



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN DE LÍQUIDOS ADMINISTRADOS Y LA
LETALIDAD EN NIÑOS CON FIEBRE MANCHADA POR RICKETTSIA RICKETTSII
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
P E D I A T R Í A**

DR. ALBERTO ALEJO PÉREZ JACINTO

Hermosillo, Sonora, Julio 2018



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“ RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN DE LÍQUIDOS ADMINISTRADOS Y LA
LETALIDAD EN NIÑOS CON FIEBRE MANCHADA POR RICKETTSIA RICKETTSII
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
P E D I A T R Í A**

DR. ALBERTO ALEJO PÉREZ JACINTO

DR. JOSE JESUS CONTRERAS SOTO
DIRECTOR GENERAL HIES/HIMES

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN, CALIDAD
Y CAPACITACIÓN

DR. JAIME GABRIEL HURTADO VALENZUELA
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA

DR. MIGUEL ANGEL MARTINEZ MEDINA
DIRECTOR DE TESIS

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DURAZO RENTERIA
ASESOR

Hermosillo, Sonora, Julio 2018

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

Esta tesis y mi formación profesional se la dedico a mis padres, por la educación, humildad, responsabilidad y énfasis en la perseverancia que siempre me han inculcado siendo la mejor herencia que uno puede obtener. Constantemente guiando, aconsejando y confiando en mí para alcanzar mis objetivos, les agradezco el darme las herramientas necesarias para seguir creciendo como ser humano y médico.

A mis hermanos y mis amigos los cuales siempre han estado presentes en la turbia formación de un especialista médico, amenizando los momentos difíciles y compartiendo los éxitos.

Le agradezco a mis maestros del Hospital del niño y la mujer de Cd. Obregón Sonora, Médicos adscritos del Hospital Infantil del Estado de Sonora y a mi Director de Tesis por transmitir su amplia experiencia y la necesidad del saber con fin de tratar , curar y ayudar aquellos afligidos por la enfermedad. Agradezco al departamento de Epidemiología, Enseñanza y expediente clínico por facilitarme la realización de esta tesis.

En especial dedicatoria a mi futura esposa, amiga, colega e inspiración en este camino. Dando un apoyo incondicional y una perspectiva justa, humanista y sincera de la vida siendo el mejor equipo que uno puede desear.

INDICE

Título.....	5
Resumen.....	5
Abstract.....	5
Planteamiento del Problema.....	6
Justificación del estudio.....	6
Marco Teórico.....	7
<i>Antecedentes Históricos</i>	7
<i>Taxonomía</i>	9
<i>Microbiología</i>	9
<i>Crecimiento y Diseminación</i>	10
<i>Virulencia</i>	10
<i>Fisiopatología</i>	11
<i>Epidemiología</i>	12
<i>Ciclo de vida de la garrapata</i>	12
<i>Datos clínicos</i>	13
<i>Diagnóstico</i>	15
<i>Tratamiento</i>	16
Pregunta de investigación.....	18
Hipótesis.....	18
Objetivo General.....	18
Objetivos específicos.....	18
Metodología de la investigación.....	18
<i>Tipo de estudio</i>	18
<i>Sujeto de estudio</i>	18
<i>Criterio de inclusión</i>	19
<i>Criterio de exclusión</i>	19
<i>Instrumento de medición</i>	19
<i>Recolección de datos</i>	19
<i>Definición operacional de variables</i>	20
Consideraciones bioéticas.....	22
Resultados.....	22
Discusión.....	29
Conclusión.....	32
Bibliografía.....	32
Anexo.....	35

TÍTULO

Relación entre el volumen de líquidos administrados y la letalidad en niños con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* atendidos en el hospital infantil del estado de sonora.

RESUMEN

Introducción: La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* es una enfermedad endémica en el estado de Sonora de gran interés epidemiológico al tener una alta tasa de letalidad en niños la cual no se modificó en los últimos años, se caracteriza por un daño vascular multisistémico con gran extravasación de plasma. **Métodos:** Se estudiaron 28 casos confirmados de niños con FMRR, mediante en el análisis de cada caso se identificó edad, sexo, días de evolución previo al ingreso hospitalario, días de hospitalización, electrolitos séricos al ingreso, estadio clínico (leve, moderado y severo) y volumen de líquidos administrados en las primeras 24 horas de tratamiento. **Resultados:** La media de volumen de líquidos administrados en ml/m²/día en vivos fue de 1,833 ±708 y en fallecidos fue de 4,056 ±168. En pacientes graves vivos 1746 ±741 y en pacientes graves muertos 4,362 ±1,616 con una p de <0.017. **Conclusión:** La administración excesiva de líquidos en las primeras 24 horas por arriba de requerimientos de mantenimiento puede estar relacionada con aumento de la letalidad en niños con FMRR. Esto da a pie a nuevos estudios y análisis de la terapéutica de soporte empleada en pacientes hospitalizados en especial en aquellos casos graves con FMRR.

Palabras clave: Fiebre manchada, Niños, letalidad.

ABSTRACT

Background: The spotted fever caused by *Rickettsia rickettsii* is an endemic disease in the state of Sonora Mexico. It has a great epidemiological interest to have a high rate of lethality in children which has not changed in recent years, is characterized by a multisystemic vascular damage with large plasma extravasation. **Methods:** Twenty-eight confirmed cases of children with FMRR were studied, through the analysis of each case we identified age, sex, days of evolution prior to hospital admission, days of hospitalization, serum electrolytes at admission, clinical stage (mild, moderate and severe) and volume of fluids administered in the first 24 hours of treatment. **Results:** The volume of liquids administered in ml / m² / day in live patients was of 1,833 ± 708 and in deceased was 4,056 ± 168. In live severely ill patients 1746 ± 741 and in deceased severely ill patients, 4,362 ± 1,616 with a t of 2.98 and P of <0.017. **Conclusions:** the excessive administration of fluids in the first 24 hours above baseline requirements is related to increased lethality in children with FMRR. This gives rise to new studies and analysis of the support therapeutics used in hospitalized patients, especially in those severe cases with FMRR.

Key words: Children, Mortality, Spotted fever.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FMRR es una enfermedad endémica con tendencia ascendente en el estado de Sonora México. De 2004 a 2015 se registraron 1,129 casos en el estado con 188 muertes. En México en el año 2017 hubo 328 casos confirmados con una prevalencia de 3.4/100,000 de los cuales 103 casos fueron en Sonora. En México se desconoce con exactitud la letalidad pero estudios regionales han reportado una letalidad en niños del 10 al 30%. En contraparte de reportes de E.U. donde describen una letalidad del 1-3 % .^{13,14,17}

Desde hace casi 15 años se ha estudiado la FMRR en niños de la región identificando factores demográficos, cuadro clínico, evolución, complicaciones, hallazgos laboratoriales, indicadores de mal pronóstico e identificando la importancia del diagnóstico temprano y uso de doxiciclina en etapas tempranas. Sin embargo hay escasa literatura sobre el tratamiento de soporte en FMRR en especial en el manejo hídrico agudo. Considerando la fisiopatología de la enfermedad y los hallazgos previamente comentados en estudios previos quienes advierten sobre un manejo agresivo de líquidos potencialmente dañino.^{3,4,11,12}

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Dada la alta letalidad de FMRR en niños de México siendo una patología endémica en Sonora es importante identificar todos aquellos factores que alteran el pronóstico de nuestros pacientes. Hay antecedentes como el estudio FEAST donde reportan un aumento de la mortalidad del 30% en niños con uso de líquidos de reanimación. No hay gran mención sobre la cantidad de líquidos recomendados en pacientes con FMRR sumando la fisiopatología y complicaciones que se presentan es de gran importancia identificar si el manejo de líquidos que brindamos a nuestros pacientes en especial aquellos que llegan en estado grave es adecuado o perjudica su pronóstico.^{3,4,11,12} Por lo anteriormente comentado nos preguntamos ¿Existe relación entre el volumen líquidos administrados al ingreso y la letalidad en pacientes con diagnóstico de fiebre manchada por *Rickettsia Rickettsii*?

