



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

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

T E S I S

**“DIFERENCIAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES DE CASOS FATALES Y NO
FATALES DE FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS
CONFIRMADA POR PCR, EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA”**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

José Gabriel Salvador Higuera

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. HUGO PEÑA RÍOS

Hospital General del Estado de Sonora

COMITÉ TUTOR: DR. GERARDO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

Servicio de Salud de Sonora.

Dirección General de Promoción a la Salud y

Prevención de Enfermedades

DR. HÉCTOR SÁMANO HERAS

Hospital General del Estado de Sonora

Hermosillo Sonora; Julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

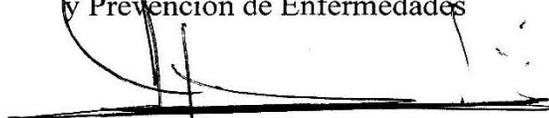
Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de cuarto año José Gabriel Salvador Higuera y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en medicina interna.



Hugo Peña Ríos
Tutor principal
Profesor Titular de Medicina Interna.
Hospital General del Estado de Sonora



Gerardo Alvarez Hernández
Miembro del comité tutorial
Director General de Promoción a la Salud
y Prevención de Enfermedades



Héctor Sámano Heras
Miembro del comité tutorial
Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del
Hospital General del Estado de Sonora

"Dr. Ernesto Ramos Bours"
División de Enseñanza e Investigación
No. de oficio: SSS/HGE/EM/294/17
Hermosillo, Sonora a 26 de julio de 2017

2017 "Centenario de la constitución,
Pacto Social Supremo de los Mexicanos"

LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: **JOSÉ GABRIEL SALVADOR HIGUERA**; cuyo título es: "**DIFERENCIAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES DE CASOS FATALES Y NO FATALES DE FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS CONFIRMADA POR PCR, EN ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA.**" Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; reconociendo que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

ATENTAMENTE



DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



M en C. NOHELIA G. PACHECO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y MÉTODOS DE ANÁLISIS
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

C.c.p. Archivo
NGPH

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM por el apoyo que me brindó durante mi residencia médica, en especial por el excelente material bibliográfico que nos otorgó.

A la Secretaria de Salud por la beca brindada.

Al Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” por permitirme adquirir los conocimientos y la experiencia necesaria para lograr ser un médico internista.

Al Dr. Hugo Peña Ríos, se agradece su dedicación a la enseñanza. Muchas gracias por hacerme ver la medicina de una manera más objetiva.

Al Dr. Gerardo Álvarez Hernández por su paciencia y tiempo dedicado para lograr a culminar este proyecto.

Al Dr. Héctor Sámano Heras por su contribución en este trabajo y su enseñanza en el servicio de unidad de cuidados intensivos.

AGRADECIMIENTOS A TITULO PERSONAL

Estoy eternamente agradecido con toda mi familia por todo su apoyo brindado a lo largo de mis estudios.

A mis padres, muchas gracias por ese gran esfuerzo con el que lograron sacar adelante a nuestra familia.

A mi esposa Karem, primero que nada por ser una excelente persona. Gracias por tu apoyo, comprensión y por estar conmigo siempre en cualquier situación.

DEDICATORIA

A mi pequeño bebe que viene en camino y que nos enseñara a ser padres.

ÍNDICE

Introducción.....	12
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	16
Objetivos del estudio.....	17
Marco teórico.....	18
Material y métodos.....	27
Resultados.....	32
Discusión.....	38
Conclusión.....	44
Recomendaciones.....	45
Literatura Citada.....	46
Anexos.....	57

LISTA DE CUADROS.

Cuadro 1. Categorización de las variables.

Cuadro 2. Distribución Proporcional de las Características Clínicas en Adultos con Fiebre Manchada de la Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.

Cuadro 3. Distribución de los Hallazgos de Laboratorio en Adultos con Fiebre Manchada de la Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.

Cuadro 4. Características Epidemiológicas en Adultos con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.

Cuadro 5. Distribución Proporcional de Complicaciones Seleccionadas en Adultos con Fiebre Manchada de la Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagnóstico al Momento de la Primera Atención Médica en Adultos con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.

RESUMEN

Introducción. La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) es una enfermedad infecciosa aguda con alta tasa de letalidad en México.

Objetivo. Analizar diferencias clínicas y laboratoriales de casos fatales y no fatales de FMMR confirmada por prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Material y Métodos. Se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional. Utilizamos medidas de tendencia central y frecuencias relativas; las diferencias fueron examinadas mediante pruebas no paramétricas como Chi-cuadrada (variables categóricas) y U de Mann Whitney (variables continuas no paramétricas), utilizando una hipótesis a dos colas y valores de $p < 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

Resultados. Fueron incluidos 18 casos confirmados por PCR. Se estableció diferencia en biomarcadores séricos: magnesio, cloro, potasio, así como en el índice de kirby. El choque séptico, lesión renal aguda y requerimiento de intubación orotraqueal fueron más frecuentes en casos letales, con diferencia significativa. La letalidad fue del 61%.

Conclusiones. La necesidad de una intubación temprana, falla orgánica múltiple con un SOFA mayor a 10 puntos, lesión renal aguda, choque séptico y las alteraciones de laboratorio; particularmente niveles más altos de magnesio y potasio, así como niveles más bajos de cloro y en Índice de Kirby ocurrieron con más frecuencia en los casos letales. Es necesaria una muestra más grande con el fin de establecer estos hallazgos como factores independientes de letalidad en adultos con FMMR.

Palabras Clave. Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas. Reacción en Cadena de Polimerasa para *Rickettsia rickettsii*. Letalidad.

ABSTRACT

Background: Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF), is acute infectious disease with high case lethality rate in Mexico.

Objective. To analyze the differences in clinical and laboratory profile between lethal and non-lethal cases in RMSF that were already confirmed with Polymerase Chain Reaction.

Methods and Materials. A descriptive, observational and cross-sectional study. We used relative frequency and central tendencies, the differences were examined through non-parametric trials such as chi-square (categorical variables) and Mann Whitney U Test (non-categorical continued variables), we used a two-tailed hypothesis with a p-value <0.05 were considered as statistically significant.

Results. A total of 18 cases confirmed with PCR were included. In serum, biomarkers difference was established: magnesium, chlorine, potassium, as well as in the kirby index. The septic shock, acute renal injury and the requirement of tracheal intubation, occurred with a higher frequency in the lethal cases and were statistically significant. The lethality was 61%.

Conclusions. The need for tracheal intubation, multiple organ failure with SOFA greater than 10, acute renal injury, septic shock, as well as higher serum levels of magnesium, potassium and lower levels of chlorine and Kirby index, occurred with a higher frequency in the lethal cases. A larger sample is required to establish these findings as independent factors of lethality in adult whit RMSF.

Keywords. Rocky Mountain Spotted Fever. Polymerase Chain Reaction for *Rickettsia rickettsii*. Lethality.

INTRODUCCIÓN

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) es una enfermedad infecciosa aguda potencialmente letal, transmitida por la mordedura de garrapatas infectadas por *Rickettsia rickettsii* (*R. rickettsii*), una bacteria gram negativa intracelular obligada (Thorner et al., 1998; Dantas, 2007; Walker, 2004; Parola et al., 2013).

Hoy día, se ha reconocido como una enfermedad emergente y reemergente (Álvarez, 2010; Dumler et al., 2005; Walker et al., 2008), reportándose casos a lo largo de América como en Canadá, EUA, México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Argentina (Hidalgo et al, 2011, 2013; Arguello et al., 2012; Paddock et al., 2008). En el norte de México, así como suroeste Americano se reportan áreas endémicas, que coincide con la presencia de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* (Holman et al., 2009; Demma et al., 2005; Álvarez et al., 2015). Con una incidencia en México que puede estar subestimada debido a un subregistro, se reportan tasas anuales entre cuatro y 12.6 casos por 100,000 habitantes, mientras que en Sonora se reportan 100 casos anuales aproximadamente (SSA 2013; Álvarez et al., 2016).

Esta enfermedad es conocida por ser la más letal del grupo de las fiebres manchadas (Mosites et al., 2013; Paddock, 1999). En EUA previo al uso de antibióticos la letalidad global reportada era entre 20% y 80%, mientras que hoy día se encuentra entre uno y siete por ciento (Dantas, 2007; Biggs et al., 2016; Regan et al., 2015; Traeger et al., 2015). En nuestro Estado, ocurre una situación distinta por presentar tasas de letalidad de hasta 30% tanto en adultos hospitalizados en unidad de cuidados intensivos (UCI) y niños atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (Álvarez et al., 2016; Cervantes et al. 2016).

El cuadro clínico se produce posterior a que la garrapata infectada muerde al huésped requiriendo un periodo de adherencia a la piel de entre cuatro y seis horas para transmitir la infección, con periodo de incubación de tres y 14 días, iniciándose fiebre, cefalea, debilidad, mialgias, artralgias, náuseas y dolor abdominal en más del 40% de los casos (Dantas, 2007; Regan et al., 2015; Woods, 2013), siendo un cuadro regularmente inespecífico (Decker, 2012). La triada clásica de fiebre, rash y cefalea se presenta en tres y 18% de los pacientes en su primer contacto médico (Thorner et al., 1998).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sospecha de FMMR debe ser inicialmente clínica, asociada al antecedente epidemiológico de exposición a garrapatas (SSA, 2015), más sin embargo el cuadro clínico inicial es muy inespecífico, ya que puede imitar a otra enfermedad viral o bacteriana (Álvarez et al., 2015; 2017; Chen et al., 2008). Por tanto es necesario mayor juicio clínico del médico para su sospecha (Dumler y Walker, 2005; Mosites et al., 2013; Huntington, 2016).

La triada clásica de fiebre, cefalea y rash suele presentarse del 60 al 70% de los casos en las primeras 2 semanas de la enfermedad (Dantas, 2007; Chen et al., 2008), en algunas serie de casos se reporta ausencia del rash hasta en un 20% (Mosites et al., 2013). Debido a que el cuadro clínico es inespecífico y además variable, se han encontrado diferencias en el perfil clínico y laboratorial de los casos fatales en relación con los no fatales (Álvarez et al., 2016; Regan et al., 2015; Traeger et al., 2015).

En Sonora, el perfil clínico y factores asociados a letalidad en pacientes pediátricos han sido establecidos (Álvarez et al., 2015; 2016). No obstante, el cuadro y la evolución clínica en adultos no ha sido bien definido, debido a que su diagnóstico confirmatorio es difícil, siendo los casos abordados y tratados en su mayoría en base al reconocimiento clínico, y pocos pueden ser confirmados con pruebas serológicas estandarizadas, que al momento constituyen las pruebas de referencia (Cervantes et al., 2016). Otra posibilidad confirmatoria incluye métodos de inmunohistoquímica y el cultivo celular, que únicamente están disponibles en centros de investigación y laboratorios de referencia (Putli, 2015; Sousa et al., 2017; Blanco et al., 2008; Molina et al., 2015). Otra técnica que recientemente ha mostrado su utilidad diagnóstica es la prueba específica para

R. rickettsii: la Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo real (PCR-TR), pero su uso rutinario no necesariamente es oportuno ni definitivo para la toma de decisiones clínicas (Kato et al., 2013; Krishna y Cunnion, 2012). En Sonora, la técnica ha sido empleada y aún está en proceso de evaluación su aplicabilidad en muestras clínicas de pacientes con sospecha de FMRR.

JUSTIFICACIÓN

La FMMR es una entidad con alta tasa de letalidad en nuestro país, a pesar de que la evolución clínica en relación a gravedad y letalidad puede ser modificada con tratamiento antibiótico eficaz, siempre que se administre de una manera oportuna antes del quinto día de iniciado el cuadro clínico y un estudio reciente en Estados Unidos de América demuestra que el pronóstico es aún mejor si se administra antes del tercer día (Álvarez et al., 2016; Regan et al., 2015).

