



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA**

T E S I S

***“FACTORES DE RIESGO PARA LAS DEFUNCIONES POR RICKETTSIOSIS
EN MÉXICO, 2015-2017”***

Que para obtener el grado de Médico Especialista en Epidemiología

PRESENTA:

DRA. GLORIA PAULINA ALARCÓN HERNÁNDEZ

DIRECTORA:

DRA. MARÍA EUGENIA JIMÉNEZ CORONA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. LUIS GUSTAVO ZÁRATE SÁNCHEZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 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.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO	2
RESUMEN	3
AGRADECIMIENTOS	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	8
MARCO TEÓRICO	9
MARCO CONCEPTUAL	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
JUSTIFICACIÓN	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
OBJETIVO GENERAL	31
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
OBJETIVOS SECUNDARIOS	31
HIPÓTESIS	32
METODOLOGÍA	32
DISEÑO DEL ESTUDIO	33
POBLACIÓN DE ESTUDIO	34
SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	34
CRITERIOS DE SELECCIÓN	36
FUENTES DE INFORMACIÓN	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
LOGÍSTICA	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	62
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SUAVE	63
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DEL SISTEMA ESPECIAL DE VIGILANCIA DE RICKETTSIOSIS	64
LIMITACIONES	67
CRONOGRAMA	69
BIBLIOGRAFÍA	69

RESUMEN

TÍTULO: “Factores de riesgo para las defunciones por rickettsiosis en México, 2015-2017”.

INTRODUCCIÓN: Las rickettsiosis son un grupo de enfermedades causadas por bacterias del género rickettsia, las cuales pueden afectar a grandes sectores de la población. Estas patologías constituyen un problema sanitario debido a la dificultad que representa su diagnóstico y el desenlace fatal cuando no se realiza una intervención terapéutica de forma oportuna. En México, se ha registrado un aumento en el número de casos y defunciones, sobre todo en áreas del noroeste del país. En el año 2009, la Secretaría de Salud (SSa) establece la necesidad de disponer de acciones específicas para el control y prevención de esta enfermedad. (1) El presente trabajo pretende identificar los factores que contribuyeron al desenlace fatal de los casos que se han presentado en nuestro país.

OBJETIVO: Identificar los factores y cuantificar el riesgo para las defunciones por rickettsiosis ocurridas en México en el periodo del 1° de enero de 2015 al 31 de marzo de 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de tipo transversal (observacional, analítico, retrospectivo), con datos secundarios. Se calculó la letalidad y se identificó la exposición a los factores de riesgo incluidos como variables que se consideraron los más importantes. El resto de las variables se utilizaron para el análisis descriptivo de la base de datos. Se utilizaron los registros del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis, tomando en cuenta todos los casos y defunciones confirmados por laboratorio que se encontraron en el sistema. Para calcular el riesgo de morir por rickettsiosis, se construyeron tablas de contingencia para determinar el riesgo dentro de cada grupo: con retraso en la atención médica, en contacto con garrapatas, con comorbilidades, con presencia de enfermos similares y con diagnóstico inicial hospitalario distinto a rickettsiosis.

RESULTADOS: Durante el año 2015, se registró el mayor número de casos (698). Durante el año 2016, se registraron 455 casos. En el 2017, hasta la semana epidemiológica número 13, se tiene un registro de 81 casos. Se identificaron 167 defunciones en el periodo establecido, el año en que mayor registro se presentó fue el 2016, con 90 defunciones, al cierre del año 2015 se registraron 48 defunciones. Durante el periodo que comprende la semana epidemiológica 1 a la 13 del 2017, se registraron 29 defunciones, representando un aumento en comparación con el mismo periodo de los dos años anteriores. Se determinó el riesgo de morir con antecedente de contacto con garrapatas, evidenciando que el tener contacto con garrapatas aumenta el riesgo de morir, con un OR calculado de 4.57 ([IC95%: 2.209771 - 10.97863], $p < 0.001$). El riesgo de morir en caso de que se otorgara un diagnóstico distinto a rickettsiosis al momento del ingreso a hospital, tuvo un OR calculado de 0.83 ([IC95%: 0.489115 - 1.394362], $p = 0.4615$), un valor por debajo de la unidad, lo que podría interpretarse como un factor protector, sin embargo carece de significancia estadística, por lo que el resultado podría atribuirse al azar. Para evaluar el riesgo de morir en presencia del factor de comorbilidad, se obtuvo un OR calculado de 3.60 ([IC95%: 2.093414 - 6.050828], $p < 0.001$). La presencia de enfermos similares, representó un riesgo aumentado de morir con un OR calculado de 1.24 ([IC95%: 1.245135 - 2.650474] $p = 0.001$).

PALABRAS CLAVE: Rickettsiosis, defunciones, factores de riesgo, México.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por estar viva.

A mis padres, mi ejemplo a seguir, por su infinito amor, por todas sus enseñanzas y valores inculcados, por no permitir nunca que me rindiera.

A mi hermano, mi persona favorita, por su amor, su apoyo incondicional y por darme fortaleza, por ser tú.

A Joaquín, que la vida nos unió, por tu amor, por compartir conmigo esta aventura, por apoyarme en los momentos más difíciles, por siempre hacerme reír, por tu paciencia y también por tus regaños, porque sin ti esto no hubiera sido posible.

A mis amigos, tan poquitos pero tan importantes.

A mis maestros, por la pasión de compartir sus conocimientos.

Factores de riesgo para las defunciones por rickettsiosis en México, 2015-2017

INTRODUCCIÓN

Las rickettsiosis son un grupo de enfermedades causadas por bacterias del género rickettsia, las cuales pueden afectar a grandes sectores de la población. Éstos patógenos han sido responsables de numerosos brotes alrededor del mundo por ejemplo, el tifo epidémico afectó a 30 millones de personas en Rusia y Polonia entre 1915 y 1922, ocasionando una cifra estimada de 3 millones de defunciones. Son enfermedades endémicas en diferentes partes del mundo como Estados Unidos, Brasil y otras regiones de Sudamérica. En Europa, África y Sudamérica presentan brotes de tifo epidémico (*R. prowazekii*) y tifo endémico (*R. typhi*). Constituyen un problema de salud pública debido a la dificultad que representa su diagnóstico y el desenlace fatal cuando no se realiza una intervención terapéutica de forma oportuna. (2)

El género Rickettsia está constituido por diferentes especies de bacterias que se incluyen dentro de la familia Rickettsiaceae (que anteriormente incluía a las especies de *Coxiella*, *Ehrlichia* y *Bartonella*), la cual se ubica dentro del orden rickettsiales, en la subdivisión alfa de las proteobacterias. Son organismos procariontes, que se encuentran privadas de varias enzimas, lo que las hace dependientes de una célula eucariótica del hospedero, siendo bacterias intracelulares estrictas. (3) (4) (5)

Actualmente con base en análisis filogenéticos, se proponen dos clasificaciones para las diferentes especies de este género. En la primera se describen cuatro grupos (6)

- Grupo de las fiebres manchadas (*R. rickettsii*, *R. conorii* y *R. parkeri*, entre otras)
- Grupo del tifus (*R. prowazekii* y *R. typhi*)
- Grupo transicional (*R. akari*, *R. australis* y *R. felis*)
- Grupo ancestral (*R. bellii* y *R. canadensis*)

En la segunda clasificación, que será la utilizada en el presente trabajo, se incluyen dos grupos con subgrupos: (7)

- Grupo de las fiebres manchadas (subgrupo *R. rickettsii*, subgrupo *R. massiliae*, subgrupo *R. helvetica* y subgrupo *R. akari*)
- Grupo del tifus (subgrupo *R. prowazekii*) (7)

Las Rickettsiosis de mayor importancia epidemiológica en México son las ocasionadas por:

- *Rickettsia rickettsii* agente etiológico de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) transmitida por la **garrapata**, (principalmente *Rhipicephalus sanguineus*) de la cual su principal reservorio es el perro.
- *Rickettsia prowazekii* agente del tifus epidémico, su vector principal es el piojo del cuerpo humano.
- *Rickettsia typhi*, causante del tifus murino o endémico, los roedores son su principal reservorio y los principales vectores son las **pulgas** de rata y gato. (8)

La importancia que para la Salud Pública representan las enfermedades transmitidas por vector, radica en cuanto a su magnitud y trascendencia. En el caso de rickettsiosis, la mayor incidencia registrada del padecimiento corresponde a tres países: Estados Unidos de América, Brasil y México. Las cifras con las que se cuentan, no son precisas ya que se reconoce que diversos factores relacionados con los procedimientos de registro epidemiológico han contribuido a la subestimación de la morbilidad y mortalidad real de la enfermedad. (9)

Existen registros históricos en México que datan de la década de 1940. No se conoce el motivo por el cual no se registraron casos por un largo período, hasta que a comienzos del año 2000, cuando la enfermedad reemergió en varios estados del país (9), inicialmente se presentaron casos aislados en áreas rurales que progresivamente se desplazaron a localidades urbanas, registrando una letalidad de hasta el 30% en niños hospitalizados en estados como Sonora, (10) y un aumento en el número de casos en Coahuila (11), Yucatán (12) y Baja California (13).