MARCO TEÓRICO

Antecedentes Históricos

Las primeras descripciones de tifo son tan antiguas como la de la plaga de Atenas; en el siglo XIII, durante la conquista de Granada, se le llamó “tabardillo”, y causó una mortalidad muy alta. En América, pudo existir antes de la conquista, pues se han encontrado en Perú piojos en momias. La propagación del tifo de Chipre a diferentes lugares de Europa coincidió con otra epidemia en la Nueva España conocida como cocolistle, hacia 1530. Las siguientes epidemias, conocidas como matlazahuatl, en 1575, 1576 y 1577 afectaron a las poblaciones mestizas, criollas y de clase acomodada. En total, cobró alrededor de nueve millones de muertes.^{1,2}

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, de los cuales murieron tres. El tifo fue motivo de investigación por parte de los científicos nazis, y provocaron la infección en 600 prisioneros de campos de concentración para evaluar el efecto terapéutico del fenol o la vacunación, en vano.^{1,2}

En 1899 se reconoció por primera vez la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (o RMSF por Rocky Mountain Spotted Fever), por Maxey, en Norte América , pero los pioneros en investigar la etiología de la RMSF, fueron los patólogos Wilson y Chowning en 1902 , quienes estudiaron la enfermedad a partir de necropsias de individuos infectados y la describieron como una falla en los capilares sanguíneos asociada a infección con parásitos intraeritrocitarios (*Pyroplasma hominis*) . En 1906, estudios realizados por Howard Ricketts, demostraron la transmisión a través de sangre infectada, que el vector de esta enfermedad eran las garrapatas de la especie *Dermacentor andersoni* y que este vector transmitía la bacteria a través de su progenie (transmisión transovarial) . Luego de esto, en los Estados Unidos, América Central y Sur América, los

médicos comenzaron a identificar casos. La descripción clínica de la enfermedad se realizó en 1925 a partir de un niño de Indiana (Estados Unidos), que sufrió la enfermedad y luego se confirmó con hallazgos de laboratorio.^{1,2}

En 1931, Badger describió casos de RMSF en diferentes partes de Estados Unidos y confirmaron que la enfermedad estaba generalizada en Norte América. En Suramérica específicamente en Brasil, desde 1930 se ha documentado la enfermedad y se le denominó “Tifus exantemático de Sao Pablo”, “Tifus exantemático de Minas Gerais” y finalmente “Fiebre manchada del Brasil” (BSF por Brazilian Spotted Fever), su etiología era la *Rickettsia rickettsii*. En los siguientes años la RMSF se confirmó en Colombia por el Doctor Luis Patiño Camargo, cuando publicó el informe de una epidemia causada por *Rickettsia sp* (compatible con *R. rickettsii*) y fue llamada desde entonces “Fiebre de Tobia”.²

En México, el estudio del tifo estuvo a cargo del Doctor Ángel Gaviño, parte de la ciencia de punta a principios del siglo XX. Casi a la par con los estudios del Instituto Pasteur, el Doctor Gaviño logró la reproducción del tifo en múltiples especies de monos originarios del país. Más tarde se confirmó la enfermedad en México, Canadá, Panamá, Costa Rica y Argentina, esto indicó que se trataba de una enfermedad emergente y re-emergente en diferentes partes del mundo.¹

En México esta enfermedad tiene una elevada letalidad, es transmitida por la garrapata del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii*: organismo intracelular que causa esta enfermedad en el continente Americano, con diferente comportamiento epidemiológico.^{3, 4}

Desde su reemergencia, la FMMR se ha constituido como un problema sanitario de difícil prevención, diagnóstico y tratamiento en Sonora. Los primeros casos se confirmaron en niños residentes del Estado de Sonora en el año 2003, y desde entonces se han reportado formas clínicas graves y se ha establecido un riesgo elevado de morir en este grupo de edad.^{3,4, 5}

Taxonomía

Dominio: Bacteria • Filo: Proteobacteria • Clase: Alpha proteobacteria • Orden: Rickettsiales • Familia: Rickettsiaceae • Género: Rickettsia.⁶

Microbiología.

Rickettsia rickettsii es una bacteria intracelular obligada que debe invadir las células eucariotas para una supervivencia y replicación continua. Son cocobacilos pleomórficos e inmóviles que tienen un tamaño de aproximadamente 0,3 mm por 1,0 mm y se tiñen débilmente como gramnegativos. El cromosoma bacteriano circular de *R. rickettsii* es altamente conservado y pequeño en comparación con la mayoría de las otras especies bacterianas. La secuenciación del genoma completo indica un repertorio de aproximadamente 1495 genes.^{7,8}

Rickettsia rickettsii tiene dos proteínas de membrana externa inmunogénicas e importantes: OmpA y OmpB. OmpB se encuentra en todas las especies de *Rickettsia*. *Rickettsia rickettsii* usa OmpA y OmpB y otros LPS como adhesinas para unirse a las células del huésped. OmpB se une a la molécula de Ku70 en la superficie celular del huésped y provoca el reclutamiento adicional de Ku70 a la membrana celular donde se produce la unión de OmpB adicional. Si la adhesión a Ku70 se previene mediante fragmentos celulares interpuestos, no puede ingresar a una célula.^{7,8}

Después de la adhesión a receptores de células huésped específicas, induce reordenamientos citoesqueléticos focales en el sitio de unión que a su vez permiten la entrada en la célula huésped. La proteína Ku70 primero se activa al unirse con OmpB y luego recluta una enzima (ubiquitina ligasa) que causa ubiquitinación de Ku70. Este proceso, a su vez, comienza una vía de transducción de señal que conduce a la reorganización intracelular del citoesqueleto permitiendo la endocitosis del patógeno. *Rickettsia rickettsii* no produce ninguna toxina conocida.^{7,8,9}

Crecimiento y diseminación.