No obstante, en Sonora el tratamiento antibiótico se administra generalmente después del quinto día, debido a la falta de identificación oportuna en el primer contacto médico, ya que la FMMR inicia con un cuadro poco específico, por lo que es necesario conocer el comportamiento clínico y laboratorial de FMMR en nuestro Estado (Cervantes et al., 2016; Álvarez et al., 2015; 2017).

En nuestro medio en pacientes adultos aún no tenemos evidencia documentada de la presentación clínica y evolución clínica hospitalaria de la FMMR. Este estudio permitirá identificar las diferencias en la evolución hospitalaria de pacientes adultos con FMMR confirmada mediante PCR. El estudio puede aportar información basal acerca de datos clínicos clave para la identificación oportuna y el tratamiento adecuado, y con ello mejorar el pronóstico de este padecimiento.

OBJETIVOS

General.

Analizar las diferencias clínicas y laboratoriales de casos fatales y no fatales de Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas confirmada por Reacción en Cadena de Polimerasa, en pacientes mayores de 18 años atendidos en el Hospital General del Estado de Sonora, durante el periodo del 1 de agosto de 2015 al 31 de enero de 2017.

Específicos.

- a) Caracterizar signos y síntomas clínicos de los casos confirmados de FMMR
- b) Comparar perfil clínico y de laboratorio de casos fatales y no fatales en pacientes adultos con FMMR
- c) Generar recomendaciones para la identificación temprana de fiebre manchada de las montañas rocosas.

MARCO TEORICO

La FMMR es una enfermedad transmitida por vector, las garrapatas del género *Ixodidae* son el huésped natural de *R. rickettsii* (Chen y Sexton, 2008; Pujalte y Chua, 2013). De acuerdo a la localización geográfica existe una variabilidad en la especie de garrapata responsable de la transmisión, se conocen cinco especies como vectores principales (Woods, 2013). En Sonora la garrapata de principal interés es *Rhipicephalus sanguineus* (Álvarez et al., 2015;2017; SSA, 2013).

R. rickettsii es un cocobacilo pleomorfo gram negativo intracelular obligado, pertenece a la familia *Rickettsiaceae* y al género *Rickettsia*. De la familia *Rickettsiaceae* se conocen dos: *Rickettsia* y *Orientia*. En cuanto al género *Rickettsia* clásicamente se subdivide en dos grupos: grupo del tifus y grupo de las fiebres manchadas, atendiendo a las bases clínicas y agente transmisor (Dantas, 2007; Chen y Sexton, 2008; Blanco et al., 2008; Hidalgo, 2013).

Fisiopatología.

La infección se produce posterior a que *R. rickettsii* localizada en las glándulas salivales de la garrapata ingresa a la dermis, infectando a las células fagocíticas cutáneas, de donde viaja a través de la linfa a los ganglios linfáticos regionales y posteriormente se disemina vía hematogena donde tiene un tropismo hacia las células endoteliales (Fang et al., 2017). El mecanismo por el cual las bacterias del género *Rickettsia* se internalizan dentro de una célula no fagocítica (célula endotelial), es a través de interacción con receptores de membrana (Walker e Ismail, 2008). *R. rickettsii* expresa dos proteínas de membrana externa denominadas OmpB y OmpA, así como otras proteínas de adhesión rickettsial que se conocen como “Adr” por sus siglas en inglés (Gong et al., 2014; 2015). Lo que conduce

a fagocitosis de la bacteria es una interacción entre OmpB con el receptor *Ku70* de la célula endotelial, esta interacción se ha demostrado en *Rickettsia conorii* que está estrechamente relacionada con *R. rickettsii* (Walker et al., 2005; Martínez et al., 2005). Dentro de la célula endotelial *R. rickettsii* produce especies reactivas de oxígeno, que son responsables de la lesión en los fosfolípidos de la membrana celular endotelial por estrés oxidativo. El daño a las células endoteliales condiciona una vasculitis sistémica de pequeño vaso que es la base de la fisiopatología de esta entidad (Woods, 2013; Walker et al., 2007).

Si la enfermedad progresa, existirá una disfunción endotelial en múltiples órganos y sistemas secundario a vasculitis generalizada. Dicha disfunción endotelial produce un aumento en la permeabilidad vascular con fuga plasmática capilar y extravasación de fluido, que clínicamente se traduce en edema. La extravasación al tercer espacio culmina en disminución del volumen circulante efectivo que se expresa en hipoperfusión tisular, choque distributivo (séptico) y muerte (Torner et al., 2008; Dumler y Walker, 2005; Walker e Ismail, 2008).

Cuadro Clínico.

El cuadro clínico inicial es inespecífico y los síntomas varían entre una enfermedad leve hasta cuadros severos que culminan en muerte (Álvarez-Hernández et al., 2015; Woods, 2013; Adjemian, 2009). Los síntomas que comúnmente describen los pacientes son: ataque al estado general, cefalea, fiebre, mialgias, artralgias, náusea, vómito y dolor abdominal (Chen y Sexton, 2008; Pujalte 20013), imitando a otras infecciones virales o bacterianas (dengue, chikungunya, zika, hepatitis A), entidades comunes en Sonora, que le confieren un reto al diagnóstico clínico (Álvarez et al., 2017; SSA, 2009; 2016; Jones et al., 20014; Zúñiga y Caro, 2013).

Al primer contacto con el médico, solo dos de cada diez pacientes presentan la triada clásica de fiebre, cefalea y rash. La fiebre es el signo más común reportado, presentándose en los primeros tres días de la enfermedad en 79% de los casos no fatales y 100% de los fatales (Álvarez et al., 2016; Regan et al., 2015). La cefalea aparece desde el primer día de iniciado la sintomatología en 83 al 93% de los casos totales y suele presentarse en 57% de los casos no fatales y en un 66% de los casos fatales (Thorner et al., 1988; Regan et al., 2015; Woods et al., 2013). Después de 72 horas de iniciada la sintomatología y entre el quinto y séptimo día aparece el rash, inicialmente macular, progresando a maculopapular culminando con exantema petequial en 65 % de los casos no fatales y 92% de los fatales (Dantas, 2007; Woods et al., 2013).

Manifestaciones Sistémicas.

Además de la cefalea, rash y fiebre es común encontrar manifestaciones clínicas de carácter sistémico a nivel pulmonar, neurológico, gastrointestinal y renal. Su presencia se relaciona con grados variables de mal pronóstico (Barba, 2009; Buckingham et al., 2007).

La afección gastrointestinal comúnmente se reporta con dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. Por el hecho de cursar con náusea y vómito, el médico suele catalogar a la FMMR como gastroenteritis virales (Regan et al., 2015; Woods, 2013). El dolor abdominal puede imitar incluso un abdomen agudo (Chen y Sexton, 2008; Fang et al., 2017). Otros hallazgos que se reportan con menor frecuencia son la hepatomegalia y esplenomegalia (Buckingham et al., 2007).

Debido a que las manifestaciones gastrointestinales orientan al médico a otros diagnósticos clínicos de carácter más benigno, su presencia se ha relacionado con

retraso en el tratamiento y mal pronóstico, de tal manera que la presencia de dolor abdominal tiene casi 8 veces más riesgo de un resultado fatal (Regan et al., 2015).

La vasculitis a nivel pulmonar se relaciona con enfermedad severa. Las manifestaciones clínicas como tos y disnea son secundarias a edema pulmonar no cardiogénico o neumonía intersticial, que se pueden asociar al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave (Sacks et al., 1981; Walker et al., 1980). Otro hallazgo reportado con menor frecuencia es la hemoptisis (Cervantes et al., 2016).

El espectro clínico neurológico puede ir desde cefalea a cambios en el estado de alerta, signos meníngeos, crisis convulsivas y coma, secundarios a edema cerebral difuso, así como a zonas de infarto cerebral. Es importante el reconocimiento clínico de afección neurológica, debido a que se relacionan con enfermedad severa (Rathi et al., 2015; Akgöz et al., 2012; Sun et al., 2015).

Hallazgos de laboratorio.

Los hallazgos más comunes en la biometría hemática son la trombocitopenia y leucocitosis con niveles normales de hemoglobina (Buckingham et al., 2007; Lacz, 2006). La trombocitopenia es más frecuente en los casos letales y se asocia a un retraso en el tratamiento (Regan et al., 2015), el mecanismo por el que se produce es por consumo (Gauer, 2012), a pesar de ser una infección bacteriana severa por lo general la cifra de leucocitos se encuentran por debajo de 15,000/ul (Álvarez et al., 2016, Buckingham et al., 2007).

Hiponatremia es una de las características que es común encontrar en el análisis de electrolitos séricos, se encuentra en relación a un aumento en la hormona

antidiurética como respuesta a la hipovolemia, siendo más frecuente en casos letales, por lo que su presencia implica un mal pronóstico (Álvarez et al., 2016, Liamis et al., 2011; Kaplowitz y Roberson, 1983).

El perfil hepático se encuentra alterado en la mayoría de los casos. Los principales hallazgos a este nivel son elevación de transaminasas, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, particularmente la directa y gamaglutamiltranspeptidasa, a mayor elevación de estos existe mayor probabilidad de resultados fatales (Álvarez et al., 2016; Regan et al., 2015; Buckingham et al., 2007).

Los casos severos cursan con elevación de urea y creatinina, traducción laboratorial de lesión renal aguda (LRA) secundaria a hipoperfusión renal por hipovolemia y choque séptico, siendo entonces la LRA un predictor de mortalidad, asociándose su presencia a 8 veces más riesgo de un resultado fatal (Álvarez et al., 2015; Velarde y Álvarez, 2016).

Diagnóstico.

El diagnóstico inicial debe de ser clínico y constituye un reto hasta para el médico más experimentado (Varghese, 2016; Woods 2008; Adjemian, 2009), no debe esperarse a pruebas confirmatorias de laboratorio para iniciar tratamiento, debido a que los resultados no suelen ser oportunos (Putali, 2015; Blanco et al., 2008; Oteo et al., 2014).

La detección de IgM e IgG por IFI constituye el estándar de oro para el diagnóstico confirmatorio (Thorner et al., 1998), sin embargo tiene el inconveniente que dentro de los primeros siete días los anticuerpos son indetectables (Walker, 2016), teniendo baja sensibilidad en la fase aguda (Dantas, 2007; Tull et al., 2017). Además requiere dos

tomas de muestra separadas con intervalo de diez a 14 días para evidenciar seroconversión (aumento de cuatro veces en los títulos de IgG) en la fase de convalecencia, así también puede existir reacción cruzada con otras bacterias del género *rickettsia* por lo que es inespecífica (Portillo, 2017).

Hoy día, las técnicas moleculares basadas en PCR ofrecen un diagnóstico oportuno para las Rickettsiosis, pero su uso no es rutinario ni se encuentra estandarizado (Santibáñez et al., 2013). Existen diferentes modalidades en las técnicas de PCR: convencional o en tiempo final, anidado y en tiempo real, el principio es similar pero son metodológicamente diferentes (Tamay et al., 2013).

Para entendimiento de estas técnicas es importante aclarar algunos puntos relevantes. Los genes más utilizados para la identificación de *Rickettsia* especies (*Rickettsia sp.*) son los que codifican la síntesis de proteínas de superficie (OmpB) y (OmpA), enzima citrato sintasa (glta), ARNr 16s (rrs) y el gen del antígeno 17kDa (htr). Clásicamente OmpB, OmpA y glta han sido los objetivos para la identificación de la especie en el diagnóstico tanto humanos, como en vectores. El gen que codifica glta está presente en todas las especies de *Rickettsia*, OmpA se encuentra casi exclusivamente en el grupo de las fiebres manchadas y OmpB suele encontrarse en todas las especies de *Rickettsia* con excepción de *R. canadensis* y *R. belli*. La detección de dos fragmentos de estos genes permite hacer el diagnóstico de rickettsiosis (Tamay et al., 2013; Portillo et al., 2017).

