



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

PROCOLO DE INVESTIGACIÓN:
**Falla renal aguda y su impacto en la mortalidad
de niños y adolescentes con Fiebre Manchada
por *Rickettsia rickettsii***

QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. MIRIAM GUADALUPE VELARDE DUARTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Falla renal aguda y su impacto en la mortalidad
de niños y adolescentes con Fiebre Manchada
por *Rickettsia rickettsii***

**QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

PRESENTA

DRA. MIRIAM GUADALUPE VELARDE DUARTE

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA

JEFE DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN Y CAPACITACIÓN
PROFESOR TITULAR CURSO
UNIVERSITARIO DE PEDIATRÍA

DR. GERARDO ALVAREZ HERNANDEZ

JEFE DE LA UNIDAD DE VIGILANCIA
EPIDEMIOLOGICA HOSPITALARIA
DIRECTOR DE TESIS

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS

DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
HIESINFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE PEDIATRÍA

DR. HORACIO DAVID CRUZ AQUINO

MEDICO NEFROLOGO PEDIATRA ADSCRITO
AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
ASESOR DE TESES

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su amor y apoyo incondicional, por alentarme cada día a salir adelante y a cumplir mis metas.

A mis maestros y pacientes quienes han sido un pilar importante para mi formación profesional.

A mi director de tesis, Dr. Gerardo Álvarez Hernández por su apoyo, comprensión y paciencia.

CONTENIDO

• INTRODUCCIÓ.....	3
• RESUMEN	6
• PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	7
• PREGUNTA INVESTIGACIÓN.....	8
• MARCO TEÓRICO	9
• OBJETIVO.....	11
• HIPOTESIS.....	12
• JUSTIFICACION.....	13
• METODOLOGIA.....	14
• ASPECTOS ETICOS.....	17
• RESULTADOS.....	18
• DISCUSIÒN.....	25
• CONCLUSIONES.....	29
• ANEXOS.....	30
• REFERENCIAS.....	32

INTRODUCCION

La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii*¹ (FMRR) es una enfermedad re-emergente en diversos países del continente Americano^{5,16,21}. En México su ocurrencia coincide con la presencia de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, común al perro y este puede ser el vector transmisor de la enfermedad¹⁵. Factores ambientales y de tipo social se relacionan con el incremento de exposiciones al artrópodo transmisor²⁵. Cualquier individuo puede adquirir la infección, aunque son más vulnerables los niños menores de 10 años de edad y los adultos mayores de 60 años^{31,23}.

En México, su magnitud e impacto pueden estar subestimados, entre otras cosas por el relativo desconocimiento médico del padecimiento y el consecuente subregistro. Sin embargo, en diversas regiones del país se ha reportado una incidencia anual que fluctúa entre 4.0 y 12.6/100,000 habitantes, con una letalidad de entre el 7.0 y 13.7 % en estados como Sonora³, Coahuila¹³ y Yucatán³³, así como la presencia de brotes epidémicos en Baja California. En Sonora, en el último lustro se registran en promedio 100 casos del padecimiento cada año, y la letalidad en la población general oscila entre 8% y 17.8%²⁹. En tanto en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) en el periodo 2004-2013 se han registrado 160 casos de FMRR y 51 de esos niños fallecieron, con una letalidad que oscila entre 28% y de 31.9%².

¹En este documento se utilizará la denominación (Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* [FMRR]) recomendada por la Organización Mundial de la Salud en la 10 Rev. Clasificación Internacional de las Enfermedades. Código A77.0, y es sinónimo de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, Fiebre Maculosa de Sao Paulo (Brasil), Fiebre por garrapatas o Fiebre Tobia (Colombia) o simplemente Fiebre Manchada (México).

Diversos factores están asociados a la letalidad de la FMRR, entre ellos la ausencia de sospecha diagnóstica y el inicio tardío (> 5º día de evolución) del tratamiento específico. Así, se reconoce que la mortalidad por FMRR puede atribuirse casi totalmente a retraso diagnóstico y terapéutico con doxiciclina^{9, 20} misma que no se prescribe con la frecuencia que es indicada²² a pesar de que los pacientes acudan a solicitar atención médica temprana^{24,34}.

Las manifestaciones clínicas de la FMRR varían desde un cuadro leve e inespecífico a uno de evolución grave o fatal. Tras un periodo de incubación de 2 a 14 días, se manifiesta con fiebre >38.9°C, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, vómito y diarrea. Aproximadamente 72 horas posteriores al comienzo de los síntomas aparece un exantema evanescente, generalizado, que con el transcurso de las siguientes 48 horas puede localizarse en muñecas y tobillos, e involucra típicamente a las palmas y plantas. El exantema es inicialmente maculo-eritematoso y puede tornarse máculo-papular con aspecto petequial y purpúrico, en casos graves puede evolucionar a necrosis y gangrena en las partes distales de las extremidades^{10, 29}.

Las complicaciones en pacientes con formas graves de FMRR son múltiples e involucran a diversos sistemas, entre ellas se reportan septicemia por germen no especificado (33%), coagulación intravascular diseminada 6.3%, neumonía inespecífica (27%), edema pulmonar (17%), encefalitis (6%), edema cerebral (6%), falla hepática aguda (3%) e insuficiencia renal aguda (11%)^{10, 29} Esta última

complicación ha mostrado ser una de las principales causas de la mortalidad asociada al padecimiento^{32, 12, 19}

RESUMEN

Introducción: La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es una vasculitis sistémica que afecta frecuentemente al riñón. Desconocemos la incidencia de falla renal aguda (FRA), clasificación e impacto en pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Objetivo General: Caracterizar el perfil clínico y epidemiológico de datos clínicos y biomarcadores de función renal en pacientes atendidos en el HIES del 1º de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2014.