Es una bacteria intracelular obligada que se divide por fisión binaria. No cuenta con estructuras celulares internas para metabolizar carbohidratos y aminoácidos, por lo que no puede utilizar glucosa como fuente de energía. En vez de ésta última, adquiere adenosín trifosfato de la célula hospedera utilizando translocasas de ATP/ADP localizadas en su superficie celular.⁷ A diferencia de otros patógenos intracelulares, puede sobrevivir en el citosol o núcleo sin la protección de una vacuola; crece sin problemas en medios ricos en potasio como el citosol celular y no se ve afectada por bajas temperaturas (32°C).^{6,7,8}

Después de su entrada, *R. rickettsii* puede desplazarse de célula a célula a través de las membranas celulares sin causar daño estructural evidente. Este movimiento tan particular se le llama movimiento basado en actina; ocurre por reclutamiento y polimerización de los filamentos de actina de la célula eucariota.^{7,8,9}

El movimiento basado en actina le permite introducirse en el núcleo celular con una velocidad de 4.8 µm/min, explicando porqué *R. rickettsii* rara vez se acumula en grandes cantidades.^{7,8}

Virulencia

Su virulencia en humanos se ve afectada por diferentes factores como: zona geográfica, estado de alimentación de la garrapata, tamaño del inóculo, y ciertos factores del hospedero como deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa, edad y raza. La virulencia de *R. rickettsii* varía dependiendo del estado de alimentación de la garrapata, ya que en periodos de ayuno prolongado la disminuye, así lo hace en el invierno. La virulencia se restablece después de 24-72 hr de recuperar la temperatura de 37°C o posterior a haber ingerido una toma de sangre. Este fenómeno se conoce como reactivación. En modelos experimentales, el tamaño del inóculo ha mostrado tener un efecto directamente proporcional en la severidad del cuadro, ya que acorta el periodo de incubación, prolonga los días de duración de la fiebre y provoca mayor ataque al estado general.^{6,7}

Fisiopatología.

Una vez en el cuerpo humano, *R. rickettsii* se localiza y multiplica en las células endoteliales de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, causando vasculitis. La vasculitis es el mecanismo basal por el cual se producen las alteraciones clínicas y de laboratorio de la FMRR ^{7,9}. Una vez dentro de la célula, *R. rickettsii* utiliza enzimas (fosfolipasa D y tlyC) para lisar la membrana vacuolar generada durante su entrada y escapar al citosol. Posterior a su entrada, *R. rickettsii* expresa otra proteína celular conocida como Rick A. Este antígeno activa Arp2/3 lo que lleva a la polimerización de filamentos de actina intracelulares, permitiéndole propagarse a través del citoplasma. Esta propulsión resulta en invaginación hacia células adyacentes y rápido esparcimiento intercelular hacia células endoteliales y linfáticas. Es por esto que rara vez *R. rickettsii* se acumula en grandes cantidades en un solo sitio y da como resultado la marca patológica de la Fiebre Manchada: vasculitis con infiltrado linfocítico perivascular. ^{7,9,10}

El mayor efecto fisiopatológico es el aumento de la permeabilidad vascular causado por alteración en la adhesión entre células endoteliales dañadas. ^{3,4,7,8,22,23}

Rickettsia Rickettsii no secreta exotoxinas; sin embargo, utiliza fosfolipasa A, proteasas y radicales libres para inducir daño oxidativo y peroxidativo a la membrana celular que posteriormente resultará en necrosis. El efecto neto de estos procesos es daño a la célula endotelial, que se sigue por respuestas inmunes y fagocíticas con cúmulo local de linfocitos y macrófagos, resultando en una vasculitis linfocítica ^{7,10}. La vasculitis inducida por *R. rickettsii* provoca pequeñas áreas de microhemorragias, aumento de la permeabilidad vascular, edema y activación de los mecanismos de inmunidad humoral así como de coagulación. ^{4,7,8,9}

La fuga de líquido a los tejidos afectados puede tener resultados devastadores cuando involucra órganos críticos como pulmón y cerebro, ya que estos sitios, carecen de linfáticos que drenan líquido intersticial. ^{7,9,10} El incremento de la permeabilidad microvascular y la extravasación masiva de plasma, así como las pérdidas de agua y electrolitos por fiebre, vómitos, diarrea e hiporexia, condicionan

que el choque en la FMMR primariamente sea hipovolémico. Posteriormente se suman otros factores que contribuyen al establecimiento del componente séptico, tales como la disfunción miocárdica, las anomalías en la vasorregulación periférica y la presencia de citoquinas.^{4,7}

Epidemiología.

La garrapata es resistente al frío y la inanición, viven de dos a cinco años, y poseen un alto potencial reproductivo, así como un amplio rango de hospederos vertebrados. La distribución geográfica de la FMMR está restringida a los países del Hemisferio Occidental. Aunque se trata de una zoonosis universal, la incidencia más alta ocurre en Europa, Estados Unidos, Oeste de Canadá, Occidente y Centro de México, Panamá y Costa Rica, Noroeste de Argentina, Brasil y Colombia.⁹

En 2014 Sonora ocupó el tercer lugar en incidencia nacional con 0.03-0.2/100,000 habitantes; en Mayo de 2016 ya representaba 64% de los casos nacionales, con letalidad >25%, excluyendo los meses de mayor incidencia (Agosto-Diciembre). De 2004 a 2015 se registraron 1,129 casos en el estado de Sonora con 188 muertes.¹³

En México en el año 2017 hubo 328 casos confirmados con una prevalencia de 3.4/100,000 de los cuales 103 casos fueron en Sonora . Hasta la semana 18 del 2018 hubo 87 casos confirmados en México de los cuales 21 son de Sonora ^{14,15}. En México no se conoce con precisión pero reportes regionales han documentado que la letalidad oscila entre el 10-30% en niños.^{3,4,17}

Ciclo de vida de la garrapata y transmisión.

El ciclo de la bacteria involucra hospederos vertebrados e invertebrados. *R. rickettsii* se mantiene en garrapatas infectadas mediante transmisión transovarial (rango 30-100%) y transestadial; ésta también puede establecerse en nuevas líneas de garrapatas mediante alimentación de hospederos infectados.^{9,13}

Los huevos de las garrapatas hembras infectados con *R. rickettsii* desarrollarán larvas infectadas, las cuales al alimentarse en roedores pequeños los infectarán

con las rickettsias presentes en su saliva. Larvas no infectadas desarrolladas a partir de huevos no infectados, las cuales pueden alimentarse en un animal infectado y, dependiendo de la magnitud y duración de la rickettsemia del hospedero infectado, la larva no infectada puede ingerir suficientes *R. rickettsii* en el torrente sanguíneo y es entonces cuando comienza la infección, todos los tejidos de la garrapata pueden estar infectados con *R. rickettsii*; esto sucede entre los siete a 10 días después de la infección. Estas larvas infectadas mudan a ninfas infectadas, las cuales, al alimentarse, pueden infectar animales de tamaño mediano como a los perros, en México la especie de garrapata es *Rhipicephalus sanguineus*.^{7,8,17}

Las ninfas infectadas, mudarán, resultando en garrapatas adultas que pueden infectar animales mayores. Adultos y ninfas no infectadas pueden comenzar a infectarse con *R. rickettsii* cuando éstas se alimentan frecuentemente de animales con ninfas o adultos infectados⁹, Solo las formas adultas de las garrapatas son capaces de transmitir FMRR al ser humano. Cuando la garrapata se adhiere y se alimenta de un ser humano, *R. rickettsii* presente en sus glándulas salivales, pasa de un estado de reposo a uno de reactivación que es altamente patogénico. El proceso final de la transmisión ocurre cuando la garrapata inyecta *R. rickettsii* al hospedero, durante su proceso de alimentación.^{7,9}