Estas enfermedades persisten en diversas áreas de la República Mexicana, especialmente en los estados del norte y sureste del país. Recientemente, se han documentado aumentos en su transmisión en territorio nacional y el mundo, lo cual puede ser un reflejo de múltiples factores, entre ellos se encuentran el cambio climático que influye mayormente en la abundancia de los vectores y probabilidad de contacto con humanos, al tiempo que los mamíferos silvestres, hospederos más frecuentes de los agentes rickettsiales, ven reducido su hábitat. (14)

La existencia de áreas que reúnen condiciones geográficas, epidemiológicas, demográficas y socioeconómicas, así como de marginación y pobreza, favorecen la transmisión de la enfermedad. Se estima que cerca del 60% del territorio nacional presenta las mencionadas condiciones, y que en esas áreas residen más de 50 millones de personas, donde se localiza la mayor parte de los centros agrícolas, ganaderos, industriales, pesqueros, petroleros y turísticos importantes. (14) (15)

Las rickettsiosis son clasificadas como entidades clínicas que mantienen ciclos zoonóticos en la naturaleza, representando una gran amenaza a la Salud Pública. El comercio internacional, turismo, migración entre otros, son los factores que contribuyen para la introducción de agentes infecciosos desconocidos en áreas donde no se presentaba la enfermedad. (16)

En Estados Unidos la rickettsiosis es la enfermedad transmitida por vector más letal. Se han identificado factores que contribuyen al desenlace letal, como son: esperar que aparezca una erupción petequiral, diagnóstico erróneo como gastroenteritis, descartar el diagnóstico cuando no se cuenta con el antecedente de picadura de garrapata, excluir el diagnóstico por no encontrarse en la zona geográfica, no tratar al paciente ante la sospecha clínica, no obtener una historia clínica adecuada y no iniciar tratamiento con doxiciclina oportunamente. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado pueden salvar vidas. (17). En este mismo país, se ha documentado que la FMMR no tratada puede resultar en enfermedad grave y muerte. De 1990-1998 se reportaron aproximadamente 4,800 casos a los Centros de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, encontrando además que aproximadamente el 20% de los casos y el 15% de las muertes notificadas fueron en personas menores de 10 años. A pesar de la disponibilidad de tratamiento y de los avances en la atención médica, la tasa de letalidad es de 2% - 3% para los pacientes menores de 10 años. Se ha demostrado también que el diagnóstico y el inicio tardío de la terapia antibiótica específica (por ejemplo, a partir del día 5 de la enfermedad) se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de resultado fatal. . (18)

En México, la rickettsiosis es una enfermedad que ha cobrado importancia debido al aumento en el número de casos y defunciones, sobre todo en áreas del noroeste del país. En el año 2009, la Secretaría de Salud (SSa) establece la necesidad de disponer de acciones específicas para el control y prevención de esta enfermedad. (1)

El presente trabajo pretende identificar los factores que contribuyeron al desenlace fatal de los casos que se han presentado en nuestro país, incluyendo a los casos y defunciones registrados en el Sistema Especial de Vigilancia. Por otra parte, abarcando un periodo de 10 años, se pretende realizar una descripción y tendencias de la enfermedad, incluyendo los hitos más importantes que se han presentado en este periodo, como son, el brote del año 2009 ocurrido en la región de Los Santorales, municipio de Mexicali, Baja California, (19) así como la implementación de un sistema especial de vigilancia epidemiológica a partir del año 2015.

ANTECEDENTES

El reporte más antiguo de una epidemia por *Rickettsia* data del año 429 a.C., y corresponde a una la plaga del tifus en Atenas. En América, el primer indicio data de 1896 en el Valle de Idaho, con el nombre de sarampión negro (debido a su exantema) o fiebre del sendero. En 1900 ya se tenían referencias de la enfermedad en Estados Unidos y a las garrapatas como vectores. Howard Taylor Ricketts, en 1906 estudió la fiebre maculosa o manchada de las montañas Rocosas, y demostró la transmisión por la mordedura de la garrapata *Dermacentor occidentalis*, este investigador, se infectó y falleció en 1910 en México. Stanislaus Von Prowazek, estudió el tifus exantemático, y confirmó los hallazgos de *Rickettsias* respecto al vector y al agente causante, de igual manera, se infectó y falleció en 1915. Enrique da Rocha-Lima, en 1916 aisló el agente causante del tifus transmitido por el piojo y lo denominó *Rickettsia prowazekki* en homenaje a los dos investigadores fallecidos. La identificación y clasificación de las *Rickettsias* así como el descubrimiento de sus formas clínicas ocurrió en el siglo XX. (1)

En un estudio realizado por Holman y colaboradores en Estados Unidos durante el periodo 1981-1998, se compararon las características epidemiológicas y clínicas de los casos fatales y no fatales de FMMR para identificar los factores de riesgo de muerte por esta enfermedad. Se concluyó que los pacientes mayores, los tratados con cloranfenicol solamente, aquellos en los que la tetraciclina no era la terapia primaria, y en los que el tratamiento se retrasó 5 días después del inicio de los síntomas estaban en mayor riesgo de morir. A pesar de la disponibilidad de antibióticos eficaces, las muertes relacionadas con el FMMR continúan produciéndose debido al retraso en el diagnóstico y al fracaso en el uso de la terapia adecuada. (20)

Dahlgren y colaboradores, realizaron un análisis de los casos fatales de FMMR ocurridos en Estados Unidos de 1999 a 2007, y a pesar de encontrar un aumento en la notificación de casos, no se encontraron cambios significativos en el número estimado de casos anuales de FMMR letal. Sin embargo, se logró demostrar un mayor riesgo de morir en los indios americanos en relación con los blancos, la edad de 5-9 años y en mayores de 70 años. Así mismo una condición de inmunosupresión condicionaba un mayor riesgo de muerte. A pesar de contar con recomendaciones para el inicio del tratamiento, los resultados obtenidos muestran una disparidad entre las recomendaciones y la práctica. (21)

MARCO TEÓRICO

Características de las rickettsias

Las rickettsias del grupo de las fiebres manchadas se pueden observar en el núcleo de la célula hospedera y se mueven dentro del citoplasma por medio de la polimerización direccional de actina. Las rickettsias del grupo del tifo, se encuentran exclusivamente en el citoplasma y no presentan polimerización direccional de actina. Ambos grupos comparten algunas particularidades, incluida una proteína conservada de membrana externa de 135 KDa llamada OmpB, una lipoproteína de 17 KD y un gen que codifica para una citrato sintasa denominado gltA; las principales diferencias radican en los epítopes antigénicos del lipopolisacárido de la pared celular y en la presencia de una proteína de membrana externa OmpA de 170-198 KDa, que se observa sólo en las rickettsias del grupo de las fiebres manchadas. (7)

Este grupo de enfermedades se propagan por la mordedura de sus respectivos vectores a dosis de inóculo tan baja como 10 bacterias. Existe la posibilidad de infección por contaminación de lesiones con heces del vector (piojo o pulga) o al intentar arrancarlo (garrapata). Y en raras ocasiones, por inhalación o exposición de mucosas a heces secas pulverizadas de vectores (piojo especialmente). La distribución de los vectores artrópodos es el factor determinante en la prevalencia de la enfermedad. (22)

Se trata de bacterias gram negativas (tinción débil), que se tiñen con el método de Giménez, y poseen capacidad para reproducirse tanto en el núcleo como en el citoplasma de la célula infectada. (23) (24)

Poseen corta viabilidad fuera de los reservorios y vectores que infectan, además de que existe gran dificultad para ser cultivadas en el laboratorio. Su ciclo vital silvestre se mantiene al infectar distintas especies de mamíferos y vectores (en su mayoría garrapatas y pulgas). El ser humano constituye un hospedero accidental, ya que la transmisión a los seres humanos no es esencial para el mantenimiento de las rickettsias en su ciclo vital, incluyendo a *R. prowasekii*, que es capaz de mantener un ciclo vital zoonótico efectivo que involucra a ardillas y sus ectoparásitos. (24) (25)

Importancia del principal vector de rickettsiosis, la garrapata café del perro

Se considera que la garrapata común del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) es el principal vector y reservorio de la rickettsiosis en los perros y humanos. Ha sido introducida en numerosos lugares del mundo, y es común y abundante en ambientes donde convive con el hombre y los perros en los entornos antropogénicos. (26)

Todas las garrapatas tienen diversas fases de desarrollo. Los inmaduros (larvas y ninfas) son estadios de desarrollo que aparecen antes de los adultos. Las larvas eclosionan de los huevos y tienen un aspecto que puede ser observado solamente a través del microscopio, por su pequeño tamaño. La garrapata del género *Rhipicephalus sanguineus* se encuentra distribuida en todas las regiones tropicales y subtropicales del mundo y se mantiene en la naturaleza mediante infecciones persistentes en los perros y los carnívoros silvestres. Es llamada “garrapata común del perro”; y completa su ciclo vital en un solo año. Los adultos aparecen durante la primavera, pueden comenzar a estar activos en marzo si el invierno no ha sido muy frío, y permanecer hasta finales de mayo. Las hembras fecundadas pondrán los huevos en los alrededores del entorno donde vive la mascota, en sus perreras, en el jardín de la residencia, o incluso en parques públicos. Las larvas que se desarrollan a partir de los huevos están activas durante el verano, completando rápidamente su ciclo con las ninfas, que suelen aparecer a finales de agosto y aproximadamente hasta octubre. Las garrapatas se infectan principalmente cuando ingieren sangre de un animal afectado por la bacteria, particularmente roedores jóvenes. También pueden infectarse por transmisión transovárica y transestadial, lo que asegura la persistencia del organismo infeccioso en el foco activo de enfermedad. La especie humana es un hospedero accidental de estos organismos, y la infección se produce, como en los animales domésticos, cuando una garrapata infectada se alimenta e inyecta las partículas infectantes con su saliva. *Rhipicephalus sanguineus* ocasiona problemas de parasitismo en lugares donde conviven

mascotas con una alta densidad poblacional de la garrapata. El principal problema producido por *R. sanguineus* es el número masivo de ejemplares que pueden encontrarse en el ambiente peridoméstico, como consecuencia de su introducción por los perros. Las óptimas condiciones ambientales en este entorno junto con la accesibilidad de los animales cuando necesitan ingerir sangre, explican el rápido incremento de la población de las garrapatas desde la introducción original. Es necesario, por ello, el control sistemático de los animales de compañía, para eliminar las garrapatas cuando están prendidas, para repelarlas en caso de que aún no estén parasitados, y para impedir que puedan introducirlas en las construcciones humanas. (26)

