



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Caracterización clínica de la Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en un Hospital pediátrico en el Estado de Sonora, México, en el periodo de 2016-2018**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA.**

**PRESENTA:**

**DR. FRANCISCO BURRUEL ARVIZU**

HERMOSILLO, SONORA, JULIO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



**Caracterización clínica de la Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en un Hospital pediátrico en el Estado de Sonora, México, en el periodo de 2016-2018**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA.**

**PRESENTA:**

**DR. BURRUEL ARVIZU FRANCISCO**

**DR. JOSÉ JESUS CONTRERAS SOTO**  
DIRECTOR GENERAL HIES-  
HIMES.

**DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA**  
JEFE DEL DPTO. DE ENSEÑANZA,  
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD

**DR. JAIME GABRIEL HURTADO VALENZUELA**  
PROFESOR TITULAR DE  
PEDIATRÍA

**DR. MIGUEL ANGEL  
MARTINEZ MEDINA**  
DIRECTOR DE TESIS

**JULIO 2019**

<b>Índice:</b>	<b>Página:</b>
<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>Introducción</b>	<b>4</b>
<b>Marco Teórico</b>	<b>5</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>8</b>
<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>10</b>
<b>Hipótesis de trabajo</b>	<b>10</b>
<b>Justificación</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>Metodología</b>	<b>12</b>
<b>Aspectos éticos</b>	<b>18</b>
<b>Resultados</b>	<b>18</b>
<b>Discusión</b>	<b>24</b>
<b>Conclusión</b>	<b>26</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>26</b>

## Resumen

**Introducción.** La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es una enfermedad infecciosa bacteriana aguda y potencialmente mortal.

**Objetivo.** Describir las características clínicas de la FMRR en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), México, durante el periodo de 2016 a 2018.

**Material y métodos.** Se analizó una serie de 65 casos consecutivos de pacientes confirmados con FMRR en el periodo 2016-2018. El diagnóstico se confirmó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la cuadruplicación de los títulos de anticuerpos G (IgG) en muestras de suero pareadas analizadas mediante inmunofluorescencia indirecta. Las características clínicas es estudios de laboratorio de los pacientes fueron obtenidos de los expedientes respectivos.

**Resultados.** La edad mayormente afectada por el padecimiento fue la escolar en El 67% de los casos la evolución de la FMRR tenía una evolución < 5 días. Las principales manifestaciones clínicas fue la fiebre (100%) y exantema petequeial en el 95%; en tanto que la cefalea y mialgias se observaron en el 65% de ellos. Los estudios de laboratorio principalmente alterados fueron el bajo nivel de plaquetas, hiponatremia y enzimas hepáticas alteradas. Se estimó una letalidad de 23%, observando que la mayor letalidad (66%) se registró durante los tres primeros días de hospitalización. La presentación estacional de los casos se mantuvo en forma constante durante todos los meses de los años estudiados, aunque se observó un leve aumento durante el verano e invierno.

**Conclusión.** La FMRR continúa siendo una enfermedad con alta letalidad a pesar de que los niños infectados son diagnosticados correctamente y reciben el tratamiento específico oportunamente. Este comportamiento obliga a considerar otras variables que expliquen los hallazgos de este estudio.

**Palabras clave.** *Rickettsia rickettsii*; fiebre manchada de las Montañas Rocosas/mortalidad; doxiciclina; México.

## **Abstract**

**Introduction.** Spotted fever by *Rickettsia rickettsii* (FMRR) is an acute and potentially fatal bacterial infectious disease.

**Objective.** To describe the clinical characteristics of FMRR in the Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), Mexico, during the period from 2016 to 2018.

**Material and methods.** A series of 65 consecutive cases of patients confirmed with FMRR in the period 2016-2018 was analyzed. Diagnosis was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) or quadruplication of G antibody titers (IgG) in paired serum samples analyzed by indirect immunofluorescence. The clinical characteristics are laboratory studies of the patients were obtained from the respective records.

**Results.** The age most affected by the condition was schooling. In 67% of the cases, the evolution of FMRR had an evolution of <5 days. The main clinical manifestations were fever (100%) and petechial exanthema in 95%; while headache and myalgias

were observed in 65% of them. The laboratory studies mainly altered were the low level of platelets, hyponatremia and altered liver enzymes. A case-fatality rate of 23% was estimated, observing that the highest lethality (66%) was recorded during the first three days of hospitalization. The seasonal presentation of cases remained constant during all the months of the years studied, although a slight increase was observed during summer and winter.

**Conclusion.** FMRR continues to be a disease with high lethality despite the fact that infected children are diagnosed correctly and receive specific treatment in a timely manner. This behavior forces us to consider other variables that explain the findings of this study.