Datos clínicos

El periodo de incubación de FMRR va de 2 días a 2 semanas.^{7,8,17} En la fase temprana de la enfermedad los síntomas son inespecíficos: fiebre, malestar general, escalofríos y cefalea. Estos síntomas rara vez llevan a un diagnóstico presuntivo si no existe historia de contacto con garrapatas ya que el cuadro es similar a otras infecciones virales y bacterianas. Hasta un 40% de los pacientes con FMRR confirmada no tienen el antecedente epidemiológico. Existen tres principales razones para ello: primero, la mordedura de la garrapata y se adhiere en superficies corporales difíciles de visualizar como cuero cabelludo, axilas, genitales y región perianal; finalmente, la mordedura de la garrapata no produce

escara u otro tipo de marca en el sitio de adherencia.⁷ La triada clínica clásica de la FMRR consiste en fiebre, cefalea y exantema.^{3,4,6,7,8,17}

La fiebre mayor de 38.9°C se encuentra casi siempre presente. La cefalea es severa y suele acompañarse de mialgias y artralgias, así como malestar general y anorexia.^{6,7} El exantema es el componente clínico mayor de la FMRR; sin embargo el 14% de los pacientes manifiestan rash durante el primer día de la infección y solamente 49% lo desarrollarán al tercer día.^{6,9}

El exantema es macular al inicio, de 1 a 5 mm de diámetro, evolucionando posteriormente a papular y petequiral. 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); 20% de los pacientes la desarrollarán a partir del día cinco.⁹ Hasta un 15% de los pacientes no presentarán rash en las palmas y plantas. El daño continuo de piel y tejido puede resultar en necrosis de la piel y gangrena.^{8,9} Dada la naturaleza de la fisiopatología la afectación es multisistémica pudiendo encontrar miocarditis y disfunción ventricular.^{4,7,9}

La afectación pulmonar se deben a la permeabilidad vascular de la microcirculación pulmonar, puede observarse rickettsias en el septo alveolar y en las paredes del endotelio vascular pulmonar. La severidad de los signos y síntomas se relaciona con la severidad de la enfermedad. La radiografía de tórax se observan, de manera dispersa, infiltrados difusos alveolares o intersticiales.¹⁹ Ocasionalmente se observa aumento de la silueta cardiaca con edema pulmonar. Además es común observar neumonía intersticial, y derrames pleurales.^{18,19}

En el sistema nervioso central podemos encontrar desde cambios del estado de alerta muy común en nuestro medio , fotofobia , crisis convulsivas , meningismo ataxia, coma o hipoacusia. Los parámetros del LCR son habitualmente normales, pero un tercio de los pacientes puede mostrar pleocitosis (<10-300 células/ml) mononuclear. En pacientes con enfermedad grave se han observado edema

cerebral, refuerzo meníngeo y espacios perivasculares sobresalientes, incluso hay reportes de herniación por aumento de presión intracraneana.^{4,18,19} Durante los primeros días de iniciada la infección, los pacientes generalmente desarrollan náusea, vómitos, dolor abdominal incluso evacuaciones diarreicas acentuando el estado hipovolémico.^{3,4, 17, 18,19} En casos severos se presenta insuficiencia renal en relación a hipotensión arterial, la insuficiencia prerrenal, la trombosis y la infección de las células endoteliales renales.^{4, 17,18,19}

Hiponatremia, hipoalbuminemia, anemia o trombocitopenia reflejando la lesión vascular y aumento de permeabilidad vascular. Los niveles séricos bajos de sodio o los recuentos de plaquetas (a menudo <100,000 / mm³) ocurren en 50% a 60% de todos los pacientes. El recuento de glóbulos blancos suele ser normal durante los primeros días de la infección, pero la leucocitosis ocurre en 40 a 80% de los pacientes con enfermedad grave.^{3,20}

La causa de hiponatremia es la secreción inadecuada de hormona antidiurética la cual rara vez se diagnostica y que sin embargo identificarla cambiaría el abordaje.^{8,20,21} Se observan elevaciones leves a moderadas de las transaminasas hepáticas en aproximadamente la mitad de los pacientes. Otro dato común es hiperbilirrubinemia sin llegar a ictericia en la mayoría de los casos así como prolongación de tiempos de coagulación y en raros casos coagulación vascular diseminada.^{3,8,20}

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con la sintomatología compatible con FMRR y antecedente epidemiológico, siendo suficiente para iniciar tratamiento y no esperar resultado de pruebas confirmatorias.^{7,8, 17}

Las pruebas serológicas son el método más práctico y específico para el diagnóstico de FMRR ^{8,17}, Siendo la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFI) la prueba serológica más utilizada y el estándar de oro, sin embargo dentro de los primeros días tiene una sensibilidad baja , alcanzando una sensibilidad de 94% en los días 17 - 20, esta prueba no diferencia

entre grupos de *Rickettsia* que producen fiebre manchada, además un resultado negativo no descarta la enfermedad.^{3,7,8,17} La prueba de Weil-Felix, que detecta anticuerpos de reacción cruzada contra *Proteus* antígenos vulgaris (OX2 y OX19), carece de sensibilidad y especificidad, siendo no recomendada en el ámbito internacional.^{8,17} La sensibilidad de la detección de *R. rickettsii* en biopsias de piel mediante tinción de inmunofluorescencia directa es aproximadamente del 70% con una especificidad del 100%. Sin embargo no siempre se encuentran disponibles.⁸ En el Laboratorio Estatal de Sonora, la prueba confirmatoria de diagnóstico para FMMR es la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta.^{3,17}

Tratamiento

Por la alta letalidad relacionada en el inicio tardío de tratamiento se hace énfasis en iniciar el mismo con sintomatología compatible y antecedente epidemiológico.^{7,8,17} El tratamiento de elección es la doxiciclina tanto en niños como en adultos, con sus reservas en mujeres embarazadas. Existe en presentación intravenosa y vía oral y su absorción es poco alterada por los alimentos, debe administrarse cada 12 horas. La complicación conocida en niños menores de 9 años es la coloración dental y mal formación ósea sin embargo por los ciclos requeridos y el tiempo administrado no es probable que esto se presente.^{6,7,8,17}

La dosis recomendada de doxiciclina en niños es de 4.4mg/kg/día en los niños con un peso menor de 45 Kg y en los mayores de 45 Kg se recomienda dar 100mg cada 12 horas. Se recomienda administrar 3 días posterior a la desaparición de la fiebre, en la mayoría de los casos se requieren de 7 a 10 días de tratamiento.¹⁷ En pacientes críticamente enfermos requieren una respuesta terapéutica rápida por lo que se recomienda en niños menores de 45 Kg que la dosis de doxiciclina de 4.4mg/Kg/dosis cada 12 horas por 72 horas, esto porque es un antibiótico dependiente de concentración y sus niveles séricos eficaces son alcanzados hasta después de 4-5 vidas medias.^{17,19}

El cloranfenicol es el tratamiento alternativo para FMRR sin embargo debe reservarse para los enfermos alérgicos a doxiciclina y para las mujeres gestantes por los posibles efectos teratogénicos, datos sobre la eficacia de Cloranfenicol en humanos es limitada además se ha demostrado que el cloranfenicol es un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad en comparación con la doxiciclina.^{7,8,17,19} No se deben emplear sulfamidas porque se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad con la FMRR. Otros antibióticos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos, no son eficaces^{7,8,19}