Material y métodos: Estudio transversal, analítico, en una serie consecutiva de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de FMRR que desarrollaron FRA. Comparando características clínicas y laboratoriales mediante estadística descriptiva al calcular medidas de asociación e intervalo de confianza al 95%.

Resultados: La FRA es un predictor de mortalidad en niños con FMRR, incrementado 6.7 y 10.9 veces el riesgo de muerte

Palabras Clave: fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*(FMRR), insuficiencia renal aguda (IRA), niños

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*(FMRR) se asocia a una letalidad (28-35%) elevada en niños de países en desarrollo ^{5, 2} mientras en Estados Unidos se reporta una letalidad de 3% ²³. La FMRR produce complicaciones médicas de diversa severidad como sepsis y choque séptico, edema agudo de pulmón, hemorragia pulmonar, falla hepática aguda e insuficiencia renal aguda ^{10, 29}.

La IRA es una complicación común de formas graves de FMRR y es consecuencia de la vasculitis sistémica^{8,32}. La lesión vascular inducida por la bacteria conduce a IRA por varios mecanismos como hipovolemia que da como resultado azotemia prerrenal, hipotensión transitoria que produce necrosis tubular aguda y colapso circulatorio. La IRA se presenta en los casos más severos de FMRR ¹² esto se relaciona con retraso en la sospecha diagnóstica o bien retraso en el inicio del tratamiento específico con doxiciclina, que ha sido considerado como el principal factor asociado a la mortalidad ³⁴.

En pacientes con FMRR de este hospital se han observado diferencias en los marcadores de daño renal agudo, sin embargo no son monitoreados sistemática ni intencionadamente durante la evolución de los pacientes ⁷. No obstante lo anterior, falta estimar la magnitud del efecto de la falla renal aguda sobre la mortalidad por FMRR, una vez que se controla de variables potencialmente confusoras como el efecto de retraso en el diagnóstico, tratamiento tardío, y otras covariables como sexo, edad, el desarrollo de plaquetopenia, entre otras variables que usualmente se asocian a fatalidad en la enfermedad ^{9,11}.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la dirección y magnitud de la asociación entre la falla renal aguda y la mortalidad por Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii*, una vez que se ajusta por sepsis, trombocitopenia, tratamiento tardío, sexo y edad, en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el periodo del 1º de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2014?

MARCO TEORICO

La fiebre manchada por *R. rickettsii* (FMRR) es la más frecuente y severa de las rickettsiosis reportadas en México ¹. En el país es transmitida principalmente al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, común al perro doméstico ³⁰. El padecimiento se asocia a una letalidad (28-35%) elevada en niños de países en desarrollo ^{5,29}

Desde el año de 2003 en Sonora se registra un promedio de 100 casos confirmados cada año y presenta una tendencia creciente que afecta particularmente a niños y adolescentes ³. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, desde el año 2002 se han documentado casos confirmados de la enfermedad, con una letalidad de 31.2% (37 muertes) ⁷ que es muy superior a la reportada en otras regiones endémicas, que en promedio se ubica en menos de 3%. ^{23,26}

LA FMRR, es una entidad con múltiples complicaciones entre ellas insuficiencia hepática, trombocitopenia, hemorragias, edema agudo pulmonar e insuficiencia renal aguda (IRA). La IRA es una complicación común y potencialmente fatal de la FMRR y es consecuencia de la vasculitis sistémica ³². La lesión vascular inducida por la bacteria conduce a IRA por varios mecanismos como es la hipovolemia que da como resultado azotemia prerrenal, hipotensión transitoria que produce necrosis tubular aguda y colapso circulatorio. ^{8, 32}

La falla renal aguda (FRA) es un síndrome multicausal, de aparición brusca, caracterizado por la retención de productos nitrogenados y alteraciones de la homeostasis hidroelectrolítica. Se clasifica en prerrenal o funcional, cuando es

secundaria a disminución de la volemia eficaz, renal intrínseca con lesión parenquimatosa, y post-renal u obstructiva. Su incidencia en los pacientes críticos es del 15-25%.

Clínicamente se acompaña de síntomas de uremia, alteraciones neurológicas, trastornos hidroelectrolíticos, sangrado por alteración plaquetaria o anemia, desequilibrio acido-base, astenia, debilidad, etc. El diagnóstico de FRA se basa en la elevación de los marcadores de descenso del filtrado glomerular. El más utilizado es la creatinina plasmática, considerada patológica cuando es superior en 2 desviaciones estándar a la media para la edad. La oliguria (diuresis < 1 ml/kg/h en menores de 1 año y < 0,8 ml/kg/h en niños de edad superior) es un elemento diagnóstico importante, pero la IRA puede cursar con diuresis conservada, por lo que su ausencia no descarta el diagnóstico ¹⁸(Anexo 1).

La insuficiencia renal aguda (IRA) en el curso clínico y la nefritis intersticial perivascular son las principales lesiones patológicas de la FMRR y son consecuencia de la vasculitis sistémica inducida por *R. rickettsii*. En la mayoría de los pacientes con FMRR, la IRA es consecuencia de hipovolemia, hipotensión transitoria o colapso circulatorio asociado a coma y oliguria ^{32,8, 12}. Se utilizó la clasificación AKI para determinar el estadio de falla renal que presentaron los pacientes durante su estancia hospitalaria (Anexo 2).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

GENERAL

Estimar la asociación ajustada entre insuficiencia renal aguda y muerte por FMMR, en pacientes hospitalizados en el HIES entre el 1º de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2014

ESPECIFICOS

1. Caracterizar el perfil clínico de los sujetos del estudio, particularmente respecto a datos clínicos y biomarcadores serológicos y urinarios de función renal (gasto urinario, creatinina, nitrógeno ureico, urea, sodio y potasio)
2. Clasificar el estadio clínico de la falla renal aguda en los sujetos de estudio, usando los estadios de la clasificación AKI.