**Keywords.** *Rickettsia rickettsii*; Rocky Mountain spotted fever / mortality; doxycycline; Mexico.

## Introducción

La Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es una enfermedad infecciosa aguda, potencialmente mortal, causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii*. En México es transmitida al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* infectada por la bacteria (Eremeeva, 2011). Tras un periodo de incubación promedio de 7 días, con un rango que oscila entre 2 y 14 días, inicia un cortejo sintomático inespecífico como cefalea, fiebre, anorexia, mialgias e irritabilidad. Como la enfermedad avanza pueden aparecer síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, dolor abdominal). Típicamente entre el 2° y 4° día de evolución, se agrega un exantema generalizado maculo eritematoso que puede afectar palmas y plantas. Entre el 4° y 5° día, ocurren petequias en una proporción importante de pacientes, quienes incluso pueden desarrollar una púrpura palpable y necrosis (Razaq, 2005; Graham, 2011). Aunque cualquier persona es susceptible de adquirir la infección, las manifestaciones clínicas suelen ser más severas en niños  $\leq 10$  años, adultos mayores de entre 40-64 años y pacientes inmunocomprometidos (Chapman, 2006; Dantas-Torres 2007).

Habitualmente, la sintomatología y complicaciones de la FMRR son secundarias a extensas lesiones del endotelio vascular (Dantas-Torres, 2007; Chen, 2008), lo que induce vasculitis generalizada que provoca diversas complicaciones como un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, coma e insuficiencia renal aguda, esta

última condición ha sido relacionada con una mayor letalidad del padecimiento (Bradford, 1979; Conlon, 1996; Alvarez-Hernandez, 2015).

En Sonora, la FMRR reapareció a inicios del año 2003 tras una ausencia de varias décadas. Tras su reemergencia, se ha observado la progresiva afectación de diversos grupos poblacionales (Alvarez G, 2014). El perfil clínico y su impacto epidemiológico no ha sido definido con precisión, así mismo aún no se conoce con exactitud cuáles factores se asocian con la mortalidad en población infectada por *R. Rickettsii* en pacientes pediátricos. Por lo tanto, el presente estudio caracterizará el comportamiento clínico y de laboratorio de pacientes adultos hospitalizados por FMRR y examinará los potenciales factores asociados a su fatalidad. El estudio se centrará en una muestra de pacientes atendidos en el Hospital Hospital Infantil del Estado de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

### **Marco teórico**

La Fiebre Manchada por *R. rickettsii* es la más frecuente y severa de las rickettsiosis reportadas en México (Álvarez, 2010; Gómez-Rivera, 2013), es transmitida al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, común al perro doméstico. El agente etiológico es una bacteria gramnegativa, enmarcada dentro de la familia *Rickettsiaceae*.

Las especies de *Rickettsia* son: (a) cocobacilos gram negativos intracelulares obligados; (b) agentes con amplia distribución geográfica, (c) bacterias de corta viabilidad fuera de sus reservorios naturales y vectores que infectan; (d) organismos

que difícilmente pueden ser cultivados en el laboratorio en medios líquidos (Chapman, 2006; Dantas-Torres, 2007).

Desde el punto de vista epidemiológico. La FMRR únicamente ocurre en el continente Americano, desde el polo sur hasta regiones del medio este de los EE.UU. de América. En México, existen registros históricos que documentan su ocurrencia en los estados de Sinaloa y Sonora en las décadas de los 40s y 50s (Bustamante, 1943) y tras varias décadas sin que se registraran casos en Sonora, hoy es considerada una enfermedad reemergente y endémica en diversas localidades de la entidad (Álvarez, 2013; Gómez-Rivera, 2013; Álvarez, 2014), pero también con reportes de su presencia en otros estados del país como Coahuila (De Lara, 2008), Yucatán (Zavala-Castro, 2008) y Baja California (SSA, 2010; Eremeeva, 2011).

En el caso de Sonora, desde el año de 2003 se registran aproximadamente 100 casos confirmados cada año, con una mayor letalidad en niños y adolescentes. Se distribuye tanto en localidades urbanas como rurales, especialmente en los municipios costeros del estado, desde Huatabampo a Hermosillo, pero con desplazamiento ascendente que involucra incluso a municipios fronterizos con EE. UU. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), desde el año 2002 se han documentado más de 150 casos confirmados de la enfermedad, y cerca de otros 60 casos con datos clínicos compatibles pero sin confirmación microbiológica (Alvarez-Hernandez, 2015). En general, se ha observado una letalidad que es muy superior a

la reportada en otras regiones endémicas, que en promedio se ubica en menos de 3% (Razzaq, 2005; Openshaw, 2010)

Desde el punto de vista fisiopatológico de FMRR, la lesión fundamental que ocasiona es el daño a las células endoteliales, que regulan múltiples aspectos de la fisiología como la angiogénesis, la hemostasis, la permeabilidad e intercambio de solutos, el tono vascular y la inflamación, afectando *R. rickettsii* todas estas funciones. Al generar una lesión sobre las células endoteliales, se incrementa la permeabilidad como consecuencia de varios mecanismos sinérgicos, que incluyen entre otros, el desprendimiento de células infectadas, la producción de prostaglandinas vasoactivas, la producción de óxido nítrico, el efecto de la interacción directa con leucocitos y mediadores producidos por los mismos, particularmente TNF- $\gamma$  (Chen, 2008).