Respecto al manejo de soporte depende del tiempo de evolución con el que llegue el paciente , pudiendo ser desde vigilancia ambulatoria a casos graves donde sea necesario manejo de choque, asistencia mecánica ventilatoria, uso de inotrópicos y vasopresores ameritando terapia intensiva. Respecto al manejo de líquidos la expansión del espacio extracelular y plasmático con una sobrehidratación intracelular del tejido pulmonar debe enfatizarse un manejo cauteloso de líquidos y electrolitos que evite mayor hipervolemia y, en consecuencia, mayor riesgo de complicaciones pulmonares, lo cual ocurre frecuentemente en niños pequeños con una FMRR grave.^{4,7,16}

Estudios previos en monos Rhesus con Fiebre manchada han evidenciado un elevado contenido de agua a nivel del encéfalo, con un incremento significativo a nivel del bulbo raquídeo. Estos autores concluyen que la sobrehidratación y el edema del bulbo raquídeo pueden contribuir a la muerte como resultado de la depresión de los centros cardiovascular y respiratorio.^{4,11} Debido a la sobrecarga hemodinámica y la sobrehidratación ya existente en el pulmón y el encéfalo, se recomienda una extrema cautela en la administración de agua y electrolitos al tratar esta enfermedad, especialmente cuando afecta a niños pequeños.^{4,12,22}

El estudio Fluid Expansion as Supportive Therapy (FEAST) realizado en África, que comparó la administración de 20ml/kg como fluidos de reanimación vs. el uso de líquidos de mantenimiento basal en niños con infecciones graves, reportó un 30% de mayor mortalidad en los pacientes que recibieron líquidos de reanimación.

Cinco estudios en niños críticos han demostrado que la sobrecarga de fluidos en la unidad de cuidados intensivos se asocia a una prolongación de la ventilación mecánica y estadía, y en algunos casos un aumento en la mortalidad.^{12,22}

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre el volumen líquidos administrados al ingreso y la letalidad en pacientes con diagnóstico de fiebre manchada por *Rickettsia Rickettsii*?

HIPÓTESIS

El volumen de líquidos administrados en las primeras 24 horas se asocia hasta en un 30% con la letalidad en niños con FMRR.

OBJETIVO GENERAL

Identificar la relación entre el volumen de líquidos administrados en las primeras 24 horas y la letalidad por FMRR en niños.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el volumen de líquidos administrados en las primeras 24 horas en niños con FMRR.
- Determinar la letalidad por FMRR en niños y asociación con la administración de líquidos.
- Determinar las características demográficas de los niños con FMRR.
- Clasificar la enfermedad por estadio clínico.
- Identificar alteraciones electrolíticas en niños con FMRR.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

- **Tipo de estudio:** Retrospectivo, descriptivo y observacional de una serie de casos de niños con diagnóstico de FMRR en el periodo 2017 a la semana 18 del 2018.
- **Sujeto de estudio:** Niños hospitalizados con diagnóstico confirmatorio de FMRR.

Criterios de inclusión

- Niños con diagnóstico confirmatorio de Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en el año 2017 a la semana 18 del 2018.

Criterios de exclusión

- Niños con diagnóstico no confirmado de FMRR.
- Niños con un registro inadecuado de líquidos administrados en las primeras 24 horas.

Instrumento de Medición

Empleamos la hoja de registro de la Dirección General de Epidemiología para enfermedades transmitidas por vector, la cual cuenta con datos de identificación de paciente, datos epidemiológicos, días de evolución, método diagnóstico y resultado. Con los datos de identificación se localizaron expedientes clínicos de los pacientes para recolección de datos.

Recolección de datos.

Se realizó una base de datos con todos aquellos pacientes con diagnóstico confirmatorio de FMRR del 2017 hasta la semana 18 del 2018 ingresando nombre completo, edad, sexo, peso, fecha de inicio de síntomas, síntomas signos vitales, días de hospitalización, electrolitos, método diagnóstico, volumen de líquidos administrados en las primeras 24 horas y evolución clínica. Los datos se obtuvieron de expedientes clínicos, historia clínica, hojas de enfermería, laboratorios y estudio epidemiológico. El análisis estadístico se elaboró con el paquete estadístico de SPSS v. 22 para computadora personal, se estimó la media, desviación estándar, t student para las variables cuantitativas y para los cualitativos frecuencia y porcentaje: los resultados se presentan en tablas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Medición	Tipo de Variable
Edad	Medición de tiempo cronológico de un sujeto desde su nacimiento hasta el momento de inclusión en el estudio.	Años cumplidos de vida.	Cuantitativa Continua
Sexo	Condición orgánica que distingue a un hombre de una mujer	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Fiebre Manchada por Rickettsia rickettsii	Infección zoonótica causada por la bacteria Rickettsia rickettsii, transmitida por garrapatas que causa histológicamente vasculitis generalizada de pequeños vasos y que se caracteriza por la triada clínica cefalea, exantema y fiebre	Presente ausente	Cualitativa nominal
Tiempo de evolución	Días transcurridos desde el inicio de la sintomatología	Días	Cuantitativa Continua
Caso confirmado	Caso sospechoso que se confirma por uno o más métodos de laboratorio positivos.	Positivo	Cualitativo
Líquido	Estado de agregación de la materia en forma de fluido altamente incompresible, lo que significa que su volumen es casi constante en un rango grande de presión.	volumen	Cuantitativa Continua
Volumen	Magnitud métrica de tipo escalar definida como la extensión en tres dimensiones de una región del espacio.	Litro	Cuantitativa Continua

Sodio	Elemento químico de número atómico 11, masa atómica 22.99 y símbolo Na; metal alcalino color blanco plateado, blando, ligero y explosivo al contacto con el agua que se encuentra muy abundantemente en la naturaleza, siempre combinado formando sales, y se usa en células fotoeléctricas, lámparas y en síntesis de productos químicos.	mEq/L	Cuantitativa Continua
Potasio	Elemento químico de número atómico 19, masa atómica 39,102 y símbolo K ; es un metal alcalino plateado, blando y ligero, que se oxida fácilmente y produce llama en contacto con el agua; se encuentra en grandes cantidades en la naturaleza en algunos minerales y en el tejido vegetal y animal, y es uno de los componentes fundamentales de los suelos fértiles; se usa en las células fotoeléctricas, y sus compuestos tienen numerosísimas aplicaciones.	mEq/L	Cuantitativa Continua
Cloro	Elemento químico de número atómico 17 situado en el grupo de los halógenos (grupo VIIA) de la tabla periódica de los elementos. En condiciones normales y en estado puro forma dicloro: un gas tóxico amarillo-verdoso formado por moléculas diatómicas (Cl ₂) unas 2,5 veces más pesado que el aire, de olor desagradable y tóxico. Es un elemento abundante en la	mEq/L	Cuantitativa Continua

	naturaleza y se trata de un elemento químico esencial para muchas formas de vida.		
Pronóstico	Conjunto de datos que posee la ciencia médica sobre la probabilidad de que ocurran determinadas situaciones en el transcurso del tiempo o historia natural de la enfermedad. Es la predicción de los sucesos que ocurrirán en el desarrollo de una enfermedad en términos estadísticos. Es un tipo de juicio clínico.	leve , moderado, grave	Cualitativo Cuantitativo
Letalidad	Es la proporción de personas que mueren por una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados. Es un indicador de la virulencia o de la gravedad de una enfermedad.	Proporción	Cuantitativa

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.