Fisiopatología

Una vez en el hospedador vertebrado, las rickettsias invaden las células endoteliales de vasos de pequeño calibre, produciendo daño mediante un infiltrado linfocitario perivascular que produce incremento en la permeabilidad vascular y edema. Los detalles de la cascada de eventos que se llevan a cabo desde la introducción de las bacterias, se describe a continuación. (23) (24)

Interacción con la célula hospedera

Las rickettsias se unen a un receptor dependiente de proteínas en la membrana de la célula hospedera, e inducen reordenamientos citoesqueléticos en el sitio de unión, resultando en su entrada en la célula incluso en fagocitos no especializados mediante un mecanismo que requiere actividad metabólica rickettsial. Las rickettsias lisan la membrana fagosomal rápidamente y escapa en el citosol antes de la fusión con el fagolisosoma, lo que evita la exposición a las enzimas lisosomales. Una vez que se encuentran en el citosol, obtienen sus necesidades energéticas de ADP/ATP y otros componentes requeridos para su crecimiento, entre ellos los aminoácidos. El crecimiento lento (8-10 horas) de las bacterias se cree que es un factor evolutivo, que pudiera constituir una estrategia de supervivencia para evitar daños al vector. (25)

Mecanismos de lesión celular por rickettsias

Se lleva a cabo una lesión de las células endoteliales mediada por estrés oxidativo, que se asocia con el agotamiento de componentes del hospedero como el glutatión y el aumento en niveles de catalasa, lo que a su vez, incrementa la concentración de peróxido de hidrógeno y la reducción de enzimas como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, glutatión peroxidasa y catalasa, que constituyen la defensa del hospedero contra el daño inducido por rickettsias. (25)

Las rickettsias pueden eliminar células infectadas en ausencia de efectores inmunitarios, y el sistema inmune actúa para el beneficio de la célula hospedera infectada por rickettsia. Sin embargo, algunos mecanismos efectores (linfocitos T citotóxicos CD8) parecen eliminar las células infectadas induciendo la apoptosis, a pesar de que el mecanismo de eliminación de células infectadas suele ser la necrosis. Si el objetivo de células endoteliales infectadas de estos linfocitos T citotóxicos es muy extenso en el momento de su expansión clonal y activación, puede ocurrir un efecto inmunopatológico. El efecto de la activación de factor de necrosis tumoral $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) por un mecanismo directo independiente de proteosomas mediado por *R. rickettsii*, es la inhibición de la apoptosis, lo que permitiría una prolongada supervivencia y crecimiento rickettsial intracelular, sin embargo, no impide absolutamente la apoptosis y puede ser anulado. (25)

El efecto funcional de la infección por rickettsia de numerosos focos en células endoteliales de la microcirculación en varios órganos, es el aumento de la permeabilidad vascular. Esto resulta en la fuga de líquido del torrente sanguíneo, acumulación en tejidos circulantes (edema) y menor volumen de líquido en la circulación (hipovolemia). La presencia de edema puede representar una situación potencialmente mortal en pulmones y cerebro, órganos que carecen de vasos linfáticos para eliminar el líquido intersticial. El edema cerebral dentro de la cavidad craneal, eventualmente impide la circulación sanguínea. El llenado de los espacios aéreos del pulmón con líquido, limita el intercambio gaseoso, lo que da como consecuencia hipoxemia. La reducción de volumen sanguíneo conduce a una mala perfusión de órganos vitales como riñón, alterando su función. Los efectos generales y localizados de lesiones multifocales en el sistema nervioso central, pueden ocasionar pérdida de la función neurológica relacionada con el área cerebral involucrada. Las lesiones focales en varios órganos pueden no ser suficientemente extensas como para resultar en falla orgánica, sin embargo ocasiona alteración en su función. (25)

Mecanismos de lesión celular y orgánica

Además de la reducción en la administración de nutrientes y oxígeno a los tejidos debido a la disminución de la perfusión asociada a la disminución del volumen sanguíneo y a la hipoxemia asociada al edema pulmonar, la oclusión vascular mediada por trombos, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID), es un importante mecanismo en las rickettsiosis severas. Sin embargo, la CID rara vez ocurre, constituyendo más bien una respuesta fisiológica a la denudación endotelial. Existen numerosos mecanismos que pueden actuar simultáneamente y

que podrían explicar el aumento de la permeabilidad vascular en pacientes con rickettsiosis, uno de los más notables es la denudación endotelial en los segmentos mayormente parasitados de la vasculatura. (25)

Un segundo mecanismo implica un papel activo del endotelio, el cual involucra su capacidad para expresar un fenotipo activado sobre la infección rickettsial y para eliminar intracelularmente a las rickettsias. Las células endoteliales infectadas por rickettsia pueden interactuar con leucocitos, los cuales secretan citoquinas como consecuencia de su activación. En las infecciones por rickettsia, la naturaleza multifocal y segmentaria de la infección, multiplica los efectos. (25)

El tercer mecanismo, es el desencadenamiento de una mayor permeabilidad vascular a través de cambios en el cito esqueleto y proteínas de complejos de unión inter-endotelial. Los cambios en la adhesividad de estas células puedan proporcionar un vehículo protector para las rickettsias, de modo que puedan establecer nuevos focos de infección en los capilares donde se alojan. (25)

Cuadro clínico

El período de incubación suele ser de 4-20 días. En la mayoría de los casos no puede determinarse con exactitud, ya que en general la picadura de la garrapata pasa inadvertida. La lesión de inoculación es indolora y rara vez pruriginosa. Está presente en el 70-85% de los casos y puede ser múltiple, aunque no es frecuente. En los niños predomina en la cabeza, y en los adultos, en las extremidades. Consiste en una lesión ulcerosa, recubierta por una escara negra y rodeada de un halo eritematoso. Las manifestaciones clínicas se instauran de forma abrupta, con fiebre alta, con escalofríos o sin ellos, cefalea, torpeza mental, fotofobia, intensa afectación del estado general, mialgias y artralgias, sobre todo en las extremidades inferiores. A partir del tercer o cuarto día aparece, en casi todos los casos, un exantema generalizado, maculopapuloso, que afecta a palmas y plantas, y que constituye una de las manifestaciones más características de la enfermedad. En una serie de casos de FMRR realizada entre 2003 y 2005 en pacientes pediátricos en Sonora, México, el 100% los pacientes presentaron fiebre igual o superior a 39° C y exantema petequial el cual inició en extremidades con afectación de palmas de las manos y plantas de los pies. Sin embargo, en estos pacientes, la evolución en promedio previo al ingreso hospitalario fue de nueve días. (26)

Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta manifestaciones digestivas (vómitos, diarrea o dolor abdominal). A pesar de que el hígado es palpable en el 25-45% de los casos, el

curso de la afección hepática es subclínico. La afección muscular en esta entidad es más frecuente de lo que se consideraba, incluso en las formas benignas de la enfermedad (27), (28)

En cuanto a las alteraciones en los parámetros de laboratorio, la velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar moderadamente aumentada. Las alteraciones analíticas más comunes son la leucopenia y la tendencia a la anemia y la plaquetopenia. Se puede presentar hipoalbuminemia, que a veces se acompaña de edema de miembros inferiores, secundario al aumento de permeabilidad vascular. También se puede presentar hiponatremia. La elevación de las enzimas hepáticas es frecuente y constituye la manifestación más común de afectación hepática. Frecuentemente se presenta una elevación de las enzimas musculares específicas (creatincinasa y aldolasas). En algunos enfermos hay proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o aumentos moderados de la creatinina sérica, aunque es excepcional la insuficiencia renal aguda. El factor de necrosis tumoral (TNF), sus receptores y la interleucina 6 (IL-6) aumentan en la fase aguda de la enfermedad y este aumento es mayor en las formas graves. (28)

Los casos fulminantes siguen un curso clínico fatal dentro de los cinco días posteriores al inicio de la sintomatología. Los efectos a largo plazo persisten durante más de un año posterior a la infección aguda por FMMR e incluyen secuelas neurológicas como paraparesia, pérdida de la audición, neuropatía periférica, incontinencia urinaria e intestinal, disfunción cerebelosa, vestibular y motora; y trastornos del lenguaje. Las secuelas no neurológicas consisten en discapacidad por amputación de extremidades y dolor escrotal posterior a la necrosis cutánea. (29) (30)

Diagnóstico

El laboratorio de leptospirosis y rickettsiosis del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) como Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) es el órgano rector de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la vigilancia de las rickettsiosis (RNLSP-Rick). (31)

En el InDRE se realiza el diagnóstico de rickettsiosis mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), método que constituye el estándar de oro para el diagnóstico por serología de las rickettsiosis; y se utiliza para confirmar infección aguda (≤ 14 días de la enfermedad), se utiliza esta técnica con la toma de muestra de suero y determinación de IgG, si se obtiene un resultado con título $\geq 1:64$ se considera positivo. De no obtenerse dicho título, se procede a la misma determinación en una segunda muestra que tenga al menos dos semanas de diferencia entre tomas (etapa convaleciente), se obtiene un resultado positivo (caso confirmado) si se demuestra un incremento de cuatro veces el título de anticuerpos con respecto al título de la primera muestra. (31)

La prueba de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), ha demostrado tener una especificidad del 100% y una sensibilidad del 84.6%. (32)