En respuesta a la infección intracelular, las células endoteliales también adquieren un fenotipo procoagulante e inflamatorio, con secreción de quimosinas, IL-1, IL-6 y otras, además, moléculas de adhesión son expresadas en la superficie (por ejemplo, ICAM-1, VCAM- 1). Muchas de esas respuestas son secundarias a la activación del factor de transcripción NF-kB. El endotelio es dañado directamente por la proliferación de rickettsias en su interior, pero otros mecanismos como la producción de radicales de oxígeno e incluso la respuesta inmune, contribuyen de modo definitivo (Walker, 2008)

La producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  activa mecanismos bactericidas en las células endoteliales. El daño a las células endoteliales, causado por las rickettsias se refleja

en las características clínicas. Por ejemplo, en los pulmones y cerebro causan las manifestaciones más severas como edema pulmonar no cardiogénico, neumonía intersticial, cambios neurológicos focales, convulsiones y coma. Otras manifestaciones que se han asociado a resultados fatales incluyen la insuficiencia renal aguda, hemorragias, edema periférico e hipotensión hipovolémica debido a la pérdida de fluidos intravasculares (Buckingham, 2007; Razaq, 2011).

### **Planteamiento del problema**

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es un problema de salud pública y de relevancia médica en el estado de Sonora por la letalidad y complicaciones asociadas a su ocurrencia. En Sonora, desde el año de 2003 se registra un promedio de 100 casos anuales, cuyo impacto es más severo en niños y adolescentes (Álvarez, 2013).

La FMRR es la más letal del grupo de las Fiebres Manchadas, y aunque puede afectar a personas de cualquier edad, dos de cada tres casos ocurren en menores de 15 años de edad (Razaq, 2005), con la incidencia más elevada en los niños de entre 5 y 9 años en la población en general (Treadwell, 2000). En la población general se estima que esa letalidad es de aproximadamente 8.0-9.0% (Servicios de Salud de Sonora, 2011). A pesar de la relevancia de esta patología en el estado, es escasa la información sobre su impacto en población adulta en esta región.

La mortalidad por FMRR ha sido atribuida casi totalmente al retraso diagnóstico y de tratamiento específico (Kirkland, 1995; Buckingham, 2007), pues se ha documentado

que por cada día de retraso en el inicio de doxiciclina, el antibiótico de elección, la probabilidad de muerte se incrementa 20% (Lee, 2008). Dicho retraso en el comienzo del tratamiento se ha asociado a desconocimiento médico de los síntomas característicos de la enfermedad y a la renuencia médica para indicar doxiciclina debido a un infundado temor acerca de posibles reacciones adversas, lo que determina que no se prescriba con la frecuencia que se requiere (Masters, 2003; Zientek, 2014). Así, dicho desconocimiento médico está al menos en parte, relacionado con la dificultad para distinguir el perfil clínico de los pacientes con FMRR de otros padecimientos febriles endémicos en la región como el dengue y las hepatitis virales, entre otras.

Por otra parte, se sabe que *R. rickettsii* se localiza y multiplica en células endoteliales de pequeño y mediano calibre produciendo vasculitis, que es la base para las manifestaciones clínicas y anormalidades de laboratorio asociadas a esta enfermedad (Chen, 2008). Como se apuntó, la FMRR tiene un amplio abanico de manifestaciones sistémicas, lo que incluye alteraciones cardíacas, gastrointestinales, pulmonares, hepáticas, neurológicas, oculares y renales (Dantas-Torres, 2007). La mayoría de pacientes tienen síntomas de moderada a severa intensidad, y una proporción importante de ellos necesita ser hospitalizado debido a complicaciones (Dalton, 1995; Graham, 2011) que incluyen entre otros: septicemia (33%), neumonía (27%), edema pulmonar (17%), insuficiencia renal aguda (11%), encefalitis (6%) y edema cerebral (6%), insuficiencia hepática (3%) [Dantas-Torres, 2007; Chen, 2008; Dahlgreen, 2012].

