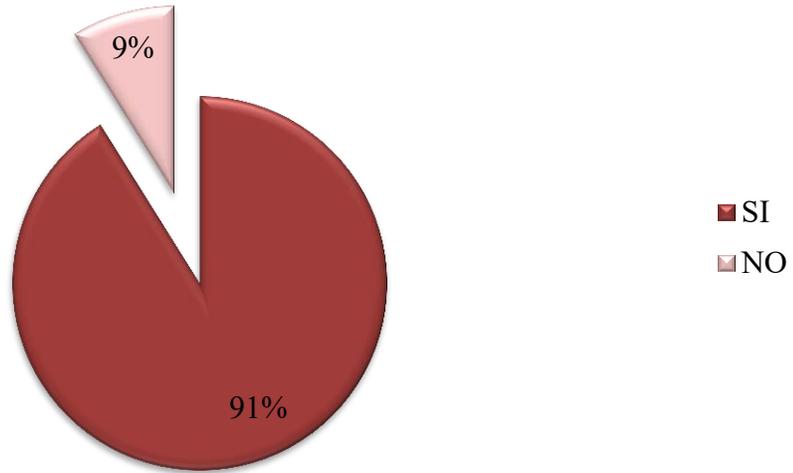
Grafica 15. Presentación de falla orgánica al ingreso a UCI.

Ventilacion Mecánica



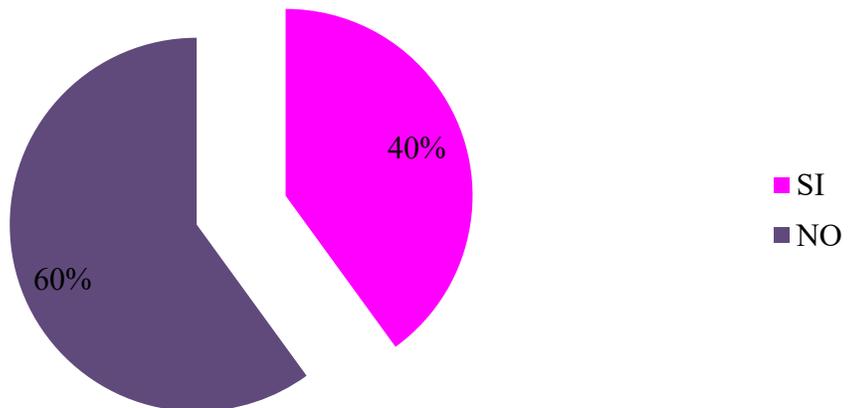
Grafica 16. Porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica asistida durante su estancia en UCI.

Hipoalbuminemia



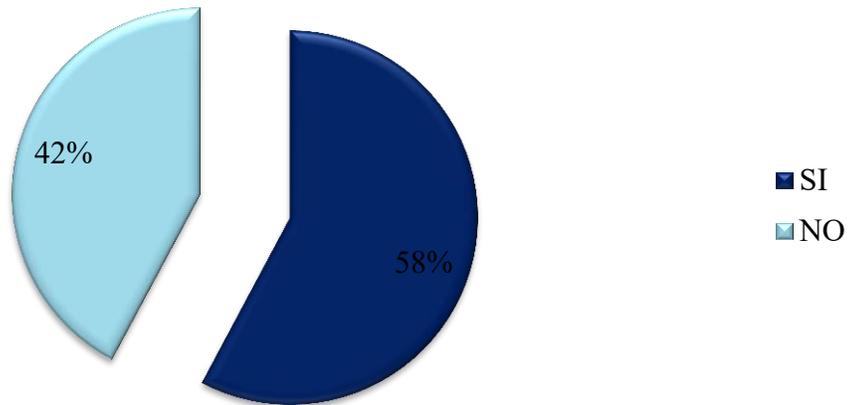
Grafica 17. Porcentaje de pacientes que presentaron hipoalbuminemia por debajo de 3.5gr/dL.