La primera toma de muestra para realizar IFI, se debe realizar en la etapa aguda de la enfermedad (≤ 14 días), la segunda toma se realiza después de 2 semanas respecto a la primera y antes de dos meses de iniciados los síntomas. El cumplimiento de esta temporalidad, es de suma importancia para el adecuado diagnóstico y clasificación. La ventaja que esta prueba proporciona, es la posibilidad de determinar la especie (*R. rickettsi* / *R. tiphy*) para la cual, es positiva la muestra. La principal desventaja que presenta esta técnica es la necesidad de muestras pareadas para emitir un resultado positivo confirmatorio. Las lecturas obtenidas de IFI se informan de la siguiente manera: (32)

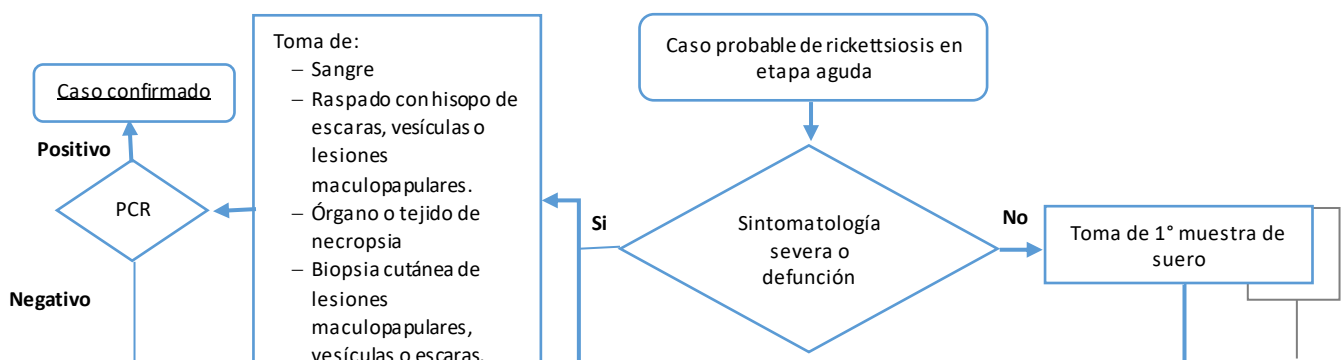
- **Indeterminado:** Aquella primera muestra en la cual no se detectaron anticuerpos presentes contra alguna de las especies del ensayo en título mayor o igual a 1:64, este resultado no es concluyente hasta el análisis de la segunda muestra considerando el intervalo de toma de muestra de 2 semanas en adelante hasta los dos meses.
- **Positivo:** cuando se presenta un título de anticuerpos mayor o igual a 1:64 en una primera muestra, para cualquier especie del ensayo (*R. rickettsi*/*R. tiphy*).
- **Positivo confirmado:** cuando se observe un aumento de 4 títulos en una segunda muestra respecto a los encontrados en primera muestra (si la primera muestra fue indeterminada en la segunda se toman como significativo un valor mayor o igual a 1:256).
- **Negativo confirmado:** cuando no se observa seroconversión de cuatro títulos entre primera y segunda muestra (cuando la primera fue indeterminada). (32)

Otra de las técnicas utilizadas, es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), dicha técnica detecta los ácidos nucleicos de la bacteria. Esta prueba se utiliza en casos de sintomatología severa o defunción y posee la ventaja de que puede realizarse la técnica a partir de muestras provenientes de sangre (incluso coagulada o hemolizada), raspado de lesiones, órganos o tejidos de necropsia, biopsias cutáneas, y líquido cefalorraquídeo. Debe tomarse de forma complementaria una muestra de suero para realizar IFI. Si el resultado de PCR se obtiene positivo, se considera entonces un caso confirmado. La principal desventaja de esta técnica, es que el resultado únicamente indica la presencia de ADN de *Rickettsia spp* en la muestra, sin poder llegar a determinar la especie. Se pueden obtener los siguientes resultados cuando se trabaja por medio de esta técnica:

- **Positivo:** La presencia de una curva sigmoide bien definida donde se distingan claramente las tres fases de la reacción de PCR y presente un valor Ct (del inglés cycle threshold, cuyo valor matemático es inversamente proporcional a la cantidad de ADN) menor o igual a 38 y amplificación de Ribonucleasa (RNAsaP) positivo indica la presencia de DNA de *Rickettsia spp* en la muestra.
- **Negativo:** sin amplificación del gen *gltA* pero con amplificación de RNAsaP.
- **Indeterminado:** amplificación de RNAsaP y amplificación del gen *gltA* con un Ct mayor a 38 que no pueden confirmarse con una repetición. Los resultados indeterminados sugieren la presencia de poco DNA.
- **No adecuado:** aplica para muestras concesionadas (con volumen de sangre menor a 0.2 ml, muestra conservada en formol o embebida parafina, etc.) (32)

Para el diagnóstico por laboratorio, el algoritmo incluye ambas técnicas, las cuales son complementarias entre sí, ya que requieren diferentes matrices de análisis (Fig. 1) (31)

Actualmente se han transferido ambas técnicas a los Laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP), sin embargo los únicos que cuentan con la autorización para emitir resultados de PCR en tiempo real son los laboratorios de las entidades de Baja California, Nuevo León, Oaxaca y Sonora. (31)



Tratamiento

Una adecuada evaluación de la sintomatología, junto con una historia clínica exhaustiva, serán las herramientas esenciales de los clínicos para realizar el diagnóstico diferencial y plan de tratamiento. Al menos 50% de los pacientes con FMMR podría requerir hospitalización. Aquellos pacientes que presenten evidencia de disfunción orgánica, trombocitopenia grave, cambios en el estado mental y necesidad de alguna terapia de apoyo, deben ser hospitalizados. Las consideraciones para hospitalizar a un paciente, incluyen varios factores, dentro de ellos, los sociales, posibilidad de tomar fármacos orales y comorbilidades. Si las pruebas de laboratorio de un paciente con antecedentes compatibles con FMMR presentan alteraciones como trombocitopenia, leucopenia o anomalías metabólicas, el médico debe considerar realizar pruebas de laboratorio específicas e iniciar terapia antimicrobiana oral empírica para el tratamiento de la FMMR. (29)

En México, de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento de la Fiebre Manchada por *Rickettsia rickettsii*, el tratamiento de primera elección son las tetraciclinas, de las cuales la doxiciclina es la más utilizada, tanto en niños como en adultos. La dosis recomendada en niños con un peso menor de 45 kg es de 4.4 mg/kg/día, dividido en dos dosis cada 12 horas. En los niños con peso mayor de 45 kg y adultos, la dosis es de 100 mg cada 12 horas. Los pacientes adultos que se encuentren críticamente enfermos, deberán recibir una carga de doxiciclina cada 12 horas por 72 horas (200 mg vía oral o intravenosa) y en niños con peso menor de 45 kg, se recomienda 4.4 mg/kg/dosis cada 12 horas por 72 horas. Posteriormente a las 72 horas, la dosis debe ser reducida a las dosis recomendadas previamente. Se recomienda el inicio del tratamiento durante los primeros 5 días de la enfermedad, así mismo no se recomienda la administración de forma profiláctica de tetraciclinas en pacientes asintomáticos en quienes se documente mordedura por garrapatas. El Cloranfenicol es el tratamiento alternativo para FMMR. La dosis recomendada en lactantes y niños es de 50 a 100 mg/kg/día fraccionado en 3 o 4 dosis, en adultos es de 50 a 100 mg/kg/día, fraccionada cada 6 a 8 horas. En pacientes embarazadas se recomienda de 50 a 75 mg /kg/día (máximo 2 g/día) en cuatro dosis. (33)

Existe evidencia de que el tratamiento debe iniciarse en cuanto se sospeche el diagnóstico, ya sea basado en hallazgos clínicos, de laboratorio o antecedentes epidemiológicos. La doxiciclina, debe ser usada en adultos y niños sospechosos de enfermedad rickettsial sin esperar la

confirmación por laboratorio, ya que un retraso en el tratamiento, conduce a un peor resultado.
(34)

Prevención

La prevención se efectúa principalmente, mediante la promoción de la educación para la salud y de la participación social, y está dirigida a formar consenso y corresponsabilidad en los individuos, la familia y los grupos sociales de la comunidad, con el propósito de que faciliten y participen en las actividades que se realicen contra esta enfermedad. Las acciones deberán dirigirse principalmente al control de la garrapata y a la protección de las personas expuestas a su picadura. Deberá evitarse la entrada del vector a través de los animales al interior de la casa.
(11)

Acciones de control vectorial

En México, las acciones que se llevan a cabo para el control vectorial en casos de infestación del humano por piojos, son la aplicación de insecticidas de baja toxicidad en cabeza, cuerpo y ropas de vestir o de cama en formulaciones de polvos, talco o jabones; en el caso de animales domésticos o ganado infestados por garrapatas, el control es mediante baños garrapaticidas o rociado directo. Estas acciones se deben coordinar con la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA). En viviendas y edificios se aplican los insecticidas de acción residual. De aplicarse medidas de control de vectores, es necesario valorar las tasas de infestación de los reservorios antes y después de las intervenciones. (14)

El manejo integrado de los vectores de rickettsiosis es la serie de medidas de control físico, fauna nociva (perros y gatos callejeros y roedores) y control químico; las cuales son aplicadas de forma secuencial y/o sincronizada para reducir las poblaciones del vector. Dentro de las medidas de control físico, se recomienda aplicar la estrategia de vivienda segura, la cual consiste en promover mejoras en las viviendas como emplaste y encalado de paredes, piso firme y techo metálico o de concreto. Además, chapear la vegetación alrededor de la vivienda y eliminar todos los cacharros así como eliminar cualquier tiradero de basura irregular próximo a las zonas residenciales. El control de fauna nociva consiste en la aplicación de ectodesparasitantes en perros con dueño y retiro de perros callejeros de la vía pública; éstas medidas se aplican simultáneamente con otras medidas de control. En el control químico, se deben aplicar rociados desde las calles con insecticidas de acción efímera en colonias completas en caso de que se