No obstante el cuadro clínico de la FMRR ha sido ya descrito, no hay certidumbre acerca de si características particulares de los pacientes en el estado de Sonora pudieran incidir para definir un perfil clínico distinto al previamente documentado en otras regiones endémicas del continente Americano. Tampoco es claro cuáles factores asociados al manejo médico de la FMRR pueden incrementar el riesgo de muerte en residentes de Sonora, aunque ya en reportes previos de otros países se ha identificado que algunos como la trombocitopenia, el manejo de líquidos parenterales y la administración de aminérgicos puede incrementar el riesgo de muerte en niños con FMRR (Buckingham, 2007).

### **Pregunta de investigación.**

¿Cuáles son las características clínicas de la FMRR en el HIES en el periodo de 2016 a 2018?

### **Hipotesis de trabajo**

Las características clínicas de la FMRR en el HIES son similares a los reportados en otros estudios.

## **Justificación**

La Fiebre Manchada por *R. rickettsii*, es una enfermedad reemergente y un problema de salud pública en el Estado de Sonora. La letalidad del padecimiento y las complicaciones médicas asociadas requieren que se defina con precisión el perfil clínico de la enfermedad y se identifiquen los factores relacionados con la excesiva mortalidad que se ha observado en los pacientes infectados que requieren hospitalización.

Lo anterior es relevante porque se acepta que es difícil sospechar el diagnóstico de FMRR, especialmente en los primeros días de evolución clínica, debido a la poca especificidad de los signos y síntomas, lo que contribuye de forma importante para retrasar el inicio del tratamiento específico con doxiciclina, que se ha relacionado con la presencia de complicaciones clínicas severas, mayor letalidad y secuelas. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), la letalidad de la enfermedad en el periodo de 2013-2016 fue 30%.

La infección por *R. rickettsii* es altamente sensible a doxiciclina, pero las complicaciones de la infección incrementan el riesgo de muerte, por lo que es conveniente caracterizar la proporción de complicaciones médicas, así como los factores asociados a la mortalidad y las secuelas en niños que sobreviven a la FMRR. Este estudio puede avanzar el conocimiento de un padecimiento de alta prevalencia regional.

### **Objetivos.**

#### **Objetivo general.**

Describir las manifestaciones clínicas y laboratorio de la FMRR en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, México en el periodo de 2016 a 2018

### **Objetivos específicos.**

1. Describir el perfil clínico de la FMRR por edad y sexo, así como su estacionalidad.
2. Determinar la letalidad en pacientes con diagnóstico confirmado de infección por rickettsia.

### **Metodología.**

#### **Características del lugar donde se llevará a cabo el estudio.**

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, ubicado en Calle reforma #355 norte.

**Población de estudio:** Los sujetos de estudio serán todos los pacientes con diagnóstico corroborado por medio de laboratorio (cuadruplicación de títulos de IFI y/o PCR para *Rickettsia rickettsii*), de Fiebre Manchada de acuerdo a la 10 Rev. de la Clasificación Internacional de Enfermedades (código A77.0: Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii*), independientemente de su condición de egreso. Los sujetos serán aquellos pacientes que ingresaron al HIES en el periodo de 1º de enero de 2016 al 31 de diciembre del 2018

**Lugar de estudio:** Hospital Infantil del Estado de Sonora en Hermosillo, Sonora.

**Periodo:** 1º de enero del 2016 a 31 de diciembre del 2018.

**Diseño y tipo de estudio:** Observacional descriptivo, tipo serie de casos

**Grupo de estudio (GE):**

Pacientes de cualquier género, con una edad <18 años que acudan al HIES entre el 1º de enero del 2016 y 31 de diciembre del 2018, y en los que se confirme el diagnóstico de FMMR.

**Muestreo:** No probabilístico.

**Tipo de muestreo:** Por conveniencia, que incluirá a una serie consecutiva de pacientes que hayan cumplido con los criterios de elegibilidad de acuerdo a los registros del HIES en el periodo de estudio antes descrito.

**Determinación estadística del tamaño de muestra:** De acuerdo a los registros epidemiológicos del HIES desde el año 2016 hasta el 2018 hay 65 pacientes con los diagnósticos de interés, que servirá como marco muestral.

**Criterios de selección de la muestra****Criterios de inclusión**

Todo paciente menor de 18 años con diagnóstico corroborado en el expediente médico a la Fiebre Manchada de las montañas rocosas y que haya sido atendido en el HIES.

**Criterios de exclusión**

Que se identifique algún otro microorganismo en cultivo (hemocultivo, urocultivo, secreción bronquial) que pudiera agravar la presentación del cuadro y afectar el

pronóstico de vida, así mismo como que el paciente presente alguna otra comorbilidad como alguna inmunodeficiencia conocida, enfermedades hemato-oncológicas y/o estar recibiendo o haber recibido tratamiento inmunosupresor durante los 2 meses previos a la fecha de toma de las muestras biológicas.