La PCR convencional es de utilidad en la detección de ADN de *Rickettsia sp.* en cultivos, biopsias y garrapatas. Con el fin de aumentar la sensibilidad en muestras de sangre, plasma y capa leucocitaria con niveles bajos de ricketsemia se utiliza PCR anidada, pero tiene mayor riesgo de contaminación (Santibáñez et al, 2013).

Recientemente se tiene disponibilidad de PCR-TR, que tiene la ventaja de ser cuantitativa, rápida y reproducible con menor riesgo de contaminación, a diferencia de la PCR convencional que genera resultados cualitativos. Además detecta de forma específica la especie, sin embargo su sensibilidad y especificidad aún no han sido establecidas en FMMR (Kato et al., 2013).

Debido a que la inhalación de *R. Rickettsii* puede condicionar la enfermedad, las técnicas de aislamiento y cultivo solo están disponibles en laboratorios con niveles de bioseguridad clase tres (Oteo et al., 2014).

Tratamiento.

Está bien establecido que la letalidad por FMMR disminuye con el tratamiento antibiótico, siendo más eficaz si se inicia dentro de los primeros cinco días de iniciado el cuadro clínico, todo paciente con sospecha clínica de FMMR debe iniciar tratamiento con doxiciclina (Regan et al., 2015; Kirkland et al., 1995; Holman et al., 2001; CDC, 2000).

La doxiciclina es el tratamiento de elección, en alérgicos a doxiciclina y en mujeres embarazadas el tratamiento alternativo es el cloranfenicol (DuPont et al., 1970; Chapman et al., 2006). La dosis de doxiciclina en niños es de 2.2 mg/kg/día dividido en dos dosis. En adultos y sujetos mayores a 45 kilos la dosis es de 200 mg dividido en dos dosis (SSA, 2013). Las dosis vía oral e intravenosa son equivalentes, en caso de intolerancia a la vía oral se recomienda la vía parenteral (Fang et al., 2017). En pacientes con enfermedad grave se sugiere una dosis de carga con doxiciclina, recomendándose en niños 4.4mg/kg/día y en adultos 200mg dos veces al día en las primeras 48 a 72 horas (Cunha, 2008). En caso de contraindicación al uso de doxiciclina, se recomienda el cloranfenicol a

dosis de 50mg/kg/ día divididos en cuatro dosis sin exceder los 4gr al día (Chapman et al., 2006; Dahlgren et al., 2013).

No existen estudios clínicos controlados respecto a la duración del tratamiento antibiótico y las recomendaciones actuales se basa en la opinión de expertos, recomendándose así una duración mínimo de siete días, así como continuar por tres días posterior a desaparecer la fiebre (Fang, 2017).

Complicaciones.

La muerte es la complicación más temida de la FMMR, al igual que los resultados fatales las complicaciones sistémicas se encuentran en relación con el retraso en el tratamiento por más de cinco días (Regan et al., 2015; Holman et al., 2001; Dahlgren et al., 2013).

El choque séptico, la insuficiencia renal aguda, la encefalitis y el compromiso respiratorio que condiciona una insuficiencia respiratoria aguda son las complicaciones más severas en la FMMR (Sacks et al., 1981; Akgoz et al., 2012; Folkema et al., 2012).

En una serie de 19 casos fatales de FMMR en niños mexicanos la complicación más frecuente fue la disfunción hematológica en un 89%, seguido de disfunción neurológica en 73%, disfunción cardiovascular y pulmonar en un 63% (Martínez y Rascón, 2016).

Prevención.

La guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de FMMR recomienda mantener un entorno domiciliario limpio, tenencia responsable de las mascotas y desparasitación frecuente de perros que conviven con las personas, así como

información al personal médico como puntos de buena práctica clínica (SSA, 2013), no obstante en nuestro medio la enfermedad se presenta comúnmente en zonas marginadas, donde existe contacto con perros sin hogar lo que hace difícil llevar a cabo estos puntos. Si bien es cierto, se puede desparasitar a perros sin hogar y disminuir así la transmisión, es una medida de alto costo (Álvarez et al., 2017; Drexler et al., 2016).

Para prevenir complicaciones graves y potencialmente letales de la FMRR, es de importancia la educación continua por parte de los profesionales de la salud y así tener presente que nos encontramos en una zona endémica, reconocer el cuadro clínico de esta entidad, los beneficios del tratamiento temprano con doxiciclina y las limitaciones de las pruebas de diagnóstico (Biggs, 2016).

MATERIAL Y METODOS

Diseño.

Estudio transversal, descriptivo y observacional.

Población y periodo de estudio.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de FMRR corroborado por PCR, que fueron atendidos en el Hospital General del Estado de Sonora (HGE) entre el 1° de Agosto de 2015 al 31 de Enero de 2017.

Criterios de muestreo y selección del tamaño de la muestra.

Se trata de una muestra no probabilística de una serie consecutiva de sujetos con diagnóstico confirmado de FMRR, atendidos en los servicios clínicos de urgencias, medicina interna, infectología y unidad de cuidados intensivos (UCI) del HGE.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de FMRR, confirmado por PCR entre el 1° de Agosto de 2015 al 31 de Enero de 2017.

Criterios de exclusión. Pacientes con expediente clínico incompleto.

Criterios de eliminación. Pacientes referidos a otro hospital y se desconozca su evolución clínica, así como evolución laboratorial.

Categorización de las variables.

Se analizó la distribución de las siguientes variables que aparecen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Caracterización de las variables de estudio				
Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de medición	Fuente
FMMR	Paciente con cuadro clínico de FMMR confirmado por PCR.	Cualitativa Dicotómica	1. Fatal 2. No Fatal	Expediente clínico
Edad	Número de años al momento de la evaluación.	Cuantitativa	Numérica Continua	Expediente clínico
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y plantas.	Cualitativa Dicotómica	1.-Hombre 2.-Mujer	Expediente clínico
Sepsis	Infección orgánica potencialmente letal debido a una respuesta desregulada del huésped, expresado con un SOFA score* igual o mayor a 2 puntos.	Cualitativa Dicotómica	1.Presente 2.Ausente	Expediente clínico
Disfunción orgánica múltiple	Disfunción de más de dos órganos, potencialmente reversible, expresada con un SOFA score* mayor a 4 puntos.	Cualitativa Dicotómica	1.Presente 2.Ausente	Expediente clínico
Choque séptico	Pacientes con sepsis que requieran apoyo con vasopresor para mantener una presión arterial media por arriba de 65	Cualitativa Dicotómica	1.Presente 2.Ausente	Expediente clínico
Lesión Renal Aguda	Caída brusca y generalmente reversible en la tasa de filtración glomerular (TFG). Expresada por un aumento en niveles de creatinina a más de 1.2 mg/dL	Cualitativa Dicotómica	1.Presente 2.Ausente	Expediente clínico
Índice de Kirby	Relación de la Presión parcial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno. Una relación menor a 300 traduce disfunción respiratoria.	Cuantitativa	Numérica Continua	Expediente clínico
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos, encargados de la hemostasia primaria.	Cuantitativa Continua	Numérica Continua 10 ³ /ul	Expediente clínico
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son responsables de respuesta inmunitaria	Cuantitativa Continua	Numérica Continua 10 ³ /ul	Expediente clínico
Sodio	Principal catión extracelular. Fundamental para el metabolismo celular.	Cuantitativa Continua	Numérica Continua mEq	Expediente clínico
Magnesio	Catión extracelular e intracelular de importancia en reacciones celulares dependiente del ATP.	Cuantitativa Continua	Numérica Continua mg	Expediente clínico

Descripción metodológica del estudio.

Se realizó revisión de expedientes clínicos, además se recabó información clínica de un cuestionario estructurado (estudio epidemiológico de casos de enfermedades transmitidas por vector, que rutinariamente es usado en el Sistema Nacional de Salud) el cual incluye la recolección de datos acerca del sexo, edad, antecedentes epidemiológicos, fecha de inicio de sintomatología, cuadro clínico y de laboratorio (Anexo 1). El diagnóstico de FMMR se realizó de acuerdo al método de PCR, sea en punto final o tiempo real, para *Rickettsia sp.* y *Rickettsia rickettsii*.

Para el análisis de PCR convencional específico para *Rickettsia rickettsii*, se utilizó el método aplicado por la Dra. Kato. del Centro de Control y Prevención de Enfermedades Subdivisión Rickettsial Zoonosis. Este método se realizó en el laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora por la QB. Marcia Leyva Gastelum. En los ensayos realizados PCR en sangre, se identificaron 2 genes, citrato sintetasa (*gltA*) y la proteína hipotética (A1G_04230), las secuencias genéticas que codifican cada primer se describen en el anexo 2.

El análisis de PCR-TR se llevó a cabo por personal del laboratorio Estatal de Salud Pública. Este método fue para identificación de *Rickettsia sp.* en sangre, de acuerdo a los Lineamientos de Vigilancia Epidemiológica de las Rickettsiosis por Laboratorio, en el cual se utilizó la detección del gen citrato sintetasa (*gltA*) como blanco para *Rickettsia sp.* las secuencias genéticas se describen el anexo 2 y 3.

Análisis de datos.

Se realizó estadística descriptiva para las características basales de los sujetos de investigación. Con esta información se estratificó a los individuos de acuerdo a las categorías de casos fatales y no fatales, así como las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. Las diferencias fueron examinadas mediante pruebas no paramétricas como Chi-cuadrada (variables categóricas) y U de Mann Whitney (variables continuas no paramétricas), utilizando una hipótesis a dos colas y valores de $p < 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico NCSS 11. Se utilizó para las variables categóricas: Chi-cuadrada con corrección de Yates debido a que se presentaron frecuencias menores a 5 en la tabla de contingencia, así como la prueba exacta de Fisher debido a que nuestra muestra fue pequeña menor a 30 sujetos. Para las variables continuas utilizamos la prueba U de Mann Whitney, debido a que nuestras variables continuas no presentaron una distribución normal.

Recursos.

Recursos Humanos. Médico residente de cuarto año de medicina interna y asesores de comité tutorial.

Recursos Físicos. Expedientes clínicos y computadora tipo lap-top de la marca Toshiba.

Recursos Financieros. No implicó ningún apoyo financiero.

Aspectos bioéticos.

Este estudio no implicó ningún costo económico para los pacientes, tampoco fue diseñado para obtener ventajas financieras.

Beneficios a los Sujetos Investigados.

No provee un beneficio directo a los sujetos en la investigación, los cuales no fueron identificados para garantizar la confidencialidad de los datos recolectados. Ninguna información será manejada de forma individual. Los datos serán exclusivamente manejados por el investigador.

Riesgos Para los Sujetos Investigados.

La participación de los sujetos elegidos no conlleva riesgos para su salud, ya que se trata de un estudio observacional, no experimental.

Beneficios e Importancia del Conocimiento.

Este estudio tiene el potencial de mejorar el reconocimiento clínico de los pacientes con FMMR ya que con una identificación temprana de esta entidad y consecuentemente un inicio del tratamiento antibiótico en los primeros 5 días mejoran los resultados en relación a severidad y mortalidad.

Procedimientos Para Garantizar la Privacidad y Confidencialidad.

Ninguno de los resultados de la participación fue utilizado con datos que puedan identificarle personalmente. Todos los datos del estudio fueron manejados única y confidencialmente por los investigadores participantes.