Dado que nuestro estudio es retrospectivo, descriptivo y observacional no se realizaron pruebas invasivas en los pacientes, respetando así los lineamientos bioéticos de atención al paciente.

RESULTADOS

La presente investigación es un estudio retrospectivo analizando 28 casos confirmados de FMRR en niños hospitalizados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora del periodo 2017 a la semana 18 del 2018.

Los datos demográficos de la población estudiada se muestran en la tabla 1. Se observa que de los 28 casos un 75% son casos vivos y 25% casos fallecidos del cual 1 caso fallecido corresponde a un paciente que llega en estado moderado de la enfermedad, el cual no tuvo presentación clínica típica siendo abordado de primera instancia como una Gastroenteritis aguda con inicio tardío de tratamiento con doxiciclina. La media de edad para los pacientes vivos fue de 7.7 años ± 5 y de los pacientes fallecidos 8.4 años ± 5.5 años. De los pacientes vivos las mujeres corresponden del total de la muestra un 36%, hombres 40%, de los pacientes fallecidos mujeres 10% y hombres 14%.

Tabla 1. Edad y sexo de 28 niños con FMRR según evolución.

	n=28	%	Media (años)	Mujer %	Hombre %
Vivos	21	75	7.7 ± 5	36	40
Muertos *	7	25	8.4 ± 5.5	10	14

* seis casos graves y 1 moderado

En la tabla 2. se aprecia el estadio clínico y letalidad. En este estudio dividimos a los pacientes en caso **Leve**: Caso confirmado con síntomas (Fiebre, cefalea, exantema, ataque al estado general). Sin signos o síntomas de alarma. **Moderado**: Caso confirmado con síntomas o signos de alarma (deshidratación sin shock, dolor abdominal, alteración en estado de alerta, intolerancia a vía oral, dificultad respiratoria) **Severo**: Caso confirmado con choque o disfunción orgánica. Del total de la muestra se reporta como caso leve 14% con 0% de letalidad, Moderado 50% con una letalidad del 7% y severo 36% de la muestra con una letalidad del 60%. Cabe destacar que el 7% de letalidad en el estadio moderado corresponde a la paciente que no tuvo representación típica y la cual se trató como gastroenteritis aguda retrasando el uso de doxiciclina.

Tabla 2. Estadio clínico y letalidad en 28 niños con FMRR.

Gravedad	n	%	LETALIDAD %
Leve	4	14	0
Moderado	14	50	7
Severo	10	36	60

En la tabla 3 podemos observar la media de electrolitos séricos al ingreso, con especial atención en el sodio ya que es conocido en la literatura y en estudios previos el factor de mal pronóstico de la hiponatremia, se observa hiponatremia en aquellos pacientes que fallecen sin embargo en este estudio carece de significancia estadística. Respecto a Potasio y Cloro no hay mayor diferencia entre los pacientes vivos y fallecidos.

Tabla 3. Diferencia de Sodio, Potasio y Cloro al ingreso según evolución.

Electrolitos	Vivos n=21 (media)	Muertos n=7 (media)
Na ⁺ (mEq/L)*	131 ±4.6	128 ±5.8
K ⁺ (mEq/L)	3.8 ±0.3	4.3 ±0.5
Cl ⁻ (mEq/L)	93 ±5	91 ±6

* En base a prueba t (1.39) diferencia de medias independientes, P=0.548.

En la Tabla 4 dividimos a los pacientes por estadio clínico y media de electrolitos séricos al ingreso, sin embargo no contamos con pacientes fallecidos reportados como leve y solo 1 caso fallecido reportado como moderado por lo que se hace énfasis en el grupo grave contando con 10 pacientes de los cuales 4 viven y 6 fallecieron. Observamos Hiponatremia en el grupo de Fallecidos sin embargo no tiene significancia estadística.

Tabla 4. Electrolitos al ingreso según estadio clínico.

Estadio clínico	LEVE n=4		MODERADO n=14		GRAVE * n=10	
	Vivos n=4 (media)	Muertos n=0 (media)	Vivos n=13	Muertos n=1	Vivos n=4 (media)	Muertos n=6 (media)
SODIO (mEq/L)	135 ± 3,5	0	129.6 ±4.1	130	130.7 ± 5.1	127.6 ± 6.3
POTASIO (mEq/L)	4.7 ±0.7	0	4 ± 0	4	3.7 ± 0.5	4.5 ± 0.7
COLORO (mEq/L)	96 ±2.9	0	92.1 ±5.5	93	94.5 ± 4.2	91.1 ± 6.7

* t=0.804, P=0.577

En la tabla 5 vemos la diferencia de la media de líquidos administrados en las primeras 24 horas reportado como ml /m2/día con una obvia diferencia de volumen. En los pacientes vivos vemos que la cantidad de líquidos suministrado corresponde todavía en líquidos considerados de requerimiento basal y en aquellos que fallecieron vemos que está muy por lo alto de lo considerado como líquidos de requerimiento basal.

Tabla 5. Líquidos administrados en las primeras 24 horas de ingreso.

	n	%	ml/m2/día (media)
Vivos	21	75	1,833 ± 708
Muertos	7	25	4,056 ± 168

Esto hace pensar que la necesidad de líquidos en aquellos pacientes que fallecieron era mayor por el estado de choque con el que se recibieron por lo que la tabla 6 se muestra la cantidad de volumen administrado dependiendo del estadio clínico. Observando que entre más grave el paciente es mayor la cantidad de líquidos administrado reflejando el estado de compromiso hemodinámico con el que se reciben.

Tabla 6. Líquidos administrados en las primeras 24 horas de ingreso por estadio clínico.

Gravedad	n	%	ml/m2/día (media)
Leve	4	14	1300 ± 303
Moderado	14	50	2,037 ±706
Severo	10	36	3,316 ±710

La tabla 7 nos reporta la media de líquidos administrados según el estadio clínico del paciente y evolución. En pacientes en estadio severo se aprecia que aquellos pacientes vivos la media de cantidad de volumen administrado en ml/m2/día fue de 1746 ±741 y en aquellos que fallecieron fue de 4,362 ±1,616 con una $p < 0.017$. Destacando la influencia de la cantidad de líquidos administrados con la letalidad.

Tabla 7. Líquidos administrados en las primeras 24 horas de ingreso según estadio clínico y evolución.

	VIVOS ml/m2/día (media)	MUERTOS ml/m2/día (media)
LEVE n=4	1,300 ±303l	----
MODERADO n= 14	2,025 ±733	2,220
SEVERO n=10*	1746 ±741	4,362 ±1,616

*t = -2.988, $p = < 0.017$

En la tabla 8 vemos la media de días de evolución previos al ingreso Hospitalario en pacientes vivos y fallecidos. Los pacientes vivos la media fue de 4 días ± 2.1 y en los fallecidos fue de 5 días ± 2.1 . Remarcando la importancia de cuando se recibe un paciente en el quinto día de evolución clínica pudiendo considerarlo como factor de riesgo, dato el cual es bien conocido en la región. Este dato se obtuvo del estudio epidemiológico donde se interroga a los familiares de los pacientes como resultado este dato depende de la interpretación de los familiares.