Que no se cuente con información completa en el expediente clínico para caracterizar la distribución de los casos o estimar la relación de variables.

### Descripción de variables

VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Fiebre Manchada por <i>Rickettsia rickettsii</i> (FMRR)	Infección sistémica aguda producida por <i>Rickettsia rickettsii</i>	0 = No 1= Si	Cualitativa nominal
Defunción	Desenlace del proceso infeccioso	0= vivo 1= defunción	Cualitativa nominal
Localidad	Lugar de residencia del paciente	Discreta	Cualitativa

Sexo	Condición biológica que identifica a Hombres y Mujeres	0 = Femenino 1= Masculino	Cualitativa Nominal
------	--	------------------------------	---------------------

Mes del diagnóstico	Mes en el que se hizo el diagnóstico de rickettsia	Discreta	Cualitativa
Año del diagnóstico	Año en que se hizo el diagnóstico de rickettsia	Discreta	Cuantitativa discreta
Días de Evolución desde el comienzo de Síntomas hasta hospitalización	El tiempo medido en días Transcurrido desde el Comienzo de los Síntomas hasta el primer internamiento del paciente en un centro hospitalario	Discreta	Cuantitativa
Edad en años cumplidos	El tiempo medido desde el nacimiento hasta el internamiento	Discreta	Cuantitativa Discreta
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal por arriba de 38.2 grados centígrados	0 = Ausente 1= Presente	Cualitativa Nominal
Exantema	Aparición de lesiones dermatológicas en la piel de cualquier	0 = Ausente 1= Presente	Cualitativa Nominal

	forma o etiología		
Mialgias	Dolor al estar en reposo o movimiento de diferentes musculos del cuerpo	0 = Ausente 1= Presente	Cualitativa Nominal
Cefálea	Dolor en cualquier región de la cabeza, de cualquier tipo y duración	0 = Ausente 1= Presente	Cualitativa Nominal
Dolor abdominal	Dolor referido en la región abdominal, en cualquier zona y duración	0 = Ausente 1= Presente	Cualitativa Nominal
Hemoglobina	Niveles de la proteína transportadora de oxígeno encontrada en la sangre	0 = normal 1= disminuido	Cualitativa Nominal
Leucocitos	Niveles de células encargadas del sistema inmune del organismo	0 = normal 1= disminuido 2= aumentado	Cualitativa Nominal
Sodio	Niveles de este electrolito en suero	0 = normal 1= disminuido	Cualitativa Nominal

Blirrubinas	Niveles del pigmento que se forma a partir de la degradación de la hemoglobina	0 = normal 1= aumentado	Cualitativa Nominal
-------------	--	----------------------------	------------------------

### Cronograma de actividades

Actividad	2017	Enero-Julio 2017	Julio-dic. 2017.	Enero-febrero 2018.	Marzo-abril 2018.	Mayo-junio 2019	Julio 2019.
Selección del Tema:							
Revisión de la literatura.							
Recopilación de información							
Redacción de protocolo.							
Recolección de datos.							
Elaboración de base de datos.							
Análisis de información.							

### **Plan de análisis**

Se usará estadística descriptiva para describir las características clínicas de laboratorio de los sujetos de estudio. Se revisaron expedientes; posteriormente se llevó a cabo la clasificación y cómputo (tabulación); se realizó análisis estadístico y estadística descriptiva con base en la frecuencia/porcentaje y se presentaron en gráficas, en variables cualitativas; dentro de las variables cuantitativas se realizó medida de tendencia central como promedio y desviación estándar evaluados en el programa Excel 2014. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows para el apoyo de estadística descriptiva.

### **Aspectos Éticos**

Para la realización de este estudio se consideró la Ley General de Salud, para mantener la integridad de los pacientes participantes del mismo. 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.

## Resultados

Se revisaron los expedientes de 65 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo comprendido del año 2016 al 2018. Durante el año 2016 se registraron 24 casos confirmados para rickettsia, en el 2017 se presentaron 18 casos confirmados y en el 2018 se diagnosticaron 23 casos. Con respecto a la edad de los pacientes, la mayor proporción de los casos se observó en los mayores de 6 años (74%).

En cuanto al sexo de los pacientes, el 50.8% de ellos niñas y 49.2% niños con relación 1:1. En 40 (61.5%) casos el diagnóstico fue positivo para *R. rickettsii*, el resto de los pacientes (25) fue confirmado con reporte de *Rickettsia sp.* Según el estatus del se obtuvo que sobrevivieron el 76% de nuestro pacientes, con una letalidad de 23.1%. Cuadro 1.