HIPOTESIS

Los niños con FMRR que desarrollan insuficiencia renal aguda (IRA) tienen mayor riesgo de muerte que los niños sin IRA.

JUSTIFICACION.

La insuficiencia renal aguda es un predictor poderoso de mortalidad por FMRR en pacientes con curso clínico severo⁴. Este estudio permite estimar el efecto de predictores tempranos de su desarrollo clínico, así como su potencial asociación con la mortalidad en pacientes pediátricos infectados por *R. rickettsii*. El estudio proporciona información que puede ser utilizada para implementar medidas preventivas o de vigilancia a fin de preservar la función renal y con ello mejorar la evolución de los pacientes con FMRR y contribuir a disminuir la mortalidad asociada a su ocurrencia.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio transversal y analítico, en una serie consecutiva de pacientes menores de 18 años con falla renal aguda (FRA) y diagnóstico de FMRR corroborado mediante pruebas de laboratorio, sea por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR), que fueron hospitalizados en los servicios clínicos de urgencias, infectología y la unidad de cuidados intensivos (UCIP) del HIES entre el 1° de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2014. Los pacientes con FRA y FMRR fueron comparados en sus características clínicas y de laboratorio, con sujetos controles que recibieron el diagnóstico de FMRR pero que no desarrollaron FRA. Todos los procedimientos del estudio contaron con aprobación bioética antes de su ejecución. Las consideraciones bioéticas del estudio se muestran en el Anexo 3.

Criterios de inclusión: Pacientes hasta 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de FMRR mediante una prueba de IFI en una muestra única de suero ($IgM \geq 1:64$ o $IgG \geq 128$) o mediante una prueba de PCR, quienes contaron con mediciones séricas y clínicas de función renal documentadas en expediente.

Se clasificó a un sujeto con FRA en los que se corroboró en el expediente médico el deterioro rápido de la función renal en horas o días acompañado o no de oliguria ⁶ tomando en cuenta los siguientes parámetros:

- a) Incremento de la creatinina sérica basal o incremento 1.5- 1.9 veces la basal > 0.3mg/dl o disminución de volumen urinario < 0.5ml/k/h por 6-12 h

- b) Incremento de creatinina sérica basal 2.0-2.9 veces la basal con volumen urinario $< 0.5\text{ml/k/h} \geq 12\text{hr}$
- c) Incremento 3.0 veces de creatinina sérica basal o incremento $\geq 4.0\text{ml/dl}$, que se iniciara terapia de reemplazo renal, tasa de filtración glomerular $< 35\text{ml/min}$ o volumen urinario $< 0.3\text{mlkh}$ por $\geq 24\text{ho}$ anuria por mas $\geq 12\text{h}$

Criterios de Exclusión: sujetos que presentaron comorbilidades referidas en el expediente médico tales como inmunosupresión, VIH, tratamiento con esteroides, neoplasias, etc.

Criterio de Eliminación: pacientes que no contaron con expediente clínico completo.

Fuente de datos: secundarias. La información se recolectó de notas médicas, reportes de laboratorio, estudios epidemiológicos y certificados de defunción.

Para el procedimiento de recolección de datos: una persona adiestrada en los procedimientos de recolección pero cegada a los propósitos del estudio, fue la responsable de recolectar las variables clínicas y epidemiológicas de interés. La definición operacional de las variables de interés se muestran en el Anexo 4. La información colectada no tuvo identificadores personales y no se utilizó de manera individual para su divulgación por ningún medio.

Plan de análisis: Se utilizó estadística descriptiva para comparar casos fatales y sobrevivientes. Las pruebas de χ^2 y T de Student se usaron para evaluar las

diferencias entre las variables categóricas y las continuas. Para examinar la asociación entre las variables y el riesgo de muerte, se hizo un análisis de regresión logística bivariado y multivariado, en este último empleando un método de eliminación en reversa (backwar delimitation) para elegir al modelo con mayor eficiencia estadística. Así, las variables con significancia estadística ($p < 0.05$) en el análisis bivariado se incluyeron en un modelo final multivariado. Para estimar el exceso de riesgo se estimaron razones de momios ajustadas (RMA) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC95%) para evaluar su significancia. Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico NCSS 9.0

ASPECTOS ETICOS

Beneficios a los sujetos investigados

Este estudio no provee un beneficio directo a los sujetos elegidos, quienes no serán identificados para garantizar la confidencialidad de los datos recolectados. Ninguna información será publicada de forma individual. Los datos serán manejados exclusivamente por los investigadores del estudio. Toda vez que no se recolectará información directamente de los sujetos elegidos, y se mantendrá el manejo confidencial de los datos, se solicita la exención del formato de consentimiento informado.