RESULTADOS

Se revisaron 24 casos de FMMR, de los cuales 18 fueron confirmados por PCR y se incluyeron en el estudio. De los 18 casos, 11 fueron fatales, encontrando una letalidad del 61%. Se confirmó por PCR específico para *R. rickettsii* el 66% (12 de 18 casos) y los 6 restante por PCR-TR para *Rickettsia* sp.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación clínica al momento del ingreso entre los casos letales y no letales (Cuadro 2); no obstante, en los hallazgos de laboratorio iniciales se pudieron establecer diferencias con significancia estadística (Cuadro 3).

Variable	N (%)		Total (n=18)	p *
	Casos Letales (n=11)	Casos No Letales (n=7)		
Fiebre	10 (90.9)	7 (100.0)	17 (94.0)	1.000
Cefalea	8 (72.7)	6 (85.7)	14 (77.7)	0.948
Rash	7 (63.6)	6 (85.7)	13 (72.2)	0.631
Exantema petequial	7 (63.6)	6 (85.7)	13 (72.2)	0.631
Piel moteada	4 (36.3)	0 (0.0)	4 (22.2)	0.219
Nausea	6 (54.5)	4 (57.1)	10 (55.5)	1.000
Vomito	6 (54.5)	4 (57.1)	10 (55.5)	1.000
Diarrea	4 (36.3)	3 (42.8)	7 (38.8)	1.000
Dolor abdominal	7 (63.6)	2 (28.5)	9 (50.0)	0.333
Ictericia	4 (36.3)	2 (28.5)	6 (33.3)	1.000
Mialgias	8 (72.7)	5 (71.4)	13 (72.2)	1.000
Artralgias	8 (72.7)	5 (71.4)	13 (72.2)	1.000
Tos	1 (9.0)	1 (14.2)	2 (11.1)	1.000
Disnea	7 (63.6)	3 (42.8)	10 (55.5)	0.705
* Basado en una prueba de Chi cuadrada para igualdad de proporciones con corrección de Yates				
PCR. Reacción en Cadena de Polimerasa				

El perfil clínico del total de casos, así como el de los casos letales y no letales se resume en el Cuadro 1. Los tres síntomas mayormente reportados en todos los casos fueron: la fiebre en 17 casos (94.0%), presentándose en 100.0% de los casos no letales y 91.0% de los letales, seguido de cefalea en 14 casos (77.7%), siendo mayor en los casos no letales (85.7%) que los letales (72.7%) y el exantema se encontró en 13 casos (72.2%). Tanto la fiebre, cefalea y el exantema predominaron en los casos no letales, sin embargo no se encontró una diferencia significativa.

El signo de piel moteada sólo se presentó en los casos letales en 4 casos (36.3%), sin diferencia estadística ($p= 0.219$). Otros síntomas que se presentaron con frecuencia fueron mialgias, artralgias, náusea, vómito y disnea como se aprecia en el cuadro uno.

El perfil de laboratorio de los casos se resume en el Cuadro 2. Se encontró diferencia significativa en los niveles séricos de potasio, cloro y magnesio. El potasio fue más alto en los casos letales ($m= 4.8 \pm 0.5$ mEq) comparado con los no letales ($m= 3.3 \pm 0.2$ mEq) con valor de $p= 0.021$; el magnesio se encontró más alto en los casos letales ($m= 3.05 \pm 0.4$ mg) contra ($m= 1.83 \pm 0.1$ mg) en los no letales, con valor de $p= 0.02$; mientras que el cloro sérico fue menor en los casos letales ($m= 89 \pm 1.5$ mEq) respecto a los no letales ($m= 95.4 \pm 1.9$ mEq), con valor de $p= 0.038$. No se encontró diferencia en el sodio sérico, aunque hubo una tendencia a la hiponatremia en los grupos.

Los niveles de creatinina se encontraron elevados en la mayoría de los casos ($m= 2.7 \pm 0.4$ mg/dL), siendo menor en los casos no letales ($m= 1.5 \pm 0.5$ mg/dL) respecto a los letales ($m= 3.4 \pm 0.5$ mg/dL), con presencia de significancia estadística ($p= 0.028$).

Cuadro 3. Distribución de los Hallazgos de Laboratorio en Adultos con Fiebre Manchada de la Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.				
Variable	Media ±E.E.			p *
	Casos Letales (n=11)	Casos No Letales (n=7)	Total (n=18)	
Leucocitos 10 ³ /ul (ref. 4-10)	9.7 ± 1.3	8.5 ± 1.5	9.2 ± 0.9	0.318
Neutrófilos 10 ³ /ul (ref. 2-5)	8.9 ± 1.2	6.5 ± 1.2	8.0 ± 0.9	0.174
Hemoglobina mg/dL (ref. 11-15)	14.2 ± 0.7	12.7 ± 0.4	13.6 ± 0.4	0.092
Plaquetas 10 ³ /ul (ref. 139-450.0)	16.9 ± 3.3	29.5 ± 5.7	21.8 ± 3.2	0.086
Glucosa mg/dL (ref. 74-106)	170.0 ± 69.0	138.0 ± 27.0	159.2 ± 45.1	0.450
Urea mg/dL (ref. 16.6-48.5)	115.0 ± 14.0	61.0 ± 20.0	92.8 ± 13.5	0.063
Creatinina mg/dL (ref. 0.5-0.9)	3.4 ± 0.5	1.5 ± 0.5	2.7 ± 0.4	0.028**
Albumina mg/dL (ref. 3.5-5.2)	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	0.956
Bilirrubina total mg/dL (ref. 0.0-0.9)	5.0 ± 1.1	2.4 ± 0.4	3.9 ± 0.7	0.056
Bilirrubina directa mg/dL (ref. 0.0-0.3)	4.1 ± 1.0	2.1 ± 0.4	3.2 ± 0.6	0.352
Deshidrogenasa láctica U/L (ref. 240-480)	1724.0 ± 263.0	1255.0 ± 118.5	1530 ± 168	0.353
Sodio mEq (ref. 136-146)	130.5 ± 2.1	133.5 ± 2.0	131.7 ± 1.5	0.404
Potasio mEq (ref. 3.5-5.3)	4.8 ± 0.5	3.3 ± 0.2	4.2 ± 0.3	0.021**
Cloro mEq (ref. 98-105)	89 ± 1.5	95.4 ± 1.9	91.6 ± 1.4	0.038**
Magnesio mg (ref. 1.58-2.55)	3.05 ± 0.4	1.83 ± 0.1	2.4 ± 0.2	0.020**
Pao ₂ /Fio ₂ mm Hg [Índice de Kirby] (ref. mayor a 400)	150.5 ± 15.3	342.2 ± 37.3	224.2 ± 31,4	0.004**

* Basado en la prueba de Mann-Whitney
** Estadísticamente significativa al 95% de confianza
E.E. Error Estándar
PCR. Reacción en Cadena de Polimerasa

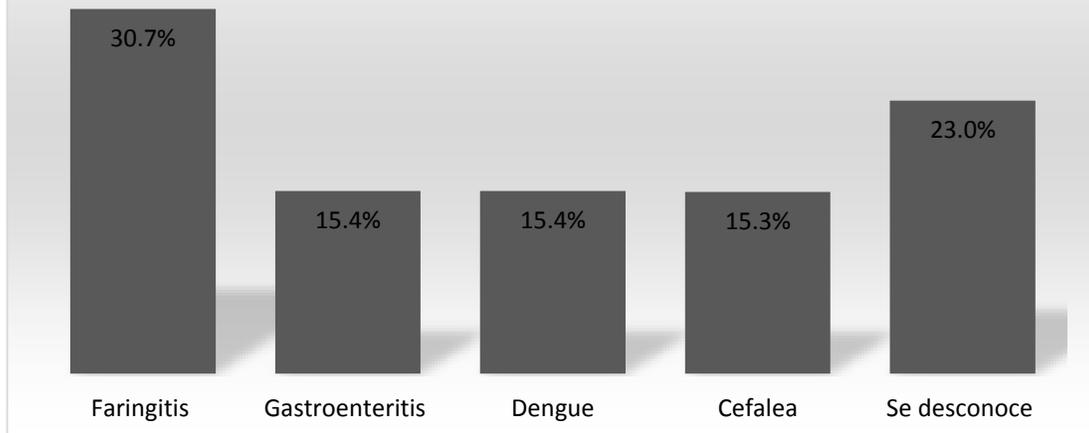
El índice de Kirby que representa el cociente de la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, fue más bajo en los casos letales (m= 150.5 ± 15.3 mmHg) en comparación a los no letales (m= 342.2 ± 37.3 mmHg) siendo estadísticamente significativo (p= 0.004).

Respecto a las características epidemiológicas, se encontró que del total de los casos, 83.3% tuvo contacto con perros, 44.4% estuvo expuesto a garrapatas y 28.5% antecedente de mordedura por garrapatas, tal como se puede observar en el Cuadro 4, aunque no se identificaron diferencias significativas.

Cuadro 4. Características Epidemiológicas en Adultos con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017				
Variable	N (%)			p^{1/*}
	Casos letales (n=11)	Casos no letales (n=7)	Total (n=18)	
Sexo (masculino)	9 (81.1)	6 (85.7)	15 (83.3)	1.000
Contacto con perros	9 (81.1)	6 (85.7)	15 (83.3)	1.000
Contacto con garrapatas	3 (27.2)	5 (71.4)	8 (44.4)	0.176
Mordedura de garrapatas	0 (0.0)	2 (28.5)	2 (28.5)	0.266
Atención médica previa	8 (72.7)	5 (71.4)	13 (72.2)	1.000
PCR específico <i>R. rickettsii</i>	7 (63.6)	6 (85.7)	12 (66.6)	0.631
Tratamiento con doxiciclina antes del 5to día	1 (9.0)	1 (14.2)	2 (11.1)	1.000
	Media (E.E)			
Edad	36.2 (3.2)	33.4 (3.9)	35.1 (2.4)	0.682
Número de días de evolución clínica al momento de la primera atención médica	2.5 (0.6)	3.6 (1.2)	2.8 (0.5)	0.426
Número de días de evolución clínica al momento de la hospitalización	5.3 (0.3)	5.0 (0.3)	5.2 (0.2)	0.453
Número de días de evolución clínica al inicio de tratamiento con doxiciclina	5.8 (0.3)	5.4 (0.2)	5.6 (0.2)	0.341
Número de días de estancia hospitalaria	1.6 (0.2)	18.7 (3.7)	8.2 (2.4)	0.0004**
<p>1 Basado en una prueba de Chi cuadrada para igualdad de proporciones con corrección de Yates * Basado en la prueba de Mann-Whitney. ** Estadísticamente significativa al 95% de confianza. E.E. Error Estándar PCR. Reacción en Cadena de Polimerasa</p>				

El sexo masculino representó 83.3% del total de los casos, con una media de edad de 35.1 ± 2.4 años, sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.68$). La mayoría de los pacientes (13 de 18) buscaron atención médica previa a la hospitalización, representando 72.2% de los casos, en ninguno se sospechó FMMR al momento de la primera atención médica, aunque si otros diagnósticos comunes como puede apreciarse en la Figura 1; además los casos letales recibieron atención médica más tempranamente (2.5 ± 0.6 días) que los no letales (3.6 ± 1.2 días) sin ser significativo ($p= 0.42$).

Figura1. Diagnóstico al Momento de la Primera Atención Médica en Adultos con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.



El 88.9% de los casos recibió tratamiento con doxiciclina después del quinto día de iniciado el cuadro clínico, con promedio de inicio con doxiciclina de 5.6 días, pero no se observó una diferencia significativa ($p= 0.341$) entre los grupos.

Se encontró diferencia significativa en los días de estancia hospitalaria ($p= 0.0004$), los casos letales con una media de 1.6 ± 0.2 días de hospitalización al momento de la defunción, por el contrario los casos no letales con media de 18.7 ± 3.7 días de hospitalización al momento del egreso.