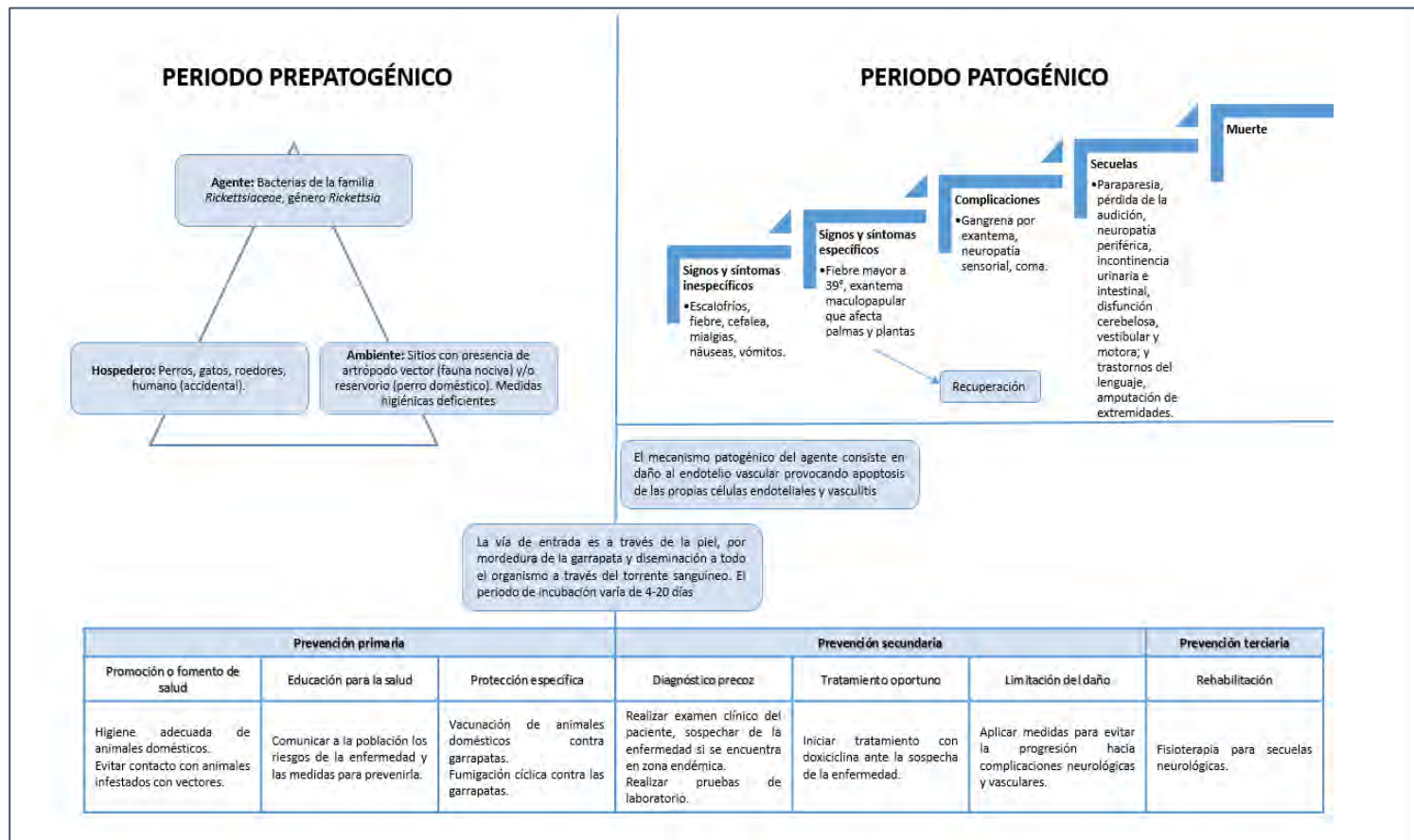
agrupen varios casos probables o de forma focalizada haciendo bloqueos alrededor de casos probables aislados. Complementariamente, se debe aplicar insecticida de acción residual en las viviendas con casos probables. (14)

Se han realizado trabajos dirigidos al control de las densidades vectoriales mediante la aplicación de insecticida de acción residual en viviendas intra y peridomiciliar, así como la ectodesparasitación de perros. A partir de 2010, se llevaron a cabo trabajos para establecer una vigilancia entomológica específica, diseñar un plan de acción de control, y evaluar el impacto del mismo mediante el uso de indicadores específicos. Así mismo, se han realizado capacitaciones al personal operativo de los estados con mayor incidencia de la enfermedad para la realización de actividades de control del vector, tanto en las viviendas como en el hospedero primario, evaluando el impacto posterior a la intervención. (1)

Los pobladores que se encuentran en zonas de alto riesgo, manifiestan poco conocimiento del tema y no aplican medidas preventivas, o bien cuentan con información de fuentes no confiables, por lo que deberían implementarse capacitaciones que multipliquen sus aprendizajes con datos correctos y adopten las medidas pertinentes sobre todo en zonas marginadas. (35)

Los niveles de prevención en la historia natural de la rickettsiosis se describen en el siguiente esquema (Fig. 1):

Figura 1. Historia Natural de la enfermedad de rickettsiosis



MARCO CONCEPTUAL

La prevalencia de las Rickettsiosis en los reservorios y vectores es poco conocida. Se han evaluado actividades regionales de prevención y control de la garrapata café en el ambiente y su reservorio natural (el perro), focalizadas en áreas de riesgo, con impacto sobre la densidad vectorial, sin embargo, la asignación de recursos ha sido limitada conforme a las necesidades actuales en el país (36)

La actual situación epidemiológica de las rickettsiosis hizo necesario la conformación de un sistema de vigilancia epidemiológica especial (a nivel nominal). La oportuna detección de casos probables y su tratamiento inmediato tiene como objetivo prevenir la ocurrencia de defunciones. El fortalecimiento de la vigilancia de las rickettsiosis a través de un Sistema Especial de Vigilancia

Epidemiológica, permitirá contar con información que orientará las acciones de prevención y control. (36)

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica (NOM-017), los casos y defunciones de rickettsiosis están sujetos a vigilancia epidemiológica. Éstos deben incluirse en la notificación semanal los casos probables o confirmados obtenidos de todas las unidades del Sistema Nacional de Salud. En cada nivel, la notificación semanal debe realizarse a través del “Informe semanal de Casos Nuevos de Enfermedades”, y son objeto de Estudio epidemiológico de caso. (37) Hasta 2014, no eran sujetos de sistema especial de vigilancia.

Componentes del sistema de vigilancia, flujo de información y funciones por nivel operativo

La notificación semanal de casos probables a la jurisdicción sanitaria se realiza por el nivel local mediante el informe semanal de casos (SUVE-1). El producto de este sistema es el número de casos por unidad notificante, edad, institución, sexo y semana de notificación. (38)

Al nivel local, también le corresponde la atención médica de casos, verificación de cumplimiento de la definición operacional de caso y la elaboración del estudio epidemiológico de enfermedades transmitidas por vector. Debe garantizar la toma y calidad de muestras al primer contacto con los servicios de salud de acuerdo al algoritmo diagnóstico, así como la toma de las dos muestras requeridas para el diagnóstico por inmunofluorescencia indirecta (IFI), entre otras funciones, también se encuentra la coordinación, notificación oportuna y realización de los estudios de caso y de brote, así como la elaboración de los formatos para su estudio. En el caso de que se presenten defunciones por probable rickettsiosis, éstas se deben notificar de forma inmediata, incluyendo los signos y síntomas que integren la definición operacional. Se deberá obtener copia del expediente clínico completo, y enviarlo a la Jurisdicción Sanitaria correspondiente, que a su vez enviará copia al estado y a la Dirección General de Epidemiología (DGE) en un periodo no mayor a 5 días hábiles posteriores a la detección de la defunción. (38)

A nivel jurisdiccional o delegacional entre las funciones más importantes se encuentran: la captura inmediata de la información de los estudios epidemiológicos de caso enviados por las unidades médicas, la notificación inmediata al nivel estatal, validación de la calidad de información de los estudios epidemiológicos, coordinación de la capacitación y adiestramiento

del personal en los procedimientos de vigilancia de rickettsiosis, evaluación de la información epidemiológica, elaboración y difusión de avisos o alertas epidemiológicas sobre riesgos a la salud de la población por rickettsiosis que deben estar avalados por el Comité Estatal de Vigilancia Epidemiológica (CEVE) y el Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE). Recibir y concentrar las muestras enviadas por las unidades médicas y remitirlas al laboratorio estatal debidamente identificadas bajo las especificaciones de los procedimientos de laboratorio. Así como garantizar la toma de las dos muestras sanguíneas para el diagnóstico por inmunofluorescencia. En cuanto a las defunciones, se encargará de la notificación al nivel inmediato superior en las primeras 24 horas posteriores a su ocurrencia y dictaminar todas las defunciones en el comité jurisdiccional en un lapso no mayor a 10 días posteriores a su ocurrencia, con el envío correspondiente del acta a la DGE. (38)

En el nivel estatal, se lleva a cabo entre otras funciones, la validación y verificación de la calidad de la información registrada en el sistema de información correspondiente, la notificación inmediata a la DGE y el envío semanal de la base de datos. Corresponde también a este nivel el dictamen de las defunciones con información clínico-epidemiológica completa, así como resultados del LESP. Toda defunción en la cual no haya sido tomada muestra para diagnóstico por laboratorio, será dictaminada por el comité estatal. Cuando no exista acuerdo en el dictamen realizado por los comités estatales, serán dictaminadas por el CONAVE. El envío del certificado de defunción y el reporte de causas de muerte sujetas a vigilancia epidemiológica (anexo 6) deberá ser enviado a la DGE para su ratificación o rectificación.