Beneficios e importancia del conocimiento

Este estudio tiene el potencial de mejorar el entendimiento acerca de la magnitud y factores asociados a la mortalidad por FMRR en una población de estudio que se asume es vulnerable a la enfermedad. Estudiando la relación entre la insuficiencia renal aguda y la FMRR, el proyecto puede contribuir a reconocer la importancia de un padecimiento que no es considerado habitualmente como prioritario en los programas de salud infantil. Este proyecto puede tener un impacto positivo para futuras investigaciones en la materia, toda vez que explorará aspectos clínicos que previamente no han sido investigados en la región

Inclusión de niños

El proyecto considera benéfico realizar el estudio en niños toda vez que los resultados podrán ser utilizados para mejorar el entendimiento clínico de la FMRR en

una población que es considerada altamente susceptible de padecer la enfermedad. Es pretendido que los resultados obtenidos sean utilizados para el diseño de estrategias de intervención dirigidas específicamente a este grupo, que es de alta prioridad en el Sistema de Salud de México. Se considera importante realizar el estudio en niños porque poseen características biológicas y epidemiológicas que les distinguen, y que les hacen más susceptibles de adquirir la infección que otras poblaciones adultas. Esta propuesta no será iniciada hasta que no cuente con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

No implica ningún costo económico para los menores ni sus familiares. Este proyecto tiene un beneficio identificado que puede ser utilizado para mejorar las condiciones de salud de esta población. No duplica ninguna investigación previa realizada en la región acerca del problema planteado. Tampoco está diseñado para obtener ventajas financieras ni profesionales para los investigadores participantes. Envuelve un tamaño de muestra estadísticamente apropiado y eventualmente los resultados que se obtengan serán objeto de publicación y difusión mediante reportes técnicos, presentaciones y artículos de investigación.

El estudio realizado cumple con las normas éticas del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendado en 1987 y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de investigación clínica.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 201 sujetos elegibles, de los cuales 125 pacientes cumplieron con los criterios de selección. Los sujetos de estudio se clasificaron en casos fatales (25 pacientes) y casos sobrevivientes (100 pacientes). El sexo masculino fue discretamente superior (52.0%) pero sin diferencia significativa respecto de las mujeres. Respecto de la edad, se apreció que 88.0% de los niños que fallecieron eran menores de 10 años de edad, una proporción significativamente mayor ($p=0.038$) a la de los sobrevivientes (67.0%).

En cuanto a los datos clínicos examinados solamente se observaron diferencias en la presencia de leucocitosis, pues 84% de los casos fatales tuvieron valores por arriba del punto de corte mientras esto ocurrió entre los no fatales 46% ($p=0.003$), en el exantema que involucró palmas ($p=0.047$), en el edema de muñecas ($p=0.001$) y tobillos ($p=0.006$) y en la presencia de falla renal aguda ($p=0.001$), en todos los casos siendo mayor la frecuencia entre los casos que fallecieron que en los no fatales. No se apreciaron diferencias significativas en la presencia de sepsis ni de trombocitopenia. Los detalles se despliegan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características clínicas seleccionadas de pacientes pediátricos con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*.
Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2004-2014**

Variable	n (%)		Total	p ^{1/}
	Casos fatales (n=25)	Sobrevivientes (n=100)		
Sexo (Masculino)	12 (48.0)	53 (53.0)	65 (52.0)	0.654
Edad (< 10 años)	22 (88.0)	67 (67.0)	89 (71.2)	0.038*
Signos y síntomas				
Fiebre	5 (20.0)	30 (30.0)	35 (28.0)	0.222
Hipotermia	2 (8.0)	2 (2.0)	4 (3.2)	0.345
Taquicardia	9 (36.0)	30 (30.0)	39 (31.2)	0.562
Taquipnea	10 (40.0)	38 (38.0)	48 (38.4)	0.854
Bradipnea	3 (12.0)	6 (6.0)	9 (7.2)	0.545
Hipotensión arterial	3 (12.0)	20 (20.0)	23 (18.4)	0.526
Leucocitosis (> a la referencia para la edad)	21 (84.0)	46 (46.0)	67 (53.6)	0.003*
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	10 (40.0)	47 (47.0)	57 (45.6)	0.503
Plaquetopenia (<100,000 mm ³)	23 (92.0)	87 (87.0)	110 (88.0)	0.731
Plaquetopenia severa (<50,000 mm ³)	21 (84.0)	67 (67.0)	88 (70.4)	0.155
Sepsis	10 (40.0)	47 (47.0)	57 (45.6)	0.530
Choque séptico	2 (8.0)	13 (13.0)	15 (12.0)	0.731
Exantema	25 (100.0)	98 (98.0)	123 (98.4)	1.000
– Exantema en palmas	25 (100.0)	86 (86.0)	111 (88.8)	0.047*
– Exantema en plantas	24 (96.0)	84 (84.0)	108 (86.4)	0.215
Petequias	22 (88.0)	84 (84.0)	106 (84.8)	0.852
Edema de muñecas	22 (88.0)	50 (50.0)	72 (57.6)	0.001*
Edema de tobillos	21 (84.0)	51 (51.0)	72 (57.6)	0.006*
Edema bpalpebral	23 (92.0)	71 (71.0)	94 (75.2)	0.055
Retraso en tratamiento ≥5 días	23 (92.0)	76 (76.0)	99 (79.2)	0.137
Diurético en urgencias	21 (84.0)	47 (47.0)	68 (54.4)	0.002*
Aminas en urgencias				
Norepinefrina	1 (4.0)	7 (7.0)	8 (6.4)	
Dobutamina	2 (8.0)	17 (17.0)	19 (15.2)	
Combinados	22 (88.0)	49 (49.0)	71 (56.8)	0.004*
Ninguno	0 (0.0)	27 (27.0)	27 (21.6)	
Falla renal aguda^{2/}	11 (44.0)	14 (14.0)	25 (20.0)	0.001*
Falla renal aguda (estratificada)				
Estadio 1	6 (24.0)	5 (5.0)	11 (8.8)	
Estadio 2	4 (16.0)	3 (3.0)	7 (5.6)	
Estadio 3	1 (4.0)	7 (7.0)	8 (6.4)	
Sin daño	14 (56.0)	85 (85.0)	99 (79.2)	0.003*

1/ Basados en una prueba de χ^2 para igualdad de proporciones

2/ Falla renal aguda categorizada como variable dicotómica

* Estadísticamente significativos al 95% de confianza

Al examinar otros marcadores clínicos y de laboratorio de los sujetos de estudio se apreciaron diferencias significativas. En primer lugar, se encontró que los niños que fallecieron tuvieron un peso medio en kg (17.828 ± 1.640) inferior al de los sobrevivientes (24.868 ± 1.450) [$p=0.021$], esto vinculado probablemente a que también su edad en años (4.54 ± 0.62) fue menor a los casos no fatales (7.18 ± 0.38) [$p < 0.001$]. Su frecuencia cardiaca y respiratoria fue mayor, pero no sus cifras de tensión arterial ni sistólica ni diastólica.