En cuanto a las complicaciones desarrolladas por la enfermedad, se encontró que todos los casos de FMMR incluidos en nuestro estudio desarrollaron disfunción orgánica en al menos 2 órganos o sistemas de acuerdo a la evaluación secuencial de falla orgánica (escala de SOFA, anexo 4) tratándose de casos severos (Cuadro 5). En diez de los 11 casos letales (90.9%), tuvieron una escala de SOFA mayor a 10 y ningún sobreviviente superó esta puntuación, encontrando diferencia significativa ($p= 0.001$). La media en

puntos de la escala de SOFA en los casos letales fue de 14.4 en relación a 7.1 en los casos no letales, encontrando una diferencia significativa con un valor de $p= 0.002$.

Cuadro 5. Distribución Proporcional de Complicaciones Seleccionadas en Adultos con Fiebre Manchada de la Montañas Rocosas Confirmada por PCR en el Hospital General del Estado. 2015-2017.				
Variable	N (%)			p *
	Casos Letales (n=11)	Casos No Letales (n=7)	Total (n=18)	
Lesión renal aguda	10 (90.9)	3 (42.8)	13 (72.2)	0.047**
Requerimiento de intubación orotraqueal	11 (100)	4 (57.1)	15 (83.3)	0.042**
Choque séptico	9 (81.8)	2 (28.5)	11(61.1)	0.049**
≥ 10 puntos en escala de SOFA	10 (90.9)	0 (0.0)	10 (55.5)	0.0005**
Neumonía asociada a cuidados médicos	0 (0.0)	3 (42.8)	3 (16.6)	0.042**
*Basado en la prueba exacta de Fisher ** Estadísticamente significativa al 95% de confianza				

La LRA ocurrió en 10 de los 11 casos letales (90.9%) en relación a 3 de los 7 casos no letales (42.8%), con significancia estadística ($p= 0.047$). Lo que también se expresó en niveles más altos de creatinina en estos, como se comentó previamente. El choque séptico ocurrió con mayor frecuencia en los casos letales (81.8%), que en los no letales (28.5%), encontrando diferencia estadística ($p= 0.049$).

Por otra parte los 11 casos letales (100%) requirieron intubación orotraqueal en relación a 3 casos de los no letales (57.1%) con diferencia significativa ($p= 0.042$). Lo que era de esperarse, debido a que los casos letales cursaron con más deterioro respiratorio como se comentó con anterioridad. No obstante, la neumonía asociada a cuidados médicos fue más frecuente en los casos no letales, con diferencia estadística ($p= 0.042$).

DISCUSIÓN

El presente estudio documenta algunas diferencias en la expresión médica de la FMRR en adultos que fallecieron y los que sobrevivieron a sus manifestaciones. Tales diferencias fueron significativas en algunos biomarcadores de laboratorio clínico, pero no en el cuadro clínico, probablemente debido a que todos los casos estudiados fueron severos y la muestra fue pequeña. No obstante, estudios previos encontraron diferencias en la presentación clínica, entre otras cosas porque su población de estudio fue mayor y los casos ambulatorios y hospitalizados fueron incluidos, lo que permitió establecer diferencias (Regan et al., 2015, Álvarez et al. 2016).

No obstante que no se observaron diferencias en los síntomas y signos, el perfil clínico que se documentó es consistente con lo reportado en otros estudios, ya que la fiebre, cefalea y rash fueron los síntomas más frecuentes. El involucro de síntomas gastrointestinales se encontró en más de la mitad de los casos, mientras que síntomas generales como mialgias y artralgias estaban presentes en más del 70% de los casos (Thorner et al., 1998; Cunha, 2008; Decker 2012; Álvarez et al., 2016; Regan et al., 2015).

Un hallazgo muy importante fue el relativo a los biomarcadores séricos. En este sentido, observamos diferencias significativas en la distribución de electrolitos séricos, principalmente en el magnesio, potasio y el cloro. Se ha establecido que los niveles séricos de magnesio $>$ a 2.3 mg/dL son un predictor independiente de mortalidad en pacientes hospitalizados y en los críticamente enfermos. En nuestro estudio, los casos fatales tuvieron una media de 3.05 ± 0.4 mg/dL. Esto puede ser explicado por un lado, por una disminución de la tasa filtración glomerular lo que disminuye la excreción renal del magnesio (Haider et al., 2015), y por otro lado, pacientes con daño respiratorio pueden presentar niveles

superiores de este electrolito (Cheungpasitporn et al., 2015). Nuestro hallazgo es consistente porque la frecuencia de falla renal aguda y de disfunción respiratoria fue mayor en los casos letales.

Por otra parte, estudios previos han demostrado que niveles de cloro menores a 98 mEq/L, se asocian a hospitalización prolongada y mayor mortalidad en pacientes críticamente enfermos, aunque no se ha establecido propiamente como factor independiente de letalidad. De igual manera en nuestro estudio valores más bajos de cloro se encontraron en los casos letales con una media de 89 ± 1.5 mEq/L. El mecanismo por el que se produce en pacientes con enfermedad grave no está del todo claro y pudiera ocurrir como mecanismo de respuesta renal a la acidosis metabólica, al uso de bicarbonato y de diuréticos (Gatz y Elbers, 2012; Tani et al, 2012).

Aunque los niveles séricos de potasio se encontraron más altos en los casos letales con una media de 4.8 ± 0.5 , se consideran dentro de rangos normales, por lo que no se reportaron trastornos electrocardiográficos asociados a hiperkalemia, ni tampoco ameritaron manejo médico.

La severidad de los casos incluidos en este estudio refleja la naturaleza sistémica de esta enfermedad, ya que se demostró disfunción multiorgánica en todos los casos, la cual se documentó en el perfil de laboratorio.

Encontramos que la principal disfunción fue en la coagulación, la cual se documentó en los 18 casos (Cuadro 3), similar a lo reportado en niños Mexicanos (Martínez y Rascón, 2016). Encontrando así, una disminución en el número plaquetario con una media de $21.8 \pm 3.2 \times 10^3/\text{ul}$ en todos los casos, cifra menor a la reportada en un estudio

en población pediátrica Mexicana, donde se encontró un conteo plaquetario mayor ($m=33.5 \times 10^3/\text{ul}$), al igual que una serie de casos en niños Norteamericanos donde la media de las cifras plaquetaria fue también mayor ($m=128 \times 10^3/\text{ul}$) [Álvarez et al., 2016; Buckingham et al., 2007]. A pesar de la cifra plaquetaria baja sólo en dos pacientes se reportó sangrado leve a nivel genitourinario manifestado por hematuria, no fue posible establecer por criterios de laboratorio coagulación intravascular diseminada ya que no se solicitó fibrinógeno a estos pacientes.

La LRA es un factor de mal pronóstico, sea cual sea la patología de base y en FMMR no es la excepción y se ha establecido como factor de letalidad. En este estudio se encontró más frecuente en los casos letales (90.9%), lo que se reflejó también en niveles más altos de creatinina, concordando con lo que ya se ha documentado ampliamente en otros estudios en población pediátrica Mexicana (Álvarez et al., 2016; Velarde y Álvarez, 2016).

Un hallazgo de relevancia clínica es que como ya ha sido documentado, la vasculitis a nivel pulmonar en FMMR traduce enfermedad severa (Sacks, 1981). Mediante el índice de Kirby, a nivel pulmonar encontramos deterioro de la difusión de oxígeno, más evidente en los casos letales con una media de 150 ± 15.3 mmHg, lo que traduce según los criterios de Berlín una insuficiencia respiratoria moderada, aunque no logramos documentar los hallazgos radiológicos que estos criterios requieren para catalogarlos como tal, ni documentar la presencia de edema pulmonar no cardiogénico (Ranieri et al., 2012). Investigaciones posteriores que incluyan la valoración radiológica y el monitoreo sistemático de gases arteriales deben efectuarse en regiones endémicas similares a la del presente estudio.

Debido al gran deterioro a nivel respiratorio en los casos letales, implicó un mayor requerimiento de intubación orotraqueal y apoyo con ventilación mecánica en estos casos con diferencia significativa ($p= 0.042$). No obstante los casos no letales desarrollaron con mayor frecuencia neumonía asociada a cuidados médicos ($p= 0.042$), ya que para el desarrollo de este tipo de neumonía se requiere una hospitalización de al menos 48 horas y los casos letales fallecieron en un tiempo menor a este.

El choque séptico se ha establecido previamente como factor de letalidad en FMMR. Definimos choque séptico como el requerir la infusión de aminas para mantener una presión arterial media mayor a 65. Aunque todos los casos desarrollaron algún grado de disfunción orgánica, no todos requirieron apoyo con aminas, así entonces la mayoría de los pacientes que cursaron con choque séptico se encontraron en los casos letales como era de esperarse (Álvarez et al., 2016; Singer et al., 2016). Se ha sugerido el cuidadoso manejo de aminérgicos en pacientes con choque séptico debido a FMMR, ya que se ha establecido como factor independiente de resultados adversos (Buckingham, 2007).

La escala de SOFA es una herramienta ampliamente validada a nivel internacional y actualmente se utiliza para definir la presencia de disfunción orgánica en sepsis, de tal manera que un puntaje mayor a 2 traduce disfunción orgánica y una puntuación mayor a 11 puntos traduce el 90% de mortalidad (Ferreira et al., 2001; Singer et al., 2016). Al aplicar la escala a nuestros casos se encontró concordancia con lo reportado en estudios previos, ya que más de 90% de los casos letales obtuvieron un puntaje inicial mayor a 10, con una media de 14 puntos, mientras que el 100% de los sobrevivientes obtuvieron un puntaje inicial menor a 10, con una media de 7 puntos. Un estudio previo en 2016 de Rickettsiosis en UCI, encontró que una escala de SOFA mayor a 15 puntos predijo

el 90% de las muertes (Cervantes et al., 2016). Por lo tanto, es conveniente el uso de la escala SOFA en pacientes con sepsis por FMMR, con el fin de estratificar el riesgo de un resultado letal.

Encontramos una letalidad del 61%, similar a la que se documentó en la era pre antibiótica en EUA (Traeger et al., 2015). Estudios previos demuestran tasas de letalidad de 30% en niños y adultos internados en UCI (Álvarez et al., 2016; Cervantes et al. 2016). La letalidad es alta y la mayoría de los casos son hombres en edad productiva, por lo que debemos considerar a este grupo también como vulnerable. Hay que recordar que nuestro método confirmatorio fue PCR, el cual generalmente es positivo en suero en los casos graves, ya que se requiere niveles altos de rickettsemia para un resultado positivo (Santibáñez et al, 2013), lo que pudiera explicar el tipo de casos que fueron positivos.

Por otra parte la severidad y la letalidad encontradas en este estudio pueden ser explicadas, aunque no del todo, por un retraso en el tratamiento con doxiciclina. Sólo 11.1% recibió tratamiento antes del quinto día, a pesar de que 72% recibió en promedio, atención médica previa al tercer día de iniciado el cuadro clínico, esto refleja la falta de sospecha de FMMR en el primer contacto médico, lo que deriva en el retraso del tratamiento, a pesar de que hace décadas se ha reconocido que el tratamiento antibiótico antes del quinto día mejora las tasas de mortalidad (Regan et al., 2015; Kirkland et al., 1995; Holman et al., 2001; CDC, 2000). Aunque el retraso en el tratamiento es un factor importante, es de llamar la atención la severidad de estos casos, es probable que existan otros factores en nuestra población que aún no hemos determinado, por lo que es necesario que se realicen investigaciones futuras que evalúen el papel de aspectos nutricionales, inmunológicos, enzimáticos, en el riesgo de muerte por FMRR.