Por último, en el nivel nacional, entre otras funciones, se norman las de la vigilancia epidemiológica, se valida y difunde la información epidemiológica enviada por las entidades federativas, así como los dictámenes de las defunciones. Emisión de alertas o avisos epidemiológicos sobre riesgos en la salud de la población. Se evalúa el impacto de las acciones de prevención y control y se realizan supervisiones permanentes a todos los niveles técnico-administrativos para verificar el cumplimiento de los procedimientos de vigilancia epidemiológica de rickettsiosis. Corresponde también a este nivel, mantener actualizado el panorama epidemiológico de rickettsiosis a nivel nacional.

Sistema Especial de Vigilancia de las Rickettsiosis 2015.

Componentes de la vigilancia epidemiológica especial.

Con base en la NOM-017, las rickettsiosis forman parte de los padecimientos que son objeto de vigilancia epidemiológica, sin embargo, ya que la última actualización de la norma fue en el año 2012, no figura la vigilancia por sistema especial. (37)

Los criterios y procedimientos de la vigilancia especial de los padecimientos y eventos de interés epidemiológico, deben contar con la validación y consenso del CONAVE. Es facultad del CONAVE adicionar, eliminar o actualizar los padecimientos y eventos bajo vigilancia epidemiológica especial. Los formatos para el registro, notificación y estudio epidemiológico de los padecimientos y eventos bajo vigilancia epidemiológica especial son los consensuados en el CONAVE. Los padecimientos que requieren estudio epidemiológico de caso se notifican de acuerdo a los criterios y procedimientos del manual correspondiente. Los sistemas de vigilancia especial de interés regional y estatal deben ser consensuados en el CEVE y contar con la aprobación de la autoridad sanitaria a través del CONAVE. (37)

Derivado de la emergencia de la zoonosis en varios estados del país, se consideró un problema de Salud Pública nacional. Por lo que a principios del año 2015, se implementa el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis. (36) El flujo de información este sistema, es a partir de las unidades médicas las cuales notifican a la jurisdicción sanitaria todos los casos sospechosos. El nivel jurisdiccional realiza la captura de los casos en el sistema de información en el programa Access y envía al nivel estatal, quien concentra y valida las bases jurisdiccionales integrando la base estatal, la cual envía a la Dirección General de Epidemiología (DGE) con corte cada lunes antes de las 12 horas. Posteriormente el nivel Federal (DGE) concentra las bases estatales integrando la base nacional. (39)

Definiciones operacionales

De acuerdo al Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Vector (manual de ETV), se contemplan las siguientes definiciones operacionales: (38)

- **Caso probable:** toda persona que presente fiebre y dos o más de los siguientes signos o síntomas; cefalea, mialgias, exantema, náusea, hiperemia faríngea, vómito, dolor abdominal, diarrea, alteraciones neurológicas, signos meníngeos, alteraciones del citoquímico del LCR, púrpura, hemorragias a cualquier nivel, alteraciones hepáticas o hematológicas, hiponatremia, leucocitosis, leucopenia, elevación de DHL o choque y que se identifique alguno de los siguientes factores epidemiológicos:

- Presencia de vectores en áreas de residencia o visitadas en las dos semanas previas al inicio del cuadro.
 - Antecedentes de visita o residencia en áreas con transmisión de Rickettsiosis en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico.
 - Existencia de casos confirmados en la localidad.
 - Antecedente de mordedura de garrapata o contacto con perros en las dos semanas previas al inicio del cuadro.
- **Caso confirmado:** Todo caso probable en quien se confirme la presencia de *Rickettsia spp* mediante pruebas de laboratorio reconocidas por el InDRE.
 - **Caso descartado:** Todo caso probable en quien no se identifica la presencia de *Rickettsia spp* mediante las pruebas de laboratorio reconocidas por el InDRE.

En menores de cinco años se puede considerar solo la fiebre y la identificación de alguna asociación epidemiológica. (38)

Epidemiología

A nivel mundial, no se conoce la prevalencia de la enfermedad, dado que el diagnóstico puede confundirse con otras enfermedades, que pueden ser transmitidas por vector (principalmente leptospirosis y dengue hemorrágico); (28) (26) o aquellas que no son transmitidas por vector pero que comparten características clínicas y deben incluirse en el diagnóstico diferencial como meningococcemia, fiebre tifoidea, sífilis secundaria, algunas viriasis exantemáticas, síndrome mononucleósico y en niños enfermedad de Kawasaki. (28) En ocasiones no se dispone de métodos de laboratorio para confirmarla. Sin embargo, de acuerdo con datos publicados por la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades transmitidas por vectores representan más del 17% de todas las enfermedades infecciosas. En todo el mundo se registran cada año más de 1,000 millones de casos y más de 1 millón de defunciones. La distribución de estas enfermedades está determinada por una compleja dinámica de factores medioambientales y sociales. En los últimos años, la globalización de los desplazamientos y el comercio, la urbanización no planificada y los problemas medioambientales, entre ellos el cambio climático, están influyendo considerablemente en la transmisión de enfermedades. Muchas de estas enfermedades son prevenibles mediante medidas de protección fundamentadas. (40)

La epidemiología de la enfermedad está relacionada con la garrapata huésped que constituye al mismo tiempo el reservorio y el vector. Diferentes especies de garrapatas, en distintas regiones geográficas (*Dermacentor variabilis* y *D. andersonii* en EE.UU., *R. sanguineus* en México y *Amblyomma cajennense* en América del Sur) transmiten la enfermedad. (28)

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* es de amplia distribución mundial, en las Américas, se reportan casos en las regiones en Norte, Centro y Sur. Los primeros enfermos fueron documentados en Estados Unidos de América (EUA) a finales del siglo XIX en la mayor cordillera del Oeste de ese país: las Montañas Rocosas, de donde tomó su nombre. Desde su identificación, fue considerada como una amenaza para quien la padecía y el exantema petequial típico de las formas graves dio origen a la etiqueta de “fiebre manchada” o “sarampión negro”.

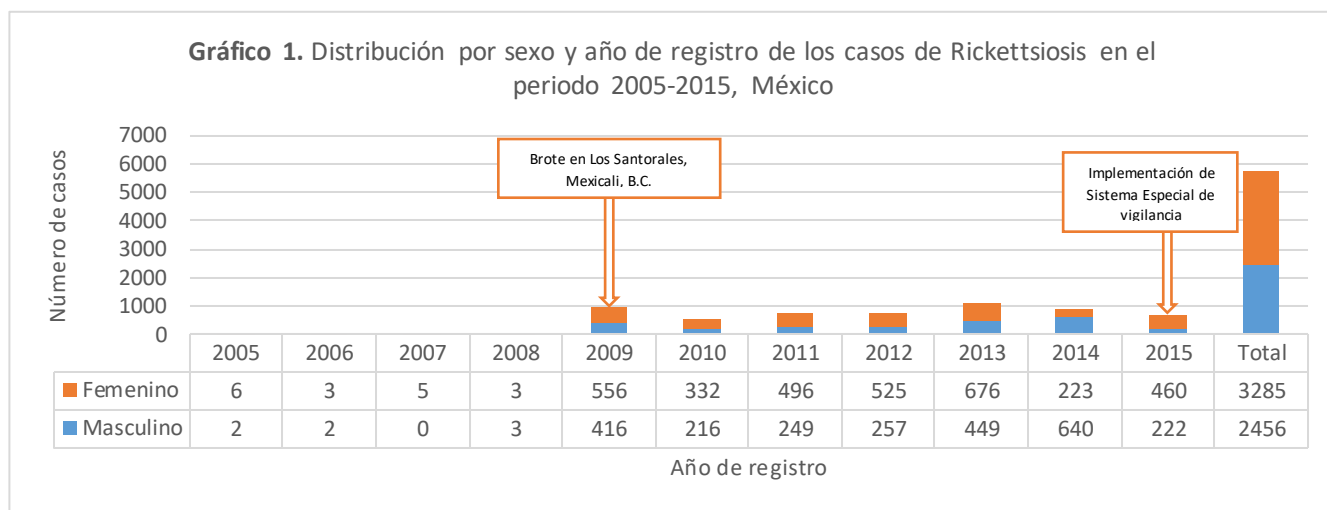
La epidemiología de las infecciones por rickettsia es insuficientemente conocida en las Américas. Se reconocen brotes esporádicos de fiebre manchada de las montañas Rocosas con mortalidad extremadamente alta. La distribución geográfica, incidencia y letalidad no son realmente conocidas debido a que no se dispone de métodos de diagnóstico efectivos. La FMMR tiene ondas periódicas de incidencia progresivamente aumentada que se extienden por décadas. (16)

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas ha sido una enfermedad de declaración obligatoria en los Estados Unidos desde 1920. Los CDC compilan el número de casos reportados por los departamentos de salud del estado. La incidencia de FMMR ha aumentado durante la última década, de menos de 2 casos por millón de personas en el año 2000 a más de 6 casos por millón en 2010. Durante el mismo período, los casos de FMMR que resultan en la muerte (letalidad) han disminuido a un mínimo de menos del 0,5%. (41)