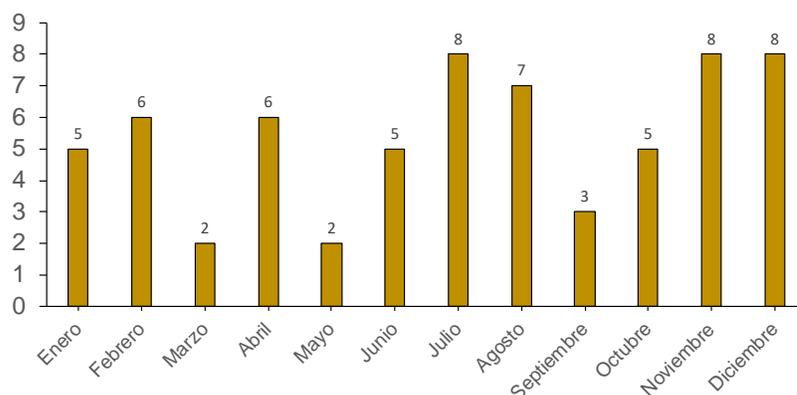
Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con fiebre manchada en el HIES

Variable	n	%
<i>Año</i>		
2016	24	36.9
2017	18	27.7
2018	23	35.4
<i>Edad (años)</i>		
<2	7	10.8
2-5	10	15.4
6-12	24	36.9
>12	24	36.9
<i>Sexo</i>		
Niñas	33	50.8
Niños	32	49.2
<i>Resultado</i>		
<i>Rickettsia sp</i>	25	38.5
<i>R. rickettsii</i>	40	61.5

<i>Estatus</i>		
Vivo	50	76.9
Fallecido	15	23.1

La frecuencia de casos estacional se mantuvo constante durante los años estudiados. Sin embargo, se observó elevación leve en el verano e invierno.

Figura 1. Número de casos de fiebre manchada por el mes de ocurrencia



La evolución de los paciente según edad y días de evolución del padecimiento se muestran en el Cuadro 2. La mayor letalidad se observó en los niños menores de 2 años y en el grupo de 6 a 12 años.

Cuadro 2. Evolución de la fiebre manchada por grupo de edad en 65 niños. Hospital Infantil del Estado de Sonora

Variable	Vivos		Fallecidos	
	n	%	n	%
<b>Edad</b>				
<2	5	10.0	2	13.3
2-5	9	18.0	1	6.7
6-12	17	34.0	7	46.7
>12	19	38.0	5	33.3
<b>Días de retraso</b>				

1-5	37	74.0	10	66.7
6->	13	26.0	5	33.3

Las principales manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes estudiados fueron la fiebre en 100% de los pacientes y el exantema en 95.4%. En menor proporción se documentaron las mialgias y artralgias (75.4%), cefalea (67.7%) y dolor abdominal (66.2%). Cuadro 3.

**Cuadro 3. Signos síntomas en pacientes con fiebre manchada en el HIES**

	n	%
<i>Fiebre</i>	65	100
<i>Exantema</i>	62	95.4
<i>Mialgias</i>	49	75.4
<i>Cefalea</i>	44	67.7
<i>Artralgias</i>	44	67.7
<i>Dolor abdominal</i>	43	66.2
<i>Faringitis</i>	17	26.2
<i>Rinitis</i>	17	26.2
<i>Escalofríos</i>	15	23.1
<i>Náusea</i>	14	21.5
<i>Vómito</i>	13	20.0
<i>Dolor dorsal</i>	11	16.9

Algunos síntomas fueron seleccionados y comparados entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos. Cuadro 4. Lo anterior con propósito de identificar síntomas que orienten la gravedad del paciente. Un mayor porcentaje de mialgias, cefalea y dolor abdominal fueron observados en el grupo de los fallecidos.

**Cuadro 4. Síntomas seleccionados según estatus de los pacientes**

| Vivos=50 | | Fallecidos=15

Variable	n	%		n	%
<i>Mialgias</i>	36	72.0		13	86.7
Variable	Vivos			Muertos	

<i>Artralgias</i>	35	70.0		9	60.0
<i>Cefalea</i>	33	66.0		11	73.3
<i>Dolor abdominal</i>	30	60.0		13	86.7

Se evaluaron también los resultados de laboratorio al ingreso de los pacientes y se comparó con su estatus. Las alteraciones de los estudios de laboratorio más frecuentes fueron: plaquetopenia, elevación de TGO, hiponatremia y urea. Cuadro 5.