Es necesario modificar conductas médicas en nuestro medio, primeramente se requiere que los médicos conozcan la enfermedad, por lo que es importante que los médicos de primer nivel, así como los médicos de primer contacto en el servicio de urgencias reciban educación médica continua respecto a FMMR, debido a que es un padecimiento relativamente poco frecuente y suele confundir al médico con diagnósticos de carácter más benigno, lo que conlleva a un retraso con el tratamiento antibiótico (Biggs, 2016; CDC, 2000).

Debido a que son casos severos, generan altos costos tanto para las familias de los pacientes como para el servicio médico. Ya que la estancia en hospital en los casos no letales es prolongada y también requieren estancia en UCI, de tal manera que el promedio de estancia en días fue de 18, y el promedio de estancia en nuestro hospital es de 3 días (SSA, 2017), por otra parte los casos letales fueron en mayoría hombres en edad reproductiva lo que representa pérdida en la productividad por muerte prematura (Drexler et al., 2015).

Por último la confirmación de FMMR es difícil. Los casos abordados en este estudio se tiene evidencia objetiva que se trató de FMMR, se logró confirmar por PCR en un periodo de 18 meses a 18 casos, a diferencia de estudios previos en Arizona que en el transcurso de 10 años confirmaron sólo 15 casos por este método y otro estudio de igual manera en EUA solo se confirmaron 24 casos por este método en el transcurso de 5 años (Regan et al., 2015; Walker, 2016).

CONCLUSIÓN

La FMMR es una enfermedad que en nuestra población se comporta de una manera agresiva, ya que todos los casos fueron severos, debido a una disfunción multiorgánica. Por lo anterior no fue posible establecer diferencias en el cuadro clínico inicial. No obstante se encontraron diferencias en los hallazgos de laboratorio y en la evolución clínica hospitalaria.

La necesidad de una intubación temprana, la falla orgánica múltiple con un SOFA mayor a 10 puntos, la lesión renal aguda, el choque séptico y las alteraciones de laboratorio; particularmente en los niveles de cloro, magnesio y potasio, así como en el Índice de Kirby son marcadores de mal pronóstico, lo cual fue consistente en nuestro estudio.

Por último, es importante continuar con el estudio, incluso puede realizarse de manera prospectiva, con el fin de caracterizar aún mejor el perfil clínico y poder establecer factores de letalidad en adultos con FMMR. Y más importante aún, intentar encontrar posibles causas que condicionan la severidad de FMMR en nuestro medio.

RECOMENDACIONES

1. Todo paciente adulto en nuestro medio que curse con fiebre, mialgias artralgiyas y cefalea intensa asociada a síntomas gastrointestinales como (nausea, vómito y dolor abdominal) sin foco infeccioso evidente y tenga exposición con perros, se debe tener la sospecha de FMMR
2. Ante los hallazgos de trombocitopenia, hipermagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, elevación de niveles creatinina y alteración en el perfil hepático se debe tener una alta sospecha de FMMR, y ofrecer tratamiento inmediato
3. Se deben realizar gases arteriales a todo paciente con FMMR, de acuerdo al juicio medico se deberá realizar una intubación electiva, debido a que en todos los casos se realiza intubación de urgencia en nuestro hospital
4. Todo paciente con FMMR se debe aplicar la escala SOFA, un puntaje mayor a 10 puntos requiere vigilancia inmediata en UCI

LITERATURA CITADA

- Álvarez G. (2010, Enero). La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada. *Salud pública México*, 52: 1-2.
- Álvarez G., Murillo C., Candia M. & Moro M. (2015, Febrero). Clinical Profile and Predictors of Fatal Rocky Mountain Spotted Fever en Children from Sonora, México *Pediatr Infect Dis J*, 34: 125-130.
- Álvarez G., Candia M., Delgado J., Acuña N., Vargas A. & Licona J. (2016, Junio), Rocky Mountain spotted fever in Mexican children: Clinical and mortality factors. *Salud Publica de Mexico*, 58(3): 385-92.
- Álvarez G., González J., Hernández N., Lash R., Behravesch C. & Paddock C. (2017). Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future. *Lancet Infect Dis*.
- Arguello A., Hun L., Rivera P., & Taylor L. (2012). Case Report: A Fatal Urban Case of Rocky Mountain Spotted Fever Presenting an Eschar in San José, Costa Rica. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 87 (2): 345-348.
- Akgoz A., Mukundan S. & Lee T. (2012). Imaging of Rickettsial, Spirochetal, and Parasitic Infections. *Neuroimag Clin N Am*, 22: 633–657.
- Barba J. (2009, Julio). Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Rev Mex Patol Clin*, 56 (3): 193-200.
- Biggs H., Behravesch C., Bradley K., Dahlgren F, Drexler N., Dumler J. & Traeger M. (2016). Diagnosis and management of tickborne Rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*

- Blanco J., Jado I., Marín M., Sanfeliu I., Portillo A., Anda P., Pons I. & Oteo J. (2008). Diagnóstico microbiológico de las infecciones por patógenos bacterianos emergentes: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Tropheryma whipplei*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26(9): 573-80.
- Buckingham S., Marshall G., Schutze G., Woods C., Jackson M, Patterson L. & Jacobs R. (2007) Clinical and Laboratory Features, Hospital Course, and Outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in Children. *J Pediatr*, 150: 180-204.
- Cervantes M., Sánchez J. & Pacheco N. (2016). Prevalencia de rickettsiosis en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre 01 de enero 2014 al 31 de diciembre del 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2000). Consequences of delayed diagnosis of Rocky Mountain spotted fever in children. West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000: 49:885.
- Chapman A., Bakken J., Folk S., Paddock C., Bloch K., Krusell A., Sexton D., Buckingham S., Marshall G., Storch G., Dasch G., McQuiston J., Swerdolow D., Dumler S., Nicholson W., Walker D., Ereemeeva M. & Ohi C. (2006). Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep*, 31: 1-27.
- Chen L. & Sexton D. (2008). What's New in Rocky Mountain Spotted Fever? *Infect Dis Clin N Am*, 22: 415-432.
- Cheungpasitporn W., Thongprayoon C. and Qian Q. (2015). Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1001-1010.

- Cunha B. (2008). Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis*, 8(3): 143-4.
- Dahlgren F., Holman R., Paddock C., Callinan L., McQuiston J. (2012). Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999–2007. *Am J Trop Med Hyg* . 86(4): 713-9.
- Dantas F. (2007). Rocky Mountain Spotted Fever. *Lancet Infect Dis*, 7: 724–32.
- Decker F. (2012). Tick-Borne Illnesses: An Overview. *Dis Mon*, 58: 327-329.
- Decker F. (2012). When to Suspect Tick-Borne Illness. *Dis Mon*, 58: 330-334.
- Demma L., Traeger M., Nicholson W., Paddock C., Blau D., Eremeeva M., Dasch G., Levin M., Singleton J., Zaki S., Cheek J., Swerdlow D., and McQuiston J. (2005, Agosto) Rocky Mountain spotted fever from an Unexpected Tick Vector in Arizona. *N Engl J Med*, 353: 587-94.
- Drexler N., Traeger M., McQuiston J., Williams V., Hamilton C., Regan J. (2015). Medical and Indirect Costs Associated with a Rocky Mountain Spotted Fever Epidemic in Arizona, 2002–2011. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 93(3); 549–551.
- DuPont H., Hornick R., Weiss C., Snyder M. & Woodward T. (1970). Evaluation of chloramphenicol acid succinate therapy of induced typhoid fever and rocky mountain spotted fever. *N Engl J Med*, 282: 53-7.
- Dumler J. & Walker D. (2005) Rocky Mountain Spotted Fever Changing Ecology and Persisting Virulence. *N engl j med*, 353; 6.
- Fang R., Blanton L. & Walker D. (2017). Rickettsiae as Emerging infectious Agents. *Clin Lab Med*, 37: 383–400.

- Ferreira F., Bota D., Bross A., Mélot C., and Vincent J. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286(14):1754-8.
- Folkema A., Holman R., McQuiston J. Cheek J. (2012) Trends in Clinical Diagnoses of Rocky Mountain Spotted Fever among American Indians, 2001–2008. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 86(1): 152–158.
- Gatz, R., & Elbers, P. (2012). Hypochloraemia and Worse Clinical Outcome in Critically Ill Patients. *The Scientific World Journal*, 2012, 234628.
- Gauer R. (2012). Thrombocytopenia. *Am Fam Physician*, 85(6): 612-622.
- Gong W., Wang P., Xiong X., Jiao J., Yang X. & Wen B. (2015). Enhanced protection against *Rickettsia rickettsii* infection in C3H/HeN mice by immunization with a combination of a recombinant adhesin rAdr2 and a protein fragment rOmpB-4 derived from outer membrane protein B. *Vaccine.*, 33(8): 985-92.
- Gong W., Xiong X., Qi Y., Jiao J., Duan C. & Wen B. (2014). Surface protein Adr2 of *Rickettsia rickettsii* induced protective immunity against Rocky Mountain spotted fever in C3H/HeN mice. *Vaccine*, 32: 2027–2033.
- Haider D., Lindner G., Ahmad S., Sauter T, Wolzt M., Benedikt A., Fiedler G., Exadaktylos A., and Fuhrmann V. (2015). Hypermagnesemia is a strong independent risk factor for mortality in critically ill patients: Results from a cross-sectional study. *European Journal of Internal Medicine* 26: 504–507.
- Hidalgo M., Álvaro A., Martínez F. & Valbuena G. (2013). Tick-borne rickettsioses in the Americas: clinical and epidemiological advances, and diagnostic challenges. *Biomédica*, vol. 33: 161-178.

- Hidalgo M., Miranda J., Heredia D., Zambrano P., Vesga J., Lizarazo D., Mattar S., & Valbuena G. (2011, Febrero). Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 106(1): 117-118.
- Holman R., McQuiston J., Haberling D. & Cheek J. (2009). Increasing Incidence of Rocky Mountain Spotted Fever among the American Indian Population in the United States.. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 80(4): 601–605.
- Holman R., Paddock C., Curns A., Krebs J., MacQuiston J. & Childs J. (2001). Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis*, 184: 1437-47.
- Huntington M., Allison J. & Nair D. (2016). Emerging Vector-Borne Diseases. *American Family Physician*. 94 (7): 551-557.
- Jones J., López B., Adams L., Navarro F., Sánchez A., Hernández N., Plante L., Hemme R., Casal M., Hunsperger E., Muñoz J., Acevedo V., Ernst K., Hayden B., Waterman S., Gomez D., Sharp T. & Komatsu K.(2016). Binational Dengue Outbreak Along the United States-Mexico Border Yuma County, Arizona, and Sonora, Mexico, 2014. *CDC*, 65(19): 495–499.
- Kaplowitz L. & Robertson G. (1983). Hyponatremia in Rocky Mountain spotted fever: role of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med*. 98(3): 334-5.
- Kato C., Chung I., Robinson., Austin A., Dasch G. & Massung F. (2013) Assesment of Real-Time PCR Assay for Detection of Rickettsia spp and Rickettsia rickettsia in Banked Clinical Samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 51: 314–317.
- Kirkland K., Wilkinson W. & Sexton D. (1995). Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis*, 20: 1118.