Tabla 8. Días de evolución previos al ingreso en pacientes vivos y muertos.

	Vivos n=21 (media)	Muertos n=7 (media)
Días	4 ± 2.1	5 ± 2.1
Edad en años	7.7 ± 5	8.4 ± 5

La tabla 9 nos muestra la media de días de evolución clínica previo al ingreso hospitalario sólo en pacientes graves mostrando en los vivos 6 días ± 1.7 y en los fallecidos 4 ± 1.7 , dato que no corresponde con reportes previos en otros estudios o con lo que ya se conoce sobre la evolución de la enfermedad, esto puede ser resultado del tamaño de la muestra y lo antes mencionado en la tabla 8.

Tabla 9. Días de evolución previos al ingreso en pacientes graves.

Característica	Vivos n=4 (media)	Muertos n=6 (media)
Días	6 ± 1.7	4 ± 1.7
Edad	7.9 ± 3.7	9.5 ± 5.2

El número de pacientes fallecidos del total de nuestra muestra fueron 7 casos , en la tabla 10 se reporta los días de evolución previo al ingreso en aquellos pacientes que fallecieron , observamos que el 29% tuvieron de 1 a 3 días de evolución , el 42% de 3 a 5 días de evolución y el 29% tuvieron más de 5 días de evolución . La mayoría de los que fallecieron a su ingreso tuvieron de 3 a 5 días de evolución que es cuando observamos la mayoría de los datos clínicos y laboratoriales que hace pensar en FMRR.

Tabla 10. Días evolución previo a ingreso en pacientes fallecidos * por FMRR.

Días	n=	%
1-3	2	29
3-5	3	42
>5	2	29

*incluye el fallecimiento de un caso moderado.

Por último la tabla 11 nos muestra los días de hospitalización en aquellos pacientes que fallecieron reportando que el 43% fallece en el primer día, 14% en el segundo, 28% entre el tercer - quinto día y 14 % posterior al quinto día. Esto destaca lo grave que pueden llegar los pacientes falleciendo dentro de las primeras 24 horas por lo que es importante hacer énfasis en el tratamiento en el primer día de Hospitalización.

Tabla 11 . Días de hospitalización en pacientes fallecidos * por FMRR.

Días	n=	%
1	3	43
2	1	14
3-5	2	28
>5	1	14

*incluye el fallecimiento de un caso moderado.

DISCUSIÓN

La presente investigación evidencia puntos importantes sobre el curso clínico de la FMRR. En primer lugar, enfatiza la gravedad de la enfermedad aun cuando es diagnosticada de forma temprana y a pesar de la administración de doxiciclina y procedimientos de soporte vital, registrando en este estudio una letalidad del 25 % la cual coincide con la estadística regional y nacional reportada en diversos estudios , la cual no se ha modificado.^{3,4,17}

Respecto a las variables sociodemográficas de la población estudiada en esta investigación no encontramos diferencias significativas en la edad y sexo de los pacientes la cual coincide también con otras publicaciones.^{3,4}

En esta investigación se estudiaron los casos del Hospital Infantil del Estado de Sonora en un periodo corto de tiempo (17 meses). Nuestro hospital es una institución de referencia médica la cual recibe pacientes de todo el estado de Sonora sin derechohabencia., motivo por el cual desconocemos la magnitud del problema en otros centros médicos institucionales.

La verdadera prevalencia de esta enfermedad se desconoce ya que el diagnóstico clínico muchas veces puede confundirse con otras patologías febriles graves , además hasta un 10% de los pacientes no muestran las características clínicas típicas que son el pilar del diagnóstico ^{6,7}, situación que observamos en 1 caso que falleció, siendo el único caso finado del grupo de pacientes en estadio clínico moderado, donde el diagnóstico inicial fue gastroenteritis con inicio tardío de doxiciclina , factor sumamente importante en el pronóstico de la FMRR. Además no estamos tomando en cuenta aquellos casos sospechosos con antecedente de mordedura de garrapata que acuden al primer día de fiebre manejados de manera ambulatoria sin prueba serológica confirmatoria.

Es relevante mencionar que el 71% de los casos analizados fallecieron antes del quinto día de evolución y el 57% fallecieron dentro de las primeras 48 horas de estancia hospitalaria. Esto refleja la gravedad de esta patología en Sonora y la necesidad de buscar otros factores que influyen en la letalidad de estos niños.

Es conocido dentro de los hallazgos de laboratorio e incluso considerado dato de mal pronóstico la hiponatremia, la cual ocurre como resultado de la secreción inapropiada de hormona antidiurética en respuesta a la hipovolemia, sumado a la extravasación de líquidos y pérdida de electrolitos a consecuencia de vómito, evacuaciones diarreicas, hiporexia y fiebre elevada.^{4,21}

La hiponatremia se reportó en nuestra investigación predominantemente en el grupo de pacientes que fallecieron por lo que podemos considerar este hallazgo como un dato de reconocimiento tardío de la enfermedad; aunque en comparación con el grupo de pacientes que sobrevivieron no hubo significancia estadística.

La hiponatremia por otro lado puede estar influenciada por el momento en la toma de electrolitos séricos al ingreso o bien después de la administración de soluciones parenterales. A pesar de no contar con la determinación de niveles séricos de hormona antidiurética su efecto fisiopatológico puede ser identificado a través de la determinación de electrolitos séricos y urinarios además de medir la osmolalidad plasmática y urinaria, esto nos debe orientar a un manejo cauteloso en la administración de líquidos y electrolitos en el paciente.²³

La reanimación con fluidos es una intervención de primera línea y piedra angular en el tratamiento del shock séptico, siendo su fin restablecer la estabilidad hemodinámica y perfusión tisular. Sin embargo estudios recientes han demostrado que el uso de líquidos en bolos aumenta la mortalidad en niños críticamente enfermos con patologías infecciosas donde se muestra comprometida la perfusión tisular.^{12,22} Todos los fluidos de reanimación pueden contribuir a la formación de edema, mediante la extravasación de fluidos al espacio intersticial, especialmente en condiciones de alteración de la permeabilidad como la sepsis por FMRR.^{12,22}

Aproximadamente, solo el 25% de la cantidad de volumen administrado permanece en el compartimento intravascular, motivo por lo que se requiere la administración de grandes cantidades en el paciente críticamente enfermo y el consecuente desarrollo de edema intersticial.²²

Siendo la FMRR una patología donde se ve afectada la permeabilidad vascular con un estado de choque severo, el manejo de líquidos de reanimación y el volumen de líquidos administrados, en especial en las primeras 24 horas, puede afectar negativamente el pronóstico de nuestros pacientes; es común observar complicaciones como el edema pulmonar, SDR y edema cerebral secundarias a la administración de líquidos en la etapa de reanimación del choque séptico.^{3,4,17}

En el presente estudio, el volumen de líquido administrado en las primeras 24 horas está relacionado con el estadio clínico de la enfermedad, por lo que a mayor gravedad mayor requerimiento de líquidos y electrolitos en la fase o en la etapa de reanimación del choque. En especial, en el grupo de pacientes graves hay una diferencia estadísticamente significativa entre el volumen administrado a los pacientes vivos y fallecidos, lo que puede explicar la letalidad en dicho subgrupo. Dado el carácter exploratorio del presente reporte no tenemos una explicación clara de dicha diferencia en cuanto al volumen administrado a los pacientes, sin embargo es posible que la administración de fluidos refleje diferentes criterios clínicos y abordaje de choque diferente entre los médicos tratantes.