	n=50	%	n=15	%
<i>Hemoglobina</i>				
Anemia	20	40.0	4	26.7
<i>Leucocitos</i>				
Leucocitosis	13	26.0	6	40.0
Leucopenia	5	10.0	1	6.7
<i>Sodio</i>				
Hiponatremia	26	56.0	10	66.7
<i>Potasio</i>				
Hipokalemia	5	10.0	0	0.0
Hiperkalemia	4	8.0	5	33.3
<i>Cloro</i>				
Hipocloremia	14	28.0	8	53.3
Hiperclorremia	11	22.0	0	0.0
<i>Bilirrubinas</i>				
Elevadas	13	26.0	9	60.0
<i>TGO</i>				
Elevadas	25	50.0	8	53.3
<i>TGP</i>				
Elevadas	20	40.0	7	46.7
<i>Urea</i>				
Elevada	26	52.0	8	53.3
<i>Creatinina</i>				
Elevada	9	18.0	4	26.7

**Cuadro 5. Alteraciones laboratoriales según estatus del paciente**

## **Discusión**

El presente estudio muestra que la FMRR provoca una elevada letalidad en la población pediátrica afectada, ya que 23% de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad fallecieron. La mortalidad observada es muy similar a la de otros reportes incluyendo la serie de pacientes reportadas en 2007 y 2017 (Martinez,

2007; Alvarez, 2017). También es importante mencionar que nuestra letalidad es mucho mayor a la reportada en EE.UU. al señalarse el fallecimiento del 1-3% de los casos (Openshaw, 2010). Esto se ha asociado al desconocimiento del personal médico del perfil clínico de la enfermedad (Zientec, 2014). Sin embargo, actualmente este comportamiento no puede atribuirse al retraso en el diagnóstico y tratamiento con doxiciclina ya que los pacientes analizados en este estudio fueron referidos a un nivel superior en el 66.7%. Hallazgos que confirman lo señalado en una publicación reciente (Delgado, 2018).

En el 2009 se identificó una cepa de la bacteria que al parecer presentaba mayor virulencia que otras de *Rickettsia rickettsii*, por lo que puede sustentarse la hipótesis de que la letalidad de la enfermedad no depende solo de la temprana administración de la doxiciclina si no de características genéticas propias de la bacteria que aumentan su virulencia. (Eremeeva, 2011).

Existen otros factores que se han asociado al aumento de la letalidad de la bacteria. Aunque no se dispone de estudios para poder comprender este comportamiento de la enfermedad, tal es el caso de las deficiencias nutricionales y el aumento de las citocinas proinflamatorias que incrementan la permeabilidad vascular de los pacientes infectados, así como el correcto manejo de la fluidoterapia en pacientes en choque (Woods, 2008, Martinez 2018).

La sospecha temprana del padecimiento constituye un desafío médico, ya que el cuadro clínico puede imitar otros padecimientos que también son endémicos en la zona (Razzaq S, 2015). Por ello el personal de primer contacto con los pacientes, debe familiarizarse con la definición operacional de caso que incluye la presentación

de fiebre, cefalea, malestar general y contacto con garrapatas e iniciar tratamiento con doxicilina. (Buckingham, 2007; Alvarez, 2015).

Los hallazgos de laboratorio, pueden orientar hacia el diagnóstico, como la trombocitopenia que en nuestro estudio se presentó en el 100% de los pacientes, la hiponatremia en un 66% de los pacientes y la alteración de las enzimas hepáticas principalmente TGO y TGP en un 50% de los pacientes.

Otro de los datos importantes es la elevación de la creatinina sérica como dato de severidad y de fases avanzadas de la enfermedad (Conlon, 2013). Aunque se ha señalado que la leucocitosis no es útil para diferenciar de FMRR de otras condiciones (Chen, 2008); sin embargo, en nuestra causística la leucocitosis fue más frecuente en los casos fatales que en los sobrevivientes.

Es conocido ampliamente que el retraso del tratamiento >5 días en la administración de la doxiciclina, genera un peor pronóstico en la evolución natural de la enfermedad (Alvarez, 2013). Sin embargo, nuestro estudio muestra una letalidad del 21.2% en aquellos pacientes con tratamiento dentro de los primeros 5 días. Lo que hace sospechar que otras variables no estudiadas de la relación salud-enfermedad y tratamiento determinan un pronóstico inadecuado en los pacientes afectados por FMRR.

## **Conclusión**

La FMRR continúa siendo una enfermedad con alta letalidad a pesar de que los niños infectados son diagnosticados correctamente y reciben el tratamiento específico oportunamente. Este comportamiento obliga a considerar otras variables

que expliquen los hallazgos de este estudio. Tal es el caso de considerar una mayor virulencia de la cepa sonoreña o investigar la deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfatos en los niños afectados, así como sus deficiencias fisiológicas por mala nutrición. No omitimos que también debe ser revalorado el tratamiento médico hospitalario, todo el protocolo de atención al paciente con FMRR en el hospital debe ser revalorado para intentar mejorar los resultados de los pacientes. Futuras investigaciones deberán hacerse para mejorar el conocimiento sobre este tema.