- Krishna N. & Cunnion K. (2012). Role of Molecular Diagnostics in the Management of Infectious Disease Emergencies. *Med Clin N Am*, 96: 1067–1078.
- Lacz N., Schwartz R. & R Kapila. (2006). Rocky Mountain spotted fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 20(4): 411-7.
- Liamis G., Milionis H. & Elisaf M. (2011). Hyponatremia in patients with infectious diseases. *Journal of Infection*, 63: 327-335.
- McQuiston J., Wiedeman C., Singleton J., Carpenter L., McElroy K., Mosites E., Chung I., Kato C., Morris K., Moncayo A., Porter S. & Dunn J. (2014). Inadequacy of IgM Antibody Tests for Diagnosis of Rocky Mountain Spotted Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 91(4): 767-770.
- Martínez M., Rascón A. (2016). Complicaciones y causas de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las montañas rocosas. *Gac Med Mex*, 152: 789-95.
- Martinez J., Seveau S., Veiga, Shigemi E., & Cossart P. (2005). Ku70, a Component of DNA-Dependent Protein Kinase, Is a Mammalian Receptor for *Rickettsia conorii*. *Cell*, 123: 1013–1023.
- Masters E., Olson G., Weiner S. & Paddock C. (2003) Rocky Mountain Spotted Fever: A Clinician's Dilemma. *Arch Intern Med*, 163(7): 769-774.
- Molina A., Cerroni L., Kutzner H. & Requena L. (2015). Immunohistochemistry in the Diagnosis of Cutaneous Bacterial Infections. *Am J Dermatopathol*, 37: 179–196.
- Mosites E., Carpenter L., McElroy K., Lancaster M., Ngo T., McQuiston J., Wiedeman C. & Dunn J. (2013). Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Rocky Mountain Spotted Fever among Healthcare Providers, Tennessee, 2009. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 88(1): 162–166.

- Oteo J., Nava S., Sousa R., Mattar S., Venzal J., Abarca K., Labruna M. & Zavala J. (2014). Guías Latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Rev Chilena Infectol*, 31 (1): 54-65.
- Paddock C., Fernandez S., Echenique G., Sumner J., Reeves W., Zaki S. & Remondegui C. (2008). Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 78 (4): 687-692.
- Paddock C., Greer P., Ferebee T., Singleton J., McKechnie J., Treadwell T., Krebs J., Clarke M., Holman R., Olson J., Childs J. & Zaki S. (1999). Hidden Mortality Attributable to Rocky Mountain Spotted Fever: Immunohistochemical Detection of Fatal, Serologically Unconfirmed Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 179: 1469–78.
- Paddock C., Denison A., Lash R., Liu L., Bollweg B., Dahlgren F., Kanamura C., Angerami R., Santos F., Martines R. & Karpathy S. (2014). Phylogeography of *Rickettsia rickettsii* Genotypes Associated with Fatal Rocky Mountain Spotted Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 91(3): 589–597
- Parola P., Paddock C., Socolovschi C., Labruna M., Mediannikov O., Kernif T., Yazid M., Stenos J., Bitam I., Fournier P. & Raoult D. (2013, Octubre). Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. *Clin Microbiol Rev*, 26(4): 657–702.
- Portillo A., Sousa R., Santibañez S., Duarte A., Edouard S., Fonseca I., Marques C., Novakova M, Palomar A., Santos M., Silaghi C., Tomassone L., Zúquete S. & Oteo J. (2017). Guidelines for the Detection of *Rickettsia* spp. *vector-borne and zoonotic diseases*, 17 (1).

- Pujalte G. & Chua J. (2013). Tick-borne Infections in the United States. *Care Clin Office Pract*, 40: 619–635.
- Putli P. (2015) Laboratory diagnosis of rickettsial infections. *Pediatric infectious disease*, 7: 85–87.
- Ranieri V., Rubenfeld G., Thompson B., Ferguson N., Caldwell E., Camporota L. and Slutsky A. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 307(23):2526-33.
- Rathi N., Maheshwari M. & Khandelwal R. (2015) Neurological manifestations of Rickettsial infections in children. *Pediatric infectious disease*, 7: 64–66.
- Regan J., Traeger M., Humpherys D., Mahoney D., Martinez M., Emerson G, Tack D., Geissler A., Yasmin S., Lawson R., Williams V., Hamilton C., Levy C., Komatsu K., Yost D. & McQuiston J. (2015). Risk Factors for Fatal Outcome From Rocky Mountain Spotted Fever in a Highly Endemic Area—Arizona, 2002–2011. *Clinical Infectious Diseases*, 60(11): 1659–66.
- Sacks H., Lyons R. & Lahiri B. (1981). Adult respiratory distress syndrome in Rocky Mountain spotted fever. *Am. Rev. Respir. Dis*, 123 (5); 547-9.
- Santibáñez S., Portillo A., Santibáñez P., Palomar A. & Oteo J. (2013) Usefulness of rickettsial PCR assay for the molecular diagnosis of human rickettsioses. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 31(5): 283-288.
- Secretaria de Salud. México. (2013). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en población pediátrica y adulta, en el primer y segundo nivel de atención.

- Secretaria de Salud. México. (2015). Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de la rickettsiosis por laboratorio. Instituto De diagnóstico y Referencia Epidemiológico “Dr. Manuel Martínez”.
- Secretaria de Salud. México. (2016). Guía práctica clínica. Clasificación, diagnóstico y tratamiento integral del dengue. Resumen de evidencias y recomendaciones.
- Secretaría de Salud. México. (2009).Guía práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis A. Resumen de evidencias y recomendaciones.
- Secretaria de Salud. (2017). Boletín Interno Del Hospital General Del Estado. “Ernesto Ramos Bours”. *SEGUNDA ÉPOCA. Año 7. Número 5.*
- Sacks H., Lyons R. & Lahiri B. (1981). *Adult respiratory distress syndrome in Rocky Mountain spotted fever.* - Am. Rev. Respir. Dis.123 (5); 547-9
- Singer M., Deutschman C., Seymour., Shankar-Hari M., Annane D. Bauer M., Bellomo R, Bernard G., Chiche j.Coopersmith C., Hotchkiss R., Levy M., Marshall J., Martin G., Opal M., Rubenfeld G., Poll T., Vincent J. and Angus D. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8):801-810
- Straily A., Drexler N., Cruz D., Paddock C., Álvarez G. (2016). Notes from the Field: Community-Based Prevention of Rocky Mountain Spotted Fever -Sonora, Mexico, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 65(46): 1302-1303
- Sun R., Huisman T., Yeshokumar A. & Johnston M. (2015). Ongoing Cerebral Vasculitis During Treatment of Rocky Mountain Spotted Fever. *Pediatric Neurology*, 53: 434-438.

- Tani M., Morimatsu H., Takatsu F. and Morita K. (2012). The Incidence and Prognostic Value of Hypochloremia in Critically Ill Patients. *ScientificWorldJournal*, 2012: 474185.
- Tamay L., Ibarra C. & Velasquillo C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Medigraphic* 2(2). 70-78.
- Thorner A., Walker D. & Petri W. (1998, December). Rocky Mountain Spotted Fever. *Clinical Infectious Diseases*, 27: 1353–60.
- Traeger M., Regan J., Humpherys D., Mahoney D., Martinez M., Emerson G., Tack D., Geissler A., Yasmin S., Lawson R., Hamilton C., Williams V., Levy C., Komatsu K., McQuiston J. & Yost D. (2015). Rocky Mountain Spotted Fever Characterization and Comparison to Similar Illnesses in Highly Endemic Area-Arizona, 2002-2011. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(11): 1650-1658.
- Tull R., Ahn C., Daniel A., Yosipovitch G. & Lindsay C. (2017) Strowd. Retrospective Study of Rocky Mountain Spotted Fever in Children. *Pediatric Dermatology* ,34 (2): 119–123.
- Velarde M. & Álvarez G. (2016). Falla renal aguda y su impacto en la mortalidad de niños y adolescentes con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*.
- Varghese G. (2016). Challenges and opportunities in the diagnosis and management of rickettsial infections in Southeast Asia. 17th International Congress on Infectious Diseases. *International Journal of Infectious Diseases* 45: 1–477.
- Walker D. (2004). Ricketts Creates Rickettsiology, the Study of Vector-Borne Obligately Intracellular Bacteria. *The Journal of Infectious Diseases*, 189: 938–55.

- Walker D., Paddock C., Dumler J. (2008). Emerging and Re-emerging Tick-Transmitted Rickettsial and Ehrlichial Infections. *Med Clin N Am*, 92: 1345–1361.
- Walker D. & Ismail N. (2008). Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. *Nature reviews microbiology*, Volume 6.
- Walker D. (1989). Rocky Mountain Spotted Fever: a Disease in Need of Microbiological Concern. *Clinical microbiology reviews*, 2 (3): 227-240.
- Walker D. (2006). Targeting Rickettsia. *N Engl J Med*, 354: 1418-1420.
- Walker D. (2007). Rickettsiae and Rickettsial Infections: The Current State of Knowledge. *Clinical Infectious Diseases*, 45: 39–44.
- Walker D., Crawford C. & Cain B. (1980). Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: The basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol*, 11(3): 263-72.
- Walker D. (2016, Enero). Changing Dynamics of Human–Rickettsial Interactions. *Am J Trop Med Hyg*, 94(1): 3–4.
- Woods C. (2012). Rocky Mountain Spotted Fever. *Pediatr Clin N Am*, 60: 455-470.
- Zipser J., Krebs J., Mandel E. & McQuiston J. (2009). Spatial Clustering by Disease Severity among Reported Rocky Mountain Spotted Fever Cases in the United States, 2001–2005. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 80(1): 72–77.
- Zúñiga I. & Caro J. (2013). Panorama epidemiológico de la leptospirosis, Estados Unidos Mexicanos 2000-2010. *Enf Inf Microbiol*, 33(2): 71-76.

ANEXOS

Anexo 1. Estudio Epidemiológico de Caso de Enfermedad Transmitida por Vector.



SISTEMA NACIONAL DE SALUD
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASO DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTOR

SOLICITUD DE: DENGUE CHIKUNGUNYA ZIKA RICKETTSIOSIS PALUDISMO OTROS

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE.

No. de afiliación o expediente: _____ Unidad de adscripción: _____ Folio Plataforma: _____

Nombre: _____ Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) RFC: _____ CURP: _____

DATOS DEL NACIMIENTO

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Estado de nacimiento: _____ Municipio de nacimiento: _____

Sexo: _____ Edad: Años: _____ Meses: _____ Días: _____

RESIDENCIA ACTUAL

Estado: _____ Jurisdicción: _____ Municipio: _____ Localidad: _____

Calle y #: _____ Colonia: _____ Teléfono: _____

Entre calle: _____ y calle: _____ C.P.: _____

LUGAR LABORAL

Calle y #: _____ Colonia: _____ Estado: _____

Municipio: _____ Localidad: _____ Teléfono: _____

¿Habla lengua indígena? SI / NO / IGN ¿Cuál? _____ ¿Es indígena? SI / NO / IGN

II. DATOS DE LA UNIDAD NOTIFICANTE

Nombre de la Unidad: _____ Estado: _____ CLUES de la Unidad: _____

Institución: _____ Jurisdicción: _____ Municipio: _____ Localidad: _____ Delegación: _____

FECHA DE SOLICITUD DE ATENCIÓN: ____/____/____ FECHA DE NOTIFICACIÓN A LA J.S.: ____/____/____ FECHA DE 1ER CONTACTO CON LOS SERVICIOS DE SALUD COMO CASO PROBABLE DE DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA O GRAVE: ____/____/____

FECHA DE INICIO DE ESTUDIO: ____/____/____ FECHA DE NOTIFICACIÓN A LA DGE: ____/____/____

FECHA DE NOTIFICACIÓN AL EDO: ____/____/____ FECHA DE TERMINACIÓN DEL ESTUDIO: ____/____/____

DIAGNÓSTICO PROBABLE: _____ DIAGNÓSTICO FINAL: _____

III. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

HA SALIDO DE SU LUGAR DE RESIDENCIA EN LAS ÚLTIMAS TRES SEMANAS: _____ SI / NO / IGN *En caso de respuesta afirmativa, especifique a dónde:*

País: _____ Estado/Provincia: _____ Jurisdicción: _____ Ciudad/Municipio: _____

País: _____ Estado/Provincia: _____ Jurisdicción: _____ Ciudad/Municipio: _____

País: _____ Estado/Provincia: _____ Jurisdicción: _____ Ciudad/Municipio: _____

PROCEDENCIA: (1. DE LA JURISDICCION, 2. DE OTRA JURISDICCION DENTRO DEL ESTADO, 3. DE OTRO ESTADO (FORANEO), 4. DE OTRO PAIS (IMPORTADO))