La literatura médica no encontramos un consenso sobre el tipo de solución, número de bolos de reanimación o cantidad de líquidos de soporte en niños con FMRR; por lo que en base a lo expuesto anteriormente sugerimos un manejo individualizado, así como una administración cautelosa de líquidos bajo un estricto protocolo de manejo así como la capacitación para recursos humanos en formación. Es necesario investigar más sobre la terapéutica de soporte así como estudios con un tamaño de población mayor tomando en cuenta otros factores que probablemente propicien un aumento de la mortalidad como estado nutricional, comorbilidades, estado socioeconómico etc.

CONCLUSIÓN

La letalidad por FMRR en niños no se ha modificado en los últimos años pese a la experiencia que se tiene sobre esta patología en la región. Se ha enfatizado mucho sobre la importancia en el diagnóstico oportuno e inicio temprano de doxiciclina sin embargo la FMRR siendo una patología multisistémica necesitando un tratamiento de soporte muchas veces agresivo incluso ameritando terapia intensiva con una alta tasa de letalidad en niños reportada hasta en un 30% en México .

El volumen de líquidos administrados dentro de las primeras 24 horas entre los pacientes vivos y fallecidos y en especial en el grupo de pacientes en estado severo de la enfermedad mostró una obvia diferencia de volumen con una $P < 0.017$ encontrando una estrecha relación entre la cantidad de líquidos administrado en las primeras 24 horas y la letalidad en niños con FMRR. Esto da a pie a la realización de estudios con un tamaño de población mayor y análisis de la terapéutica de soporte empleada en pacientes hospitalizados en especial en aquellos casos graves con FMRR.

Bibliografía

1. Monica Cecilia Mercado Uribe. Rickettsiosis.Historia y actualidades.ENF INF MICROBIOL 2010 30 (1): 25-31
2. Juan Carlos Quintero Vélez , Marylin Hidalgo , Juan David Rodas González. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. Universitas Scientiarum, 2012, Vol. 17 N° 1: 82-99. Disponible en línea en: www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum
3. Norberto Gómez Rivera, Gerardo Álvarez Hernández. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: experiencia hospitalaria. Revista Mexicana de Pediatría. Vol. 80, Núm. 6 Noviembre-Diciembre 2013 pp 227-231.
4. Miguel Ángel Martínez-Medina y Adela Rascón-Alcantar. Complicaciones y causa de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMRR). Gac Med Mex. 2016;152:789-95.

5. Miguel Angel Martínez-Medina, Guillermo Padilla-Zamudio, Lilia Patricia Solís-Gallardo, Marcela Guevara Tovar. Fiebre manchada de las montañas rocosas Informe de dos casos. *Gac Méd Méx* Vol.141 No. 4, 2005.
6. Filipe Dantas-Torres. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 724–32.
7. Chen LC, Sexton DJ. What's new in rocky mountain spotted fever?. *Infect Dis Clin N Am*. 2008; 22: 415-432.
8. Charles R. Woods. Rocky Mountain Spotted Fever in Children. *Pediatr Clin N Am* 60 (2013) 455–470.
9. José Roberto Barba Evia. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 56, Núm. 3, pp 193-208.2009
10. Razzaq S, Schutze G. E. Rocky mountain spotted fever: A physician's challenge. *Ped Rev*. 2005; 26; 125.
11. Liu CT, Hilmas DE, Griffin MJ, Pedersen CE, Haddick CL, Beisbel WR. Alterations of body fluid compartments and distribution of tissue water and electrolytes in Rhesus monkeys with Rocky Mountain spotted fever. *J Infect Dis*. 1978;138:42-8
12. Kathryn Maitland, M.B., B.S., Ph.D., Sarah Kiguli, M.B. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med* 2011;364:2483-95.
13. Straily A, Dexler N, Cruz-Loustaunau D, Paddock CD y Alvarez-Hernández G. Community-based prevention of rocky mountain spotted fever Sonora, México, 2016. *MMWR*. 2016; 65 (46): 1302-1303.
14. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistémica único de información . Número 52 .Volumen 34 .Semana 52 Del 24 al 30 de diciembre del 2017.
15. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistémica único de información. Número 18. Volumen 35. Semana 18 Del 29 de abril al 5 de mayo del 2018.
16. J. Stephen Dumler, David H. Walker. *Rickettsia, Ehrlichia, and Anaplasma Infections*. Gary Procop Author Editor. *PATHOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES* 1st Edition. 3rd September 2014.

17. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* en población pediátrica y adulta, en el Primer y Segundo nivel de Atención, SSA-595-13.
18. Daniel J. Sexton, David H. Walker. Spotted Fever Group Rickettsioses. Richard L. Guerrant, David H. Walker and Peter F. Weller Editors. Tropical Infectious Diseases. 3rd Edition 2011.
19. Megan E. Reller y J. Stephen Dumler. Rickettsiosis de la fiebre maculosa y del grupo transicional. Nelson. Tratado de pediatría, 19.^a edición. Elsevier 2013.
20. Christopher D. Paddock and Gerardo Alvarez-Hernández. *Rickettsia rickettsii* (Rocky Mountain Spotted Fever). Elsevier Health Sciences Editor. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 9 may. 2017
21. Mouallem, Friedman E. Rickettsiosis-associated hyponatremia. Infection. 1987;15(5):315-6.
22. Daniela Arriagada S., Alejandro Donoso F. Shock séptico en unidad de cuidados intensivos Enfoque actual en el tratamiento. Rev Chil Pediatr. 2015;86(4):224-235.
23. Ralph D. Feigin and Marc L Boom. RICKETTSIAL DISEASES. Oskis Pediatrics. Principles and practice. Joseph B. Warshaw Editor. 3rd Edition. Jun 16 1999.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2016-2017	ENE 2018	FEB 2018	MAR 2018	ABR 2018	MAY 2018	JUN 2018	JUL 2018
Revisión de literatura								
Selección de Tema								
Recopilación de información								
Creación de base de datos								
Revisión bibliográfica								
Redacción del Protocolo								
Revisión del Protocolo								
Recolección de Datos								
Análisis de Información								
Correcciones								
Elaboración de Manuscrito								

Datos del alumno	
Autor	Dr. Alberto Alejo Pérez Jacinto
Teléfono	686 549 76 47
Universidad	Universidad Autónoma de México
Facultad	Medicina
Número de cuenta	516217329
Datos del Director	Dr., Miguel Ángel Martínez Medina
Datos de la tesis	
Título	Relación entre el volumen de líquidos administrados y la letalidad en niños con fiebre manchada por <i>Rickettsia rickettsii</i> atendidos en el Hospital infantil del estado de Sonora
Numero de paginas	35