En donde se observaron diferencias significativas fue en los valores de creatinina sérica basal, pues los sujetos que fallecieron tuvieron un valor medio de 0.77 ± 0.13 (mg/dL), mismo que fue mayor que el de los no fatales (0.49 ± 0.06) [$p=0.042$]. Lo mismo se apreció en la cantidad de leucocitos que fue considerablemente superior entre los casos fatales (19227.58 ± 2352.79) que entre los sobrevivientes (9677.17 ± 1363.97) [$p=0.002$] y en las plaquetas, con los sujetos que murieron mostrando un valor medio (18412.92 ± 7718.39) inferior a los casos no fatales (36724.32 ± 8222.59). No se observaron diferencias en otras variables analizadas como la procalcitonina sérica, los anticuerpos IgM e IgG, ni en el día en que se inició el tratamiento específico con la doxiciclina. Los detalles de este análisis se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Marcadores clínicos y de laboratorio al ingreso hospitalario en pacientes con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2004-2014

Variable	Media**±Error estándar		p ^{1/}
	Casos fatales (n=25)	Casos no fatales (n=100)	
Edad (años y meses)	4.54±0.62	7.18±0.38	<0.001*
Peso (kg)	17.828±1.640	24.868±1.450	0.021*
Frecuencia cardiaca (x')	131.62±4.39	115.21±2.18	0.001*
Frecuencia respiratoria (x')	33.06±2.65	27.67±0.90	0.017*
Tensión arterial sistólica (mmHg)	93.96±2.43	99.88±1.62	0.090
Tensión arterial diastólica (mmHg)	53.85±1.43	56.18±1.29	0.387
Temperatura (° C)	36.77±0.23	37.38±0.10	0.009
Leucocitos	19227.58±2352.79	9677.17±1363.97	0.002*
Creatinina sérica basal (mg/dL)	0.77±0.13	0.49±0.06	0.042
Plaquetas (mm ³)	18412.92±7718.39	36724.32±8222.59	0.018*
Procalcitonina sérica (ng/mL)	12.31±9.51	4.58±2.17	0.230
Día de inicio de tratamiento	6.16±0.38	5.74±0.27	0.862
Día de toma de muestra para diagnóstico	8.17±0.68	10.61±0.61	0.016*
Anticuerpos IgM (mediana)	512±119.58	256±66.62	0.082
Anticuerpos IgG (mediana)	512±181.32	1024±276.67	0.364

* Estadísticamente significativo al 95% de confianza **Media geométrica.

1/ Basado en una prueba de T para muestras independientes

En el análisis logístico bivariado se observó que variables como la edad menor a 10 años, el retraso terapéutico de la doxiciclina (≥ 5 días), la plaquetopenia, así como la presencia de sepsis y choque séptico no se asociaron con la fatalidad de los casos de FMRR. Las variables que mostraron una relación significativa con el riesgo de muerte fueron la presencia de leucocitosis (RM=6.45, IC95% 2.20, 18.90), el edema de muñecas (RM=7.33, IC95% 2.06, 26.07), el edema de tobillos (RM=5.04, IC95% 1.62, 15.75) y la presencia de falla renal aguda (RM=4.83, IC95% 1.83, 12.74), incluso esta asociación fue más poderosa cuando se estratificó a la falla renal, pues

los pacientes con estadio 1 tuvieron una RM=9.21, IC95% (2.31, 36.83) y los del estadio 2 una RM=8.19, IC95% (1.65, 40.57). Tabla 3.

Tabla 3. Predictores de mortalidad por fiebre manchada por *R. rickettsii* en niños. Sonora. 2004-2014
Resultados de la regresión logística bivariada

Variable	β	EE	RMc	IC 95%
Edad < 10 años	1.28	0.65	3.61	(1.00, 12.94)
Leucocitosis (ajustada por edad)	1.86	0.55	6.45	(2.20, 18.90)
Retraso en tratamiento ≥ 5 días	1.29	0.77	3.63	(0.79, 16.54)
Plaquetopenia <50,000 mm ³	0.95	0.59	2.59	(0.82, 8.15)
Edema de muñecas	1.99	0.65	7.33	(2.06, 26.07)
Edema de tobillos	1.62	0.58	5.04	(1.62, 15.75)
Sepsis	-0.29	0.45	0.75	(0.31, 1.83)
Choque séptico	-0.54	0.79	0.58	(0.12, 2.76)
Falla renal aguda	1.57	0.50	4.83	(1.83, 12.74)
Falla renal aguda				
Estadio 1	2.22	0.71	9.21	(2.31, 36.83)
Estadio 2	2.10	0.82	8.19	(1.65, 40.57)
Estadio 3	-0.13	1.11	0.88	(0.10, 7.68)

RMc=Razón de momios sin ajustar

En el análisis multivariado, perdió su valor la presencia de edema en los tobillos, pero mantuvieron su significancia la presencia de edema de muñecas (RMA²=6.39, IC95% 1.53, 26.63), la leucocitosis (RMA=3.97, IC95% 1.15, 13.71) y la falla renal aguda, en estadio 1 la RMA fue de 6.71, IC95% (1.43, 31.50) y para el estadio 2 la RMA fue de 10.9, IC95% (1.67, 71.94), tal como se aprecia en la tabla 4.