## **Bibliografía**

1. Alvarez G, Rosales C, Sepulveda R. Rocky mountain spotted fever, a reemerging disease in Arizona and Sonora – Case study. *J Case Rep Stu* 2014; 1 (6): 601.
2. Álvarez-Hernández G, Contreras-Soto JJ. 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-Hernandez 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 Infec Dis J* 2015; 34: 125-130.
4. Álvarez-Hernández G. La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada. *Salud Pública Mex* 2010; 52 (2): 1-3.
5. Bradford WD, Croker BP, Tisher CC. (1979). Kidney lesions in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Pathol* 1979; 97 (2): 381-92.

6. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr* 2007; 150: 180-4.
7. Bustamante M. A new rickettsiosis in Mexico. Existence of the American spotted fever in the States of Sinaloa and Sonora. *Rev Inst Sal Enf Trop* 1943; 4 (3): 189-211.
8. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. 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* 2006; 55: 1–27.
9. Chen LF, Sexton DJ. What’s new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22: 415-32.
10. Childs JE, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever. In: Parola P, Raoult D. (Eds.) *Rickettsial Diseases*. Informa Health Care. ISBN: 0849376114. France 2007; Pp: 97-116.
11. Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Med* 1996; 101: 621-626.
12. Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD, et al. Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999-2007. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86 (4): 713-719.

13. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al. National surveillance for Rocky Mountain Spotted Fever, 1981-1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52 (5): 405-413
14. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 724-32
15. De Lara-Huerta F, Cárdenas-Barragán R. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Rev Enf Infec Pediatr* 2008; 22 (85): 4-9
16. Eremeeva M, Zambrano ML, Anaya L, Beati L, Karpathy SE, Santos-Silva MM et al. *Rickettsia rickettsii* in Rhipicephalus ticks, Mexicali, Mexico. *J Med Entomol* 2011; 48 (2): 418-21
17. Fumarola D. Renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Int Med* 1980; 140: 867
18. Gómez-Rivera N, Álvarez-Hernández G, García-Zárate MG, et al. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas: experiencia hospitalaria. *Rev Mex Pediatr* 2013; 80 (6): 227-31
19. Graham J, Stockley B, Goldman, et al. Tick-Borne illnesses: a CME update. *Pediatr Emer Care* 2011; 127: 141-150
20. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton TJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Inf Dis* 1995; 20 (5): 1118-1121
21. Lee N, Ip M, Wong B, et al. Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 (6): 973-978

22. Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Padilla-Zamudio JG, et al. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gac Med Mex* 2007; 143 (2): 137-140
23. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, et al. Rocky Mountain spotted fever. A clinician's dilemma. *Arch Intern Med* 2003; 163: 769-774
24. Openshaw JJ, Swerdlow DL, Krebs JW, et al. 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
25. Razzaq S, Schutze GE. Rocky Mountain Spotted Fever: a physician's challenge. *Pediatr* 2005; 26: 125-130
26. Secretaría de Salud. Actualización en la Vigilancia Epidemiológica de la Rickettsiosis (1° de 2 partes). En: Boletín de Epidemiología 130 años. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2010. Secretaría de Salud, México
27. Servicios de Salud de Sonora. Informe Técnico Epidemiológico Rickettsiosis, 2011. Dirección General de Servicios de Salud a la Comunidad, 2011.
28. Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63 (1): 21-26
29. Walker DH, Mattern WD. Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Int Med* 1979; 139: 443-448
30. Woods ME, Olano JP. Host defenses to *Rickettsia rickettsii* infection contribute to increased microvascular permeability in human cerebral endothelial cells. *J Clin Immunol.* 2008;28: 174-85.

31. Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado KR, Arias-León JJ, et al. An Increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico, involving children. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79 (6): 907-910
32. Zientek J, Dahlgreen FS, McQuiston JH, et al. Self-reported practices by health care providers could lead to death from Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr* 2014; 164: 416-418

Datos del alumno	
Autor	Dr. Francisco Burruel Arvizu
Teléfono	6621555533
Universidad	Universidad Autónoma de México
Facultad	Medicina
Número de cuenta	517210316
Datos del director de Tesis	Dr. Miguel Ángel Martínez Medina
Datos de la Tesis	
Título	Caracterización clínica de la Fiebre manchada por <i>Rickettsia rickettsii</i> en un Hospital pediátrico en el Estado de Sonora, México, en el periodo de 2016-2018
Palabras clave	<i>Rickettsia rickettsii</i> ; fiebre manchada de las Montañas Rocosas/mortalidad; doxiciclina; México.
Número de páginas	31