Leucocitosis

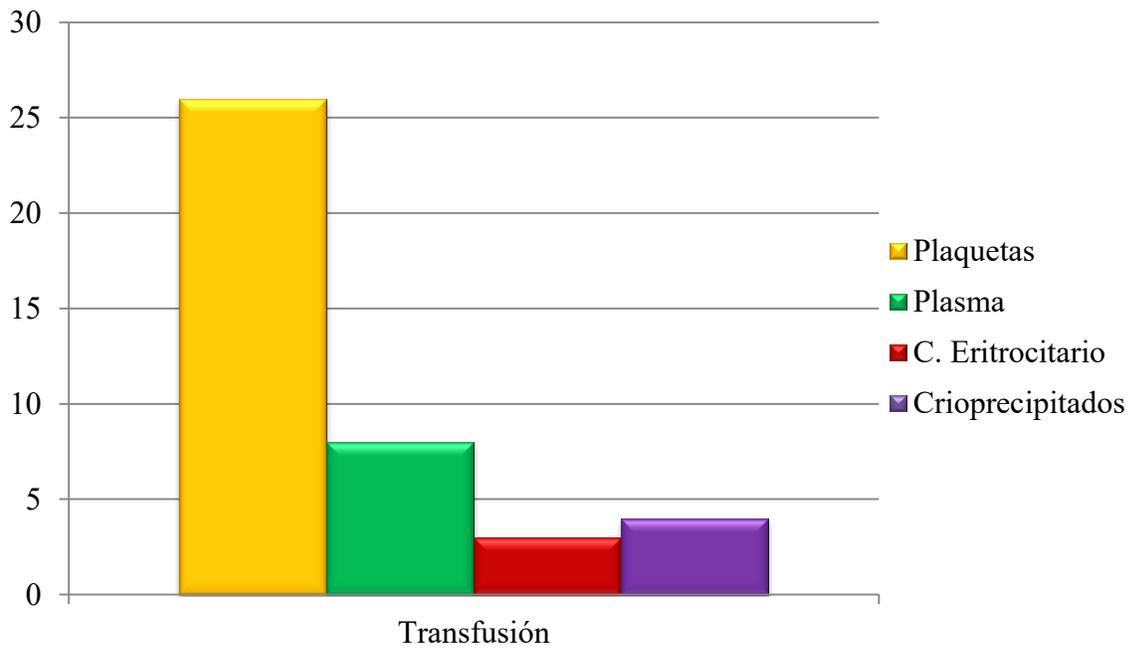


Grafica 18. Porcentaje de pacientes que presentaron leucocitosis por arriba de 12,000 leucocitos.