²RMA= Razón de momios ajustada

Tabla 4. Predictores de mortalidad por fiebre manchada por *R. rickettsii* en niños. Sonora. 2004-2014
Resultados de la regresión logística multivariada

Variable	β	EE	RMa	IC 95%
Leucocitosis	1.38	0.63	3.97	(1.15, 13.71)
Edema de muñecas	1.85	0.73	6.39	(1.53, 26.63)
Sin falla renal aguda			1.00	
– Estadio 1	1.90	0.79	6.71	(1.43, 31.50)
– Estadio 2	2.39	0.96	10.9	(1.67, 71.94)
– Estadio 3	0.35	1.24	1.4	(0.13, 16.15)

RMc=Razón de momios ajustada

R² = 0.4020; Final Log likelihood = -46.1806

DISCUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio muestran que la falla renal aguda es un predictor independiente de mortalidad en niños con diagnóstico confirmado de FMRR, esto una vez que se controla el efecto de sepsis y otras covariables que pueden confundir la relación como la edad y la presencia de plaquetopenia. Los resultados del estudio son consistentes con reportes previos que han documentado que el riesgo de muerte es mayor en niños infectados por *R. rickettsii* que desarrollan falla renal aguda^{32,12,19,32} aunque en ninguno de ellos se controló el potencial efecto confusor de la sepsis.

Nuestro estudio corrobora la relación entre FRA y la severidad inducida por la infección por *R. rickettsii* que provoca lesiones renales de diversa naturaleza. En un reporte de Walker (1979) se documentó que la nefritis perivascular intersticial es la lesión más frecuente y que es frecuentemente adyacente a segmentos de necrosis tubular. Se ha apuntado que la vasculitis dentro de la red capilar renal puede ser debida a un bajo flujo cortical producido por la hipovolemia. Un dato clínico importante, es que la mayoría de pacientes con FMRR que desarrollan falla renal aguda tienen cuentas plaquetarias <50,000 mm³, algo que hemos observado ocurre en Sonora en una proporción considerable de niños y adolescentes infectados por la bacteria^{32,12}. Esta cuenta plaquetaria es incluso inferior a la de otros padecimientos endémicos en Sonora como el dengue.

La azoemia prerrenal es un hecho frecuente en pacientes con FMRR que son diagnosticados tardíamente. En esa situación, cuando el exantema se ha generalizado y la fiebre se ha establecido, el volumen plasmático es reducido, la presión venosa central disminuye y la azoemia e hipoproteinemia son evidentes. En nuestro estudio, únicamente fue posible evaluar los niveles de creatinina basal, que fueron significativamente mayores en los niños que fallecieron, pero es importante que en futuros estudios se examinen todos esos marcadores. Walker (1979) y Bradford (1979) señalaron que tales anormalidades son consecuencia del incremento de la permeabilidad vascular típica de la enfermedad.

Un hecho clínico importante es que si se administran soluciones cristaloides (p.e. solución salina isotónica) en un esfuerzo por mantener el volumen intravascular, la azoemia se corrige, pero rápidamente se desarrolla edema periférico, que puede precipitar complicaciones graves^{32,9}. Este evento pudo haber ocurrido en los pacientes de nuestro estudio y eso explique al menos parcialmente el incremento de riesgo que observamos en los niños que presentaron edema. Debido a la naturaleza retrospectiva del diseño, es posible que la asociación que observamos con el edema de muñecas haya sido consecuencia del manejo de líquidos parenterales. No podemos concluir en este sentido, pero estudios posteriores deben hacerse para evaluar el posible efecto de la administración de soluciones cristaloides sobre el riesgo de resultados adversos en la FMRR pediátrica.

Dado que la FRA parece ser un predictor poderoso de la mortalidad por FMRR, es conveniente sistematizar el estudio de marcadores bioquímicos y clínicos

de la función renal, tales como edema, diuresis horaria, tensión arterial, volemia, cuenta plaquetaria, creatinina sérica y urinaria, así como la fracción excretada de sodio. Nuestro estudio tuvo similares resultados a los de Araiza (2013) en este mismo hospital, en donde se encontró que no hay un protocolo establecido para el manejo y registro de marcadores clínicos y de laboratorio de la función renal.

Aunque la presencia de falla renal aguda puede ser un indicio tardío de FMRR, es fundamental que en cada paciente hospitalizado con FMRR se otorgue una evaluación cuidadosa de la función renal tanto en su detección temprana como en el abordaje terapéutico y seguimiento⁴. Los médicos residentes y de otras unidades de referencia, deben ser capacitados en el uso apropiado de protocolos internacionales de FRA, pues la sospecha diagnóstica de esta condición en pacientes hospitalizados por FMRR debe ser parte de los procedimientos de cuidado médico, y valoración temprana por el nefrólogo pediatra, dado que como hemos documentado, el exceso de riesgo de muerte es considerablemente elevado en los pacientes con FRA.

La sepsis parece no ser un factor independiente asociado con la mortalidad de niños con FMRR. No obstante, no hacemos conclusiones definitivas en este sentido pues sabemos que hasta 64% de los pacientes con sepsis desarrolla FRA²⁸ por lo que su atención es prioritaria en los niños hospitalizados. Se define como sepsis a la presencia de una infección sistémica confirmada y como sepsis grave o choque séptico la presencia de sepsis más disfunción orgánica o hipotensión persistente a pesar del manejo hídrico. El choque séptico de acuerdo a guías internacionales se

clasifica en tres tipos, choque séptico hipotensivo, normotensivo o hipertensivo¹⁴ Una limitación de nuestro estudio es que dado las características clínicas encontradas en los expedientes, únicamente se utilizó para la investigación el choque hipotensivo, pero no fue posible detectar de manera temprana datos que describan características clínicas de choque sin datos francos de hipoperfusión así como su registro en expediente médico, como serían vigilancia estrecha de cifras tensionales y frecuencia cardíaca, clasificadas de acuerdo a percentiles para edad, además de considerar volúmenes urinarios, descripción del llenado capilar y características de los pulsos, entre otros.