En América del Sur los casos de Rickettsiosis han ocurrido tanto en áreas desarrolladas como en áreas pobres como algunas regiones de Brasil, Perú y otros países. La transformación de la ecología y la baja condición socio-económica de la población son factores que contribuyen a mantener y reintroducir la Rickettsiosis en muchas áreas de América del Sur. A pesar de la baja magnitud (los datos disponibles son escasos y pueden no expresar la magnitud real de la enfermedad, reflejando muy probablemente un subdiagnóstico importante en toda la región de América del Sur), posee alta vulnerabilidad (refiriéndose a la vulnerabilidad como la cualidad de tener un tratamiento específico altamente efectivo) y trascendencia, la cual es expresada por la ocurrencia de brotes y grupos familiares con alta proporción de casos fatales, pueden definirla

como un problema de salud pública. Sin embargo, su impacto real, no podrá ser valorado de no desarrollarse métodos adecuados y estandarizados de diagnóstico y vigilancia epidemiológica. (16)

En México, América Central y Sudamérica la Fiebre Manchada es considerada una enfermedad reemergente y que ocasiona mayor morbilidad en el norte de México (42) (43). Del año 2005 al 2015 se notificaron 5,060 casos nuevos de rickettsiosis (incluyendo fiebre manchada, tifo murino y tifo epidémico) a nivel nacional, y 205 defunciones. El año en que se registró el mayor número de casos fue 2013, con 1,125. Sin embargo, en el año 2009, fue cuando se registró el mayor



Fuente: SINAVE/DGE/SUAVE/Cubos de información 2005-2014.

aumento en el número de casos respecto a los años anteriores, ya que del 2005 al 2008, se habían notificado únicamente 24 casos, y tan sólo en el año 2009, se notificaron 972. El incremento en la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, así como de su notificación y registro a partir del año 2009, han propiciado también que se observe un aumento en el número de casos (Gráfico 1). (43) Las entidades más afectadas son las del noroeste del país (Baja California, Sonora, Baja California Sur, Coahuila y Sinaloa), este comportamiento puede deberse a la relación geográfica entre estas entidades, ya que comparten características demográficas, ambientales y sociales, que mantienen un ambiente propicio para la proliferación del vector.

Durante este periodo, el grupo de edad más afectado fue el de 25-44 años, con 1,294 casos, seguido del grupo de 0-4 años (973), 5-9 años (655) y 10-14 años (589). (43)

En cuanto a defunciones, de acuerdo a registros obtenidos de las bases de datos sobre defunciones de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) se notificaron un total de

205 en el mismo periodo, siendo el grupo de edad más afectado el de 10-14 años (38), seguido del de 25-44 (35), 5-9 años (33) y 0-4 años (32) en el mismo periodo. (44)

La distribución de casos y defunciones por grupo de edad, tiene relevancia ya que la población adolescente e infantil es la más vulnerable a la enfermedad, lo cual puede estar relacionado probablemente con las actividades propias de la edad y a la convivencia con el principal reservorio del vector, el perro.

La tasa de letalidad a nivel nacional varía entre el 3% y el 11%, de acuerdo al grupo de edad, presentando una mayor letalidad en los grupos de 65 y más años (11%) y en los de 10-14 y 50-59 (6%). (44)

En algunos estados, la letalidad por Fiebre manchada en pacientes pediátricos, es mayor a cualquier otro padecimiento infeccioso de interés epidemiológico (45)

Se han implementado diversas estrategias para la disminución de casos y defunciones por esta enfermedad, la mayoría de ellas encaminada al control del vector. Sin embargo, todas estas acciones requieren la participación activa de la población y sobre todo su sensibilización ante el problema de salud. Los resultados de las estrategias de capacitación a la población, parecen tener impacto en cuanto al control del vector, sin embargo, requieren de seguimiento y apoyo presupuestal para continuar con campañas permanentes de educación y participación de la comunidad. (35)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Del año 2009 al 2012, se presentó un incremento en el registro de casos por asociación clínico-epidemiológica de rickettsiosis en el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE). Por otra parte el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), informó haber encontrado como muestras positivas 8,554, registrando un incremento anual desde 2009 en el que se presentaron 974 muestras positivas, en 2010, 1,944, para 2011 se incrementó a 2,771 y en 2012 notifica 2,865 muestras positivas. En 2012 con excepción del estado de Tlaxcala, se identifican muestras positivas en todas las entidades federativas. (1)

De las 2,865 muestras reportadas como positivas por el InDRE en 2012, se distribuyen en todo el territorio nacional, teniendo alta incidencia principalmente en los estados de Nuevo León (615), Sinaloa (472), Coahuila (444), Michoacán (350) y Baja California Sur (233), Hidalgo (76), Veracruz (72), Morelos (68), Colima (63) y Sonora (62). (1)

En cuanto a las defunciones, en los años de 2010 y 2011 se reportan 38 defunciones principalmente en los estados de Baja California, Coahuila, Sinaloa y Sonora, afectando mayormente a los grupos de edad de entre 5-14 años, seguidos por 1-4 años y 25-44 años de forma predominante. (1)

A pesar de que la cifra de defunciones podría considerarse relativamente baja, en comparación con otras enfermedades transmitidas por vector (por ejemplo, dengue), el problema adquiere gran importancia si consideramos que la enfermedad es prevenible y cuenta con un tratamiento específico altamente efectivo. Aunado a esto, los grupos que se encuentran mayormente afectados corresponden a población infantil y a población económicamente activa.

En los últimos años la recurrencia de formas graves de esta enfermedad y el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica han propiciado un incremento en la notificación de casos en algunas regiones del país. (1)

Por otra parte, aún existen limitaciones en el diagnóstico de laboratorio de la rickettsiosis en humanos, ya que no se cuenta con pruebas de laboratorio para confirmación rápida, y debe ser considerado el inicio de una terapia empírica en pacientes con presentación clínica compatible. (2) La IFI para la detección de anticuerpos frente a *Rickettsia* está considerada la mejor prueba diagnóstica serológica, sin embargo, se encuentra limitada por las reacciones cruzadas entre diferentes especies de *Rickettsia*. Otra limitación común a otros ensayos serológicos, es la necesidad del estudio de sueros pareados para poder demostrar una seroconversión, ya que en ocasiones no se llega a disponer de una segunda muestra de suero. Un inconveniente adicional es que la seroconversión puede tardar varias semanas en producirse desde el inicio de los síntomas, retrasando en el diagnóstico. Además, en algunos casos no se produce seroconversión, lo que no excluye la enfermedad. (46)

A pesar de que el inicio de tratamiento no depende del diagnóstico confirmatorio por laboratorio, sino de la misma sospecha clínica, el tratamiento que reciben los pacientes resulta inadecuado o tardío, contribuyendo a un desenlace fatal. (1)

Actualmente, no se cuenta con una descripción actualizada del comportamiento de la enfermedad a nivel nacional, ni se ha analizado la tendencia que ha seguido a lo largo de los últimos años. Es probable que se haya presentado un mayor número de casos previo a la presentación del importante brote registrado en el año 2009, sin embargo, por lo ya descrito anteriormente, el diagnóstico de la enfermedad representa un verdadero reto para el clínico, y pudo haberse omitido, y ser mal clasificada la enfermedad.

En México, los estudios realizados anteriormente sobre factores de riesgo para morir por rickettsiosis, han sido únicamente en entidades federativas específicas, sin embargo, no se ha realizado un estudio que involucre a todo el territorio nacional, esto debido a que anteriormente el registro de los casos solamente se llevaba a cabo mediante el SUVE, y no se contaba con información que involucrara un registro nominal ni variables de factores de riesgo. El sistema especial de reciente creación, contiene datos a nivel nacional de los casos y defunciones, así como de estos factores.

JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta que el Programa de Acción Específico para la Prevención y Control de la Rickettsiosis 2013, se creó por iniciativa del gobierno federal con el fin de controlar el aumento de casos y defunciones por rickettsia en la población vulnerable del norte del país, priorizando el control del vector transmisor tanto en el ambiente como en el reservorio. (1)

Por medio de la implementación de este programa, se busca la atención y tratamiento de los casos con rickettsiosis mediante el diagnóstico oportuno, limitando su transmisión en áreas de mayor incidencia de casos; y fortaleciendo la coordinación interinstitucional para el control de la rickettsiosis, en coordinación en el registro de rickettsiosis en el sistema de información oficial. (1)

Anteriormente, en el año 2001, ya se había establecido que el comportamiento epidemiológico necesariamente debe ser actualizado en forma permanente, porque las variaciones demográficas, de clima y la evolución de los microorganismos son constantes. (47)

Para cumplir esta iniciativa, y aunado a las acciones de control vectorial, se requiere contar con información sobre el comportamiento de la enfermedad no sólo de los casos, sino también de las

defunciones, así como de los factores que continúan contribuyendo al desenlace fatal a pesar de contar con un tratamiento específico y medidas de prevención en nuestro país.

Las condiciones demográficas, de desigualdad social y económica en México han favorecido el desarrollo de la rickettsiosis, particularmente en estratos socioeconómicos bajos, donde las características de viviendas construidas de adobe con piso de tierra y la convivencia con gran cantidad de perros con libre acceso a las viviendas, (48) proveen el ambiente propicio para la presencia y reproducción del vector, así como de su reservorio principal, el perro. Se ha identificado que existen otros factores que juegan un papel en la transmisión de las rickettsiosis, como el hacinamiento y las malas condiciones de higiene. (4) (1) Entre los factores externos al individuo uno de las más importantes son las condiciones climáticas (cambios de temperatura, precipitaciones o humedad), que pueden influir sobre el comportamiento, estacionalidad, y abundancia de los vectores, sus hospederos y reservorios naturales, afectando la frecuencia y la distribución a nivel global de las enfermedades transmitidas por vectores, así mismo, sobre la dinámica estacional e interanual de patógenos, vectores, hospedadores y reservorios. (49)

Desafortunadamente, nuestro país cuenta con regiones que presentan todas las características que influyen en el desarrollo de la enfermedad y que puede derivar en defunciones por esta causa. Desde las condiciones demográficas, sectores de población con bajo estrato socioeconómico, presencia de vectores y reservorios infectados; hasta las condiciones climáticas. Por lo que se requiere implementar acciones preventivas en todas las áreas, no solamente enfocadas al vector, esto para lograr inferir sobre todos los factores modificables.