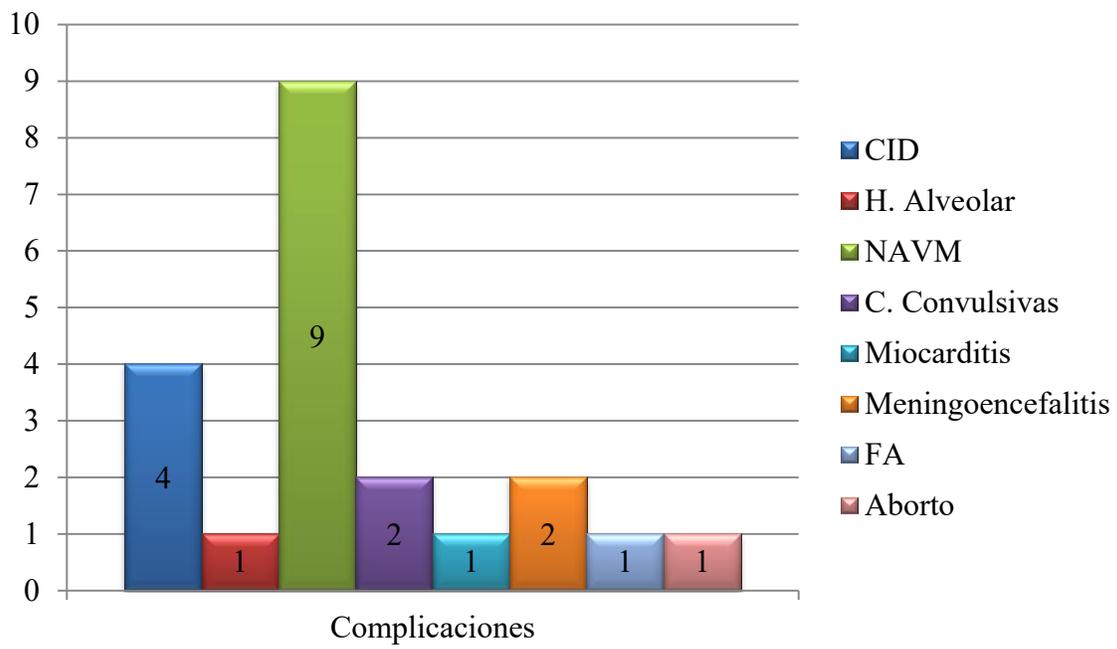
Hiponatremia



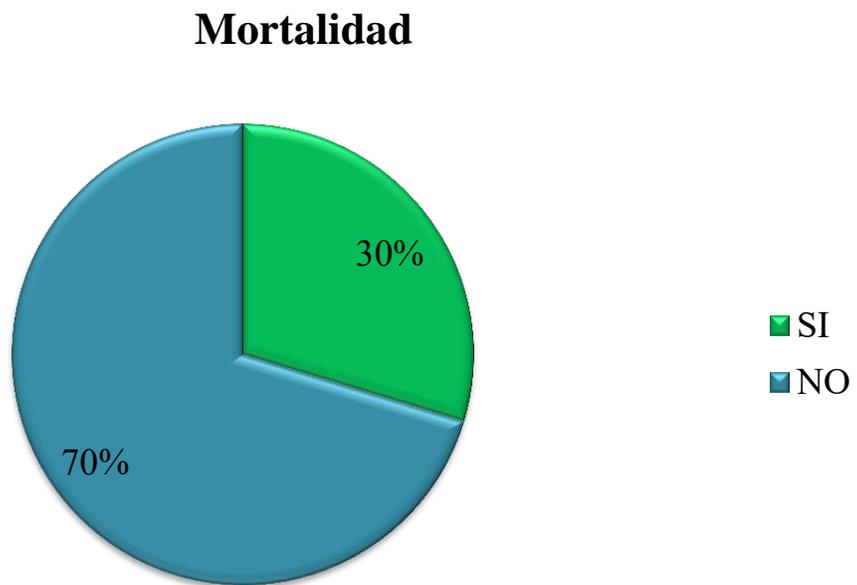
Grafica 19. Porcentaje de pacientes que presentaron hiponatremia por debajo de 135mEq/L



Grafica 20. Requerimientos transfusionales.

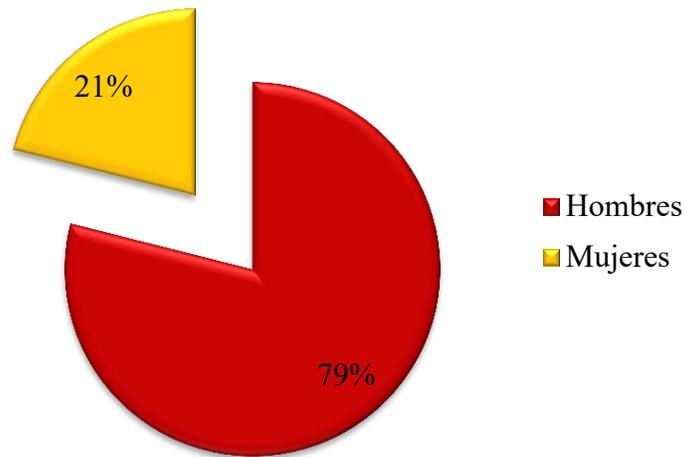


Grafica 21. Principales complicaciones desarrolladas durante la estancia en UCI



Grafica 22. Porcentaje de pacientes que murieron.

Mortalidad



Grafica 23. Porcentaje de pacientes que fallecieron distribuidos por sexo.