La leucocitosis parece tener un efecto importante en la mortalidad en niños con FMRR, incrementando el riesgo de muerte hasta 4 veces. Sin embargo en la literatura se reporta escasa relevancia en este parámetro al observarse predominantemente cuenta leucocitaria normal o baja en paciente con FMRR^{9,27} Es conveniente que estudios posteriores examinen secuencialmente este marcador, mismo que pudiera estar asociado a coinfección bacteriana tal como recientemente ha sido sugerido²⁶ e identificar los mecanismos fisiopatológicos y su relación con la mortalidad en pacientes con FMRR.

CONCLUSIONES

La FMRR es un padecimiento de alta letalidad para población pediátrica y permanece como un serio problema médico y sanitario. Esa letalidad está relacionada de modo importante con el desarrollo de falla renal aguda, misma que parece ser un predictor de mortalidad en niños con FMRR pues los sujetos que fallecieron tuvieron entre 6 y 10 veces mayor exposición a mal funcionamiento renal que los pacientes que no desarrollaron falla renal. Este hallazgo es consistente con reportes previos de la literatura, aunque poco se ha documentado en niños Mexicanos. Lo que nuestro estudio aporta es que esta asociación entre FRA y muerte en niños infectados por *R. rickettsii*, se mantiene una vez que se controla la participación de la sepsis y otras variables como la trombocitopenia y la edad del sujeto.

Considerando lo anterior, es muy conveniente que en el HIES se establezcan protocolos de manejo clínico apropiados para la detección y tratamiento de la FRA. En este sentido es fundamental que se realice una monitorización adecuada de parámetros clínicos y bioquímicos como la diuresis horaria, la administración de líquidos parenterales, la medición sistemática de marcadores como creatinina sérica y urinaria, BUN sérico, proteínas séricas, entre otros.

ANEXO1

Valores normales de creatinina sérica por edad

Edad en años	Creatinina sérica.(mg/dL)
<2	0,4 – 0,5
2 – 8	0,5 – 0,7
9 – 18	0,6 – 0,9

(Guignard JP 2004)

ANEXO 2

Clasificación AKI guías KDIGO

Estadio	Cr sérica	Volumen urinario
1	1.5 - 1.9 veces la basal o incremento ≥ 0.3 mg/dl	<0.5mlkh por 6-12h
2	2.0- 2.9 veces la basal	<0.5mlkh ≥ 12 h
3	3.0 veces la basal o incremento ≥ 0.4 ml/dl Iniciar terapia de remplazo renal. Tasa de filtración glomerular < 35ml/min	<0.3mlkh por ≥ 24 h o Anuria por ≥ 24 h

(Kidneyinternationalsupplements,2012)

ANEXO 3

Definición operacional de variables

Variable	Concepto	Tipo	Escala de medición
Edad	De cero a 17 años y 11 meses	Nominal	
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Nominal	Femenino Masculino
Cuenta plaquetaria	Cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo	Cuantitativa	Plaquetas < 100 000
Retraso diagnóstico y terapéutico	Inicio tardío de doxiciclina \geq 5 días desde el inicio de los signos y síntomas	Categoría	a) \geq 5 días b) < 5 días
Falla renal aguda	Deterioro rápido de la función renal en horas o días acompañado o no de oliguria Anexo 2: Clasificación AKI guías KDIGO	Cualitativa nominal	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3

SIRS	<p>Presencia de 2 de 4 criterios:</p> <p>Temperatura >38.3 <36</p> <p>Taquicardia > 2DE para edad o bradicardia FC< percentil 10 para edad</p> <p>Frecuencia respiratoria >2DE para edad o VMA</p> <p>Leucocitosis o leucopenia, 10% bandas</p>	Cualitativa nominal	<p>1. Presente</p> <p>2. Ausente</p>
Sepsis	La presencia posible o documentada de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección	Cualitativa nominal	<p>1. Presente</p> <p>2. Ausente</p>
Choque séptico: hipotensivo	Sepsis grave más disfunción cardiovascular que no responde a la administración de líquidos	Cualitativa nominal	<p>1. Presente</p> <p>2. Ausente</p>