Contar con una descripción y tendencias a nivel nacional de la enfermedad de forma detallada, permitirá sentar los antecedentes para reconocer su comportamiento a lo largo del periodo de estudio y la situación actual de la misma.

Por otra parte la identificación de los factores asociados a la mortalidad por rickettsiosis, permitirá realizar intervenciones en salud pública para disminuir la morbilidad y letalidad por esta enfermedad y a su vez proporcionará información para la toma de decisiones, ampliando las opciones para realizar otras intervenciones, las cuales actualmente se encuentran encaminadas en su mayoría al control vectorial y del reservorio.

Del mismo modo, si se identifican los factores que contribuyan a un desenlace fatal, se podrá contar con información para realizar intervenciones para contar con un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles fueron los factores de riesgo para las defunciones por rickettsiosis ocurridas en México, en el periodo del 1° de enero de 2015 al 31 de marzo de 2017?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores y cuantificar el riesgo para las defunciones por rickettsiosis ocurridas en México en el periodo del 1° de enero de 2015 al 31 de marzo de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Con la información obtenida a partir del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis:

1. Realizar una caracterización clínico-epidemiológica de los casos y defunciones confirmados registrados en la base del Sistema Especial de Vigilancia de rickettsiosis.
2. Seleccionar las variables de interés de los casos y las defunciones registradas en la base de datos del Sistema Especial de Vigilancia, con base en el estudio epidemiológico de caso de enfermedades transmitidas por vector.
3. Identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad por rickettsiosis a partir de la introducción del sistema especial (año 2015).
4. Cuantificar la asociación de los factores de riesgo identificados, con la mortalidad por rickettsiosis en el mismo periodo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Con la información obtenida a partir del SUAVE:

1. Describir los casos probables de rickettsiosis notificados en el Sistema Único Automatizado de Información (SUAVE) en el periodo 2007-2017.
2. Realizar una caracterización de los casos probables de rickettsiosis por sexo, grupo de edad, año de diagnóstico, diagnóstico probable, institución que notifica, entidad federativa y municipio de residencia.
3. Definir la tendencia del comportamiento de la enfermedad en el periodo 2007-2017.

HIPÓTESIS

El retraso en el inicio del tratamiento será el factor de riesgo que contribuya en mayor grado a las defunciones por rickettsiosis en México en el periodo del 1° de enero de 2015 al 31 de marzo de 2017,

METODOLOGÍA

Se realizó la identificación de factores de riesgo asociados con las defunciones notificadas a partir del año 2015, para lo cual se utilizaron los registros del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis. Se tomaron en cuenta todos los registros de casos y defunciones confirmados por laboratorio que se encuentren en el sistema especial de vigilancia epidemiológica, para identificar los factores de riesgo de los casos confirmados que fallecen y no fallecen.

Se realizó el análisis por separado de las variables que pudieron aportar datos más específicos sobre los factores relacionados con la morbilidad y mortalidad, teniendo en cuenta que el Sistema de Vigilancia Epidemiológica especial de esta patología es de reciente creación y no se cuenta con datos históricos.

La utilidad de las variables diagnóstico probable y diagnóstico inicial hospitalario, radica en que, si se identifica un diagnóstico inicial distinto a rickettsiosis, el tratamiento del paciente puede estar mal encaminado, o en su defecto, iniciarse de forma tardía. Se requiere de la sospecha de esta patología desde el inicio del cuadro clínico para que se inicie el tratamiento de manera oportuna.

En caso de ser un diagnóstico inicial distinto a rickettsiosis, se considera un factor de riesgo para un desenlace fatal.

Se realizó una descripción de los casos por sexo, grupo de edad, año de diagnóstico, especie, institución notificante y entidad federativa de residencia de aquellos casos con diagnóstico probable de rickettsiosis notificados a través del SUAVE en el periodo de 2007 a 2017 (SE 13). Así mismo se realizaron medidas de frecuencia y ocurrencia.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para identificar los factores asociados a las defunciones por rickettsiosis a través del análisis de la base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis; se realizó un estudio de tipo transversal (observacional, analítico, retrospectivo), con datos secundarios.

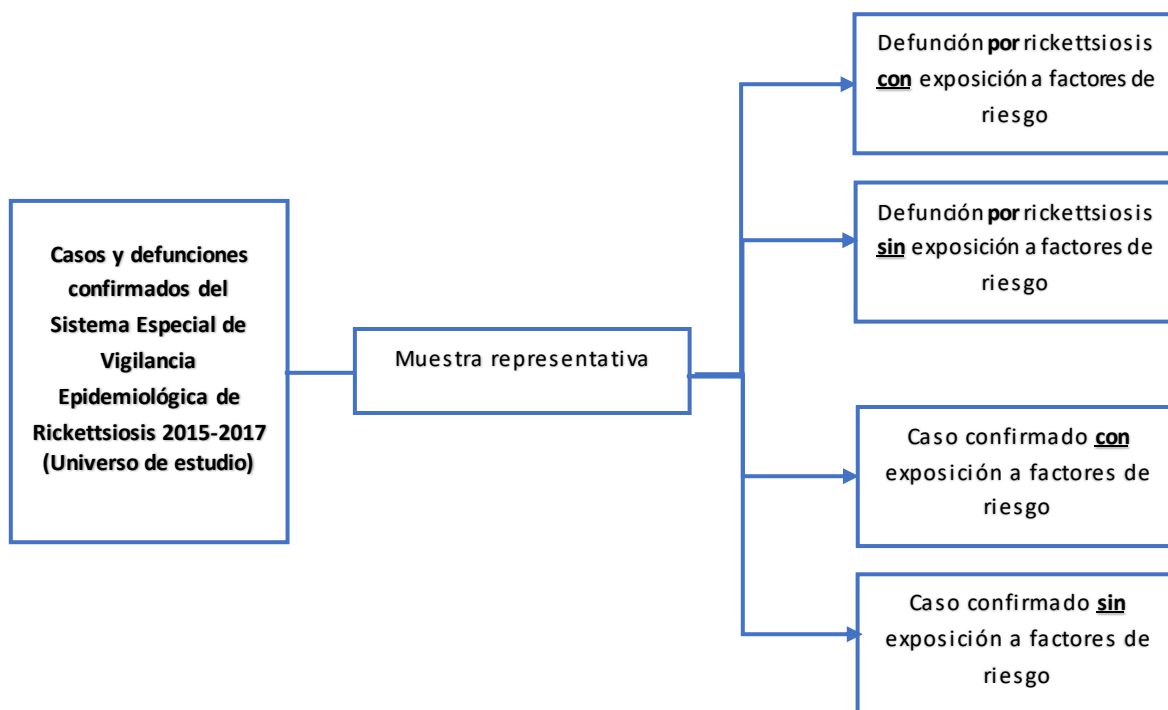


Figura 2. Esquema del diseño de la identificación de factores asociados a las defunciones.

Se calculó la letalidad y se identificó la exposición a los factores de riesgo incluidos como variables que se consideraron los más importantes. El resto de las variables se utilizaron para el análisis descriptivo de la base de datos. (Figura 2)

Para realizar la descripción y tendencias de la enfermedad, se hizo a través del análisis de los casos probables registrados en SUAVE en el periodo de 2007 a 2017 (SE 13), se realizaron medidas de tendencia central de las variables sexo, grupo de edad, año de diagnóstico, diagnóstico probable, institución notificante, entidad federativa y municipio de residencia. (Figura 3). Así mismo se realizaron medidas de frecuencia y ocurrencia.

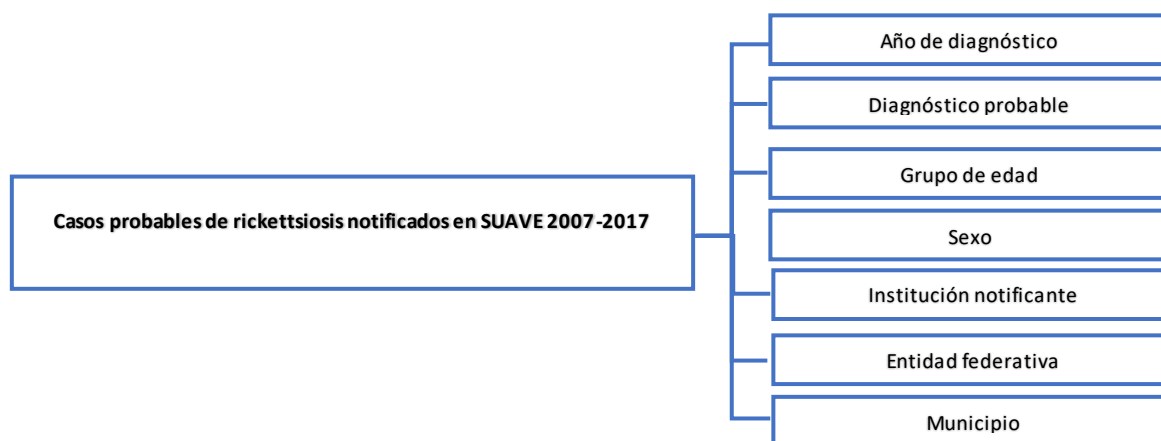


Figura 3. Esquema del diseño de la descripción y tendencias de la enfermedad.