CONTACTO CON ANIMALES: MOSCO CHINCHE GARRAPATA OTRO _____

EXISTEN ENFERMOS SIMILARES EN LA LOCALIDAD: SI / NO HA RECIBIDO TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS: SI / NO

ANTECEDENTES DE MUERTES INUSUALES DE ANIMALES: SI / NO EQUINO AVE OTRO _____

ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN ¿Fue vacunado? SI / NO Dosis: ____ (1,2,3) Esquema completo SI / NO

¿Tiene acceso a agua potable permanente? SI / NO ¿Tiene cobertura de eliminación de basura? (al menos una vez por semana) SI / NO

IV. CUADRO CLÍNICO (Si = 1, No = 2, Ignorados = 9)

<p>Fecha de inicio de signos y síntomas: ____/____/____</p> <p>Fecha de inicio de la fiebre: ____/____/____</p> <p>Temperatura: _____</p> <p>Cefalea <input type="checkbox"/> Fecha inicio de signos de alarma: ____/____/____</p> <p>Mialgias <input type="checkbox"/> Vomito Persistente <input type="checkbox"/></p> <p>Artralgias leves o moderadas <input type="checkbox"/> Dolor abdom. intenso y continuo <input type="checkbox"/></p> <p>Poliartralgias severas <input type="checkbox"/> Acumulación de líquidos <input type="checkbox"/></p> <p>Artritis <input type="checkbox"/> Sangrado de mucosas <input type="checkbox"/></p> <p>Dolor retroocular <input type="checkbox"/> Letargo <input type="checkbox"/></p> <p>Exantema <input type="checkbox"/> Irritabilidad <input type="checkbox"/></p> <p>Náuseas <input type="checkbox"/> Hipotensión postural <input type="checkbox"/></p> <p>Vómito <input type="checkbox"/> Hepatomegalia >2cm <input type="checkbox"/></p> <p>Petequias <input type="checkbox"/> Aumento hematocrito <input type="checkbox"/></p> <p>Torniquete positivo <input type="checkbox"/></p> <p>Otros: _____ Compromiso grave de otros órganos: _____</p>	<p>Fecha de inicio de signos dengue grave: ____/____/____</p> <p>Escape importante de plasma con pulso debil o indetectable <input type="checkbox"/></p> <p>Taquicardia <input type="checkbox"/></p> <p>Extremidades frías <input type="checkbox"/></p> <p>Llenado capilar >3seg <input type="checkbox"/></p> <p>Presión diferencial convergente ≤ 20mmHg <input type="checkbox"/></p> <p>Hipotension arterial en fase tardía <input type="checkbox"/></p> <p>Insuficiencia respiratoria <input type="checkbox"/></p> <p>Hematemesis <input type="checkbox"/></p> <p>Molena <input type="checkbox"/></p> <p>Metrorragia voluminosa <input type="checkbox"/></p> <p>Sangrado del SNC <input type="checkbox"/></p> <p>AST o ALT ≥ 1000 UI <input type="checkbox"/></p> <p>Alteraciones de la conciencia <input type="checkbox"/></p> <p>Miocarditis <input type="checkbox"/></p>	<p>Dolor de espalda <input type="checkbox"/></p> <p>Prurito <input type="checkbox"/></p> <p>Diaforesis <input type="checkbox"/></p> <p>Escalofríos <input type="checkbox"/></p> <p>Fotofobia <input type="checkbox"/></p> <p>Dolor abdominal <input type="checkbox"/></p> <p>Lipotimia <input type="checkbox"/></p> <p>Diarrea <input type="checkbox"/></p> <p>Conjuntivitis <input type="checkbox"/></p> <p>Congestión nasal <input type="checkbox"/></p> <p>Tos <input type="checkbox"/></p> <p>Faringitis <input type="checkbox"/></p> <p>Esplenomegalia <input type="checkbox"/></p> <p>Alteraciones del gusto <input type="checkbox"/></p> <p>Adenomegalias <input type="checkbox"/></p> <p>Induración <input type="checkbox"/></p> <p>Inflamación de párpado <input type="checkbox"/></p> <p>Disnea <input type="checkbox"/></p> <p>Alteraciones cardíacas <input type="checkbox"/></p> <p>Nódulos <input type="checkbox"/></p>
<p>Úlceras <input type="checkbox"/></p> <p>Lesión de membr mucosas <input type="checkbox"/></p> <p>Ictericia <input type="checkbox"/></p> <p>Rigidez de nuca <input type="checkbox"/></p> <p>Estupor <input type="checkbox"/></p> <p>Desorientación <input type="checkbox"/></p> <p>Tembor <input type="checkbox"/></p> <p>Convulsiones <input type="checkbox"/></p> <p>Debilidad muscular <input type="checkbox"/></p> <p>Parálisis <input type="checkbox"/></p> <p>Otitis <input type="checkbox"/></p> <p>Choque <input type="checkbox"/></p> <p>Equimosis <input type="checkbox"/></p> <p>Hematomas <input type="checkbox"/></p> <p>Ascitis <input type="checkbox"/></p> <p>Derrame pleural <input type="checkbox"/></p> <p>Edema <input type="checkbox"/></p> <p>Piel moteada <input type="checkbox"/></p> <p>Gingivorragia <input type="checkbox"/></p> <p>Epistaxis <input type="checkbox"/></p>		

FUE HOSPITALIZADO: SI / NO Fecha de Ingreso: ____/____/____ MANEJO AMBULATORIO: SI / NO

Nombre de la Unidad: _____ CLUES de la Unidad: _____

Diagnóstico hospitalario: _____ Servicio de atención: _____ (1: Urgencias, 2: Med. Interna, 3: Pediatría, 4: Terapia Intensiva, 5: UCI, 6: GN OBS, 7: Otros)

COMORBILIDAD Y/O OTRAS CONDICIONES:

Trast. hemorrágicos Diabetes Hipertensión Enf. ulcero péptica Enf. Renal Inmunosupresión Cirrosis hepática

Embarazo Semanas de gestación: _____ Fecha última regla: ____/____/____ Otros, Especifique: _____

Anexo 2. Ensayos para PCR en tiempo real y PCR convencional.

PCR*	Gen	Iniciadores	Secuencia de Iniciadores y Sondas (5'- 3')
convencional			
<i>Rickettsia sp.</i>	<i>gltA</i>	<i>CS-F</i>	<i>GCA AGT ATC GGT GAG GAT GTA AT</i>
		<i>CS-R</i>	<i>GCT TCC TTA AAA TTC AAT AAA TCA GGA T</i>
<i>R. rickettsii</i>	<i>A1G_04230</i>	<i>RRi6-F</i>	<i>AAA TCA ACG GAA GAG CAA AAC</i>
		<i>RRi6-R</i>	<i>CCC TCC ACT ACC TGC ATC AT</i>
PCR-RT **	Gen	Iniciadores	Secuencia de Iniciadores y Sonda (5'- 3')
<i>Rickettsia sp.</i>	<i>gltA</i>	<i>CS-F</i>	<i>TCG CAA ATG TTC ACG GTA CTT T</i>
		<i>CS-R</i>	<i>TCG TGC ATT TCT TTC CAT TGT G</i>
		<i>CS-P</i>	<i>5-6-FAM-TGC AAT AGC AAG AAC CGT AGG CTG GAT G-BHQ-1-3</i>

* Kato C., Chung I., Robinson., Austin A., Dasch G. & Massung F. (2013) Assesment of Real-Time PCR Assay for Detection of *Rickettsia* spp and *Rickettsia rickettsia* in Banked Clinical Samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 51: 314–317.

** Secretaria de Salud. México. (2015). Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de la rickettsiosis por laboratorio. Instituto De diagnóstico y Referencia Epidemiológico “Dr. Manuel Martínez”.

Anexo 3. Protocolo PCR tiempo real.

Protocolo PCR-TR. *Rickettsia* sp. *

*Adicionar 40 µL de proteinasa K a un tubo de 1.5 mL, posteriormente adicionar los 400 µL de muestra; paquete blanco o sangre de la superficie.

*Agregar 400 µL de Buffer AL y agitar en un Vortex.

*Incubar 15 min a 56 °C 4.

*Adicionar 400 µL de etanol y agitar en un vórtex hasta homogenizar Transferir la mezcla a una columna y centrifugar a 14000 rpm por 1 min. Descartar el filtrado y transferir la columna a otro tubo colector; repetir este pasó 2 veces.

*Adicionar 500 µL de buffer AW1 y centrifugar a 8000 rpm por 1 min, descartar el filtrado y cambiar de tubo colector.

*Adicionar 500 µL de buffer AW2 y centrifugar a 14000 rpm por 3 min, descartar el filtrado y cambiar de tubo colector Centrifugar nuevamente a 14000 rpm por 1 min.

*Transferir la columna a un tubo de 1.5 mL y adicionar 35 µL de buffer AE e incubar por 5 min a temperatura ambiente, posteriormente centrifugar a 8000 rpm por 1 min.

*Adicionar nuevamente 35 µL de buffer AE y centrifugar a 8000 rpm por 1 min.

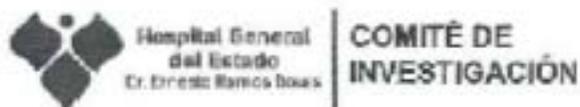
*Conservar el DNA eluído a 4 °C o -20 °C hasta su uso.

*Secretaria de Salud. México. (2015). Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de la rickettsiosis por laboratorio. Instituto De diagnóstico y Referencia Epidemiológico “Dr. Manuel Martínez”.

Anexo 4. Escala de SOFA.

Anexo 2. Evaluación Secuencial de Falla Orgánica (SOFA) Escala.					
Sistema	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio					
Pao2/Fio2 mm Hg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con soporte respiratorio	< 100 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas x 10 ³ /uL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático					
Bilirrubina mg/dL	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	> 12
Cardiovascular					
	TAM ≥ 70 mm Hg	TAM < 70 mm Hg	Dopamina < 5 o dobutamina (cualquier dosis) ^a	Dopamina 5.1-15.0 o norepinefrina ≤ 0.1 ^a	Dopamina > 15 o norepinefrina > 0.1 ^a
Sistema Nervioso Central					
Escala de Coma de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal					
Creatinina mg / dL	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.4 - 4.9	> 5
Gasto urinario ml/día				< 500	< 200
Abreviaciones. Fio2: Fracción inspirada de oxígeno. TAM: Tensión arterial media				b. Dosis en mcg/kg/min por al menos una hora	
Pao2: Presión Parcial de oxígeno					

Anexo 5. Dictamen de aprobación por el comité de investigación.



555-HGE-DEI-CI-2017.26

Hermosillo, Sonora a 28 de junio de 2017

Asunto: Dictamen de Protocolo

José Gabriel Salvador Higuera
Médico Residente de Medicina Interna.-

Por medio de la presente en relación a su protocolo de investigación con registro 2017.26, titulado: **"Diferencias clínicas y laboratoriales de casos fatales y no fatales de fiebre maculosa de las montañas rocosas confirmada por PCR, en pacientes adultos atendidos en el Hospital General del Estado de Sonora"**. Se le comunica que el Comité de Investigación llegó al siguiente Dictamen: Aprobado.

Sin otro particular por el momento, reciba saludos cordiales.

Atentamente

Dr. Juan Pablo Contreras Félix
Presidente del Comité de Investigación
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación



C. c. p. Archivo del Comité de Investigación

JPCF/prg

HGE-CI

Bvd. Luis Encinas Johnson 5007 Colonia San Benito
Tel. (662) 259 2534 C.P. 83190, Hermosillo, Sonora
investigacion.hge@gmail.com