REFERENCIAS

- 1- Álvarez-Hernández G. Carta al Editor. La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas: una epidemia olvidada. *Salud Pública Mex* 2010; 52 (1): 1-2.
- 2- Álvarez-Hernández G, Contreras-Soto JJ. Carta al Editor. Letalidad por Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012. *Salud Pública Mex* 2013; 55 (2): 151-52
- 3- Alvarez G, Rosales C, Sepulveda R. Rocky Mountain spotted fever, a reemerging disease in Arizona and Sonora –Case Study. *J Case Rep Stud* 2014; 1 (6): 1-3.
- 4- Álvarez-Hernández G, Murillo-Benitez C, Candia-Plata MC, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34 (2): 125-130.
- 5- Angerami RN, Oliveira-Moraes E, Katz G, Jacintho da Silva L. Brazilian spotted fever: in the paediatric age-segment in the state of Sao Paulo, southeastern Brazil, 2003-2006. *CMI* 2009; 15(2): 205-206
- 6- Anton G, Escribano F. Daño renal agudo. *Protoc DiagnTerapPediatr.* 2014;1:355-357
- 7- Araiza C. Insuficiencia renal aguda en pacientes pediátricos con fiebre manchada por *R. rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, de Enero 2004 a Diciembre 2012; HIES, 2013.
- 8- Bradford WD, Croker BP, Tisher CC. Kidney Lesions in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Pathol* 1979;97: 381-392
- 9- Buckingham S, Marshall G, Schutze G, Woods C, Jackson M, Patterson L, et al. Clinical and Laboratory Features, Hospital Course, and Outcome of Rocky Mountain spotted fever in Children. *J Pediatr* 2007:180-184
- 10- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain spotted fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis. United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(RR-4):1-28.
- 11- Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22:415-432
- 12- Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, Eloubeildi MA, Smith SR, Sexton DJ. Predictors of Prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Med* 1996; 101:621-626
- 13- De Lara J, Cárdenas R. Fiebre manchada de las montañas rocosas en pediatría: revisión clínica de una serie de 115 casos. *RevEnfInfecPediatr* 2008;22(85) 4-9.
- 14- Dellinger R, Levy M, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36 (1): 296-327
- 15- Eremeeva M, Zambrano M, Anaya L, Beati L, Karpathy S, Santos-silva M, Salceda B, Macbeth D, Olguin H, Dasch G and Alpuche C, Rickettsial rickettsiosis in Rhipicephalus Ticks, Mexicali, Mexico, *J. Med Entomol*; 2011 48(2): 418-421
- 16- Estripeaut D, Aramburu M, Saez- Llorens X, Tompson H, Disch G, Paddock C, et al, Rocky Mountain spotted fever Panama. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(11): 1763- 1765
- 17- Gómez-Rivera N, Álvarez-Hernández G, García-Zárate MG, Fonseca-Chon I, Villalobos-García L, Cano-Rangel MA. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas: experiencia hospitalaria. *Rev Mex Pediatr* 2013; 80 (6): 227-31
- 18- Govantes J. Insuficiencia renal aguda. *An Pediatr Contin* 2006; 4(3):151-158

- 19- Holman R, Paddock C, Curns A, Krebs J, McQuiston J, Childs J. Analysis of Risk Factors for Fatal Rocky Mountain Spotted Fever: Evidence for Superiority of Tetracyclines for Therapy. *J Infect Dis* 2001;184:1437-1444.
- 20- Kirkland K, Wilkinson W, and Sexton D, Therapeutic Delay and Mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1118-21
- 21- Forshey B , Stewart A, Morrison A, Gálvez H, Rocha C, Astete H. et al. Epidemiology of Spotted Fever Group and Typhus Group Rickettsial Infection in the Amazon Basin of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82(4): 683–690
- 22- Masters E, Olson G, Weiner S, Paddock C, Rocky Mountain spotted fever: a Clinician's Dilemma. *Arch Intern Med* 2003;163:769-774
- 23- Openshaw J, Swerdlow D, Krebs J, Holman R, Mandel E, Harvey A. Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 2000–2007: Interpreting Contemporary Increases in Incidence. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(1): 174–182
- 24- O'Reilly M, Paddock C, Elchos B, Goddard J, Childs J, Currie M. Physician knowledge of the diagnosis and management of Rocky Mountain Spotted Fever. Mississippi 2002. *Ann NY Acad Sci* 2002; 990: 295-301
- 25- Parola P, Socolovschi C, Jeanjean C, Bitam I, Fournier P, Sotito P, et al, Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses. 2008;2: 1-8
- 26- Raczniak GA, Kato C, Chung IH, Austin A, McQuiston J, Weis E et al. Case report: co-infection of *Rickettsia rickettsii* and *Streptococcus pyogenes*: is fatal Rocky Mountain spotted fever underdiagnosed? *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91 (6): 1154-1155
- 27- Razaq S, Schutze G, Rocky Mountain spotted fever: A Physician's Challenge. *PedRev* 2005, 26(.4):124-131
- 28- Rewa O, Bagshaw S. Acute kidney injury epidemiology, outcomes and economics, *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(4):193-207
- 29- Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica SS-595-13 “Prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en población pediátrica y adulta en el primer y segundo nivel de atención”. Secretaría de Salud. México: 2013. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/SS_595_13_FIEB_REMANCHADAROCKETSIA/SS_595_13_RER.pdf Consultado el 21 de julio de 2015
- 30- Tinoco-Gracia L, Quiroz-Romero H, Quintero-Martínez MT, Rentería-Evangelista TB, González-Medina Y, Barreras-Serrano A et al. Prevalence of *Rhipicephalus sanguineus* ticks on dogs on a region of the Mexico-USA border. *Vet Rec* 2009; 164: 59-61
- 31- Treadwell T, Holman R, Clarke M, Krebs J, Paddock C, Childs J. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 21-26
- 32- Walker D, Mattern W. Acute Renal Failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1979; 139:443-448
- 33- Zavala-Castro J, Dzul-Rosado k, Arias León J, Walker D, and Zavala-Velázquez J. An Increase in Human Cases of Spotted Fever Rickettsiosis in Yucatan, Mexico, Involving Children. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79(6): 907–910
- 34- Zientek J, Dahlgreen SF, McQuiston JH, Regan J. Self-reported treatment practices by healthcare providers could lead to death from Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr* 2014; 164: 416-418

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Miriam Guadalupe Velarde Duarte
Teléfono	662 11110303
Universidad	Universidad del estado de Sonora
Facultad	Medicina
Número de Cuenta	
2. Datos del Director	Dr. Gerardo Álvarez Hernández Jefe de la unidad de vigilancia epidemiología hospitalaria
3. Datos de la Tesis	
Título	Renal aguda y su impacto en la mortalidad de niños y adolescentes con Fiebre Manchada por <i>Rickettsia rickettsii</i>
Número de Páginas	32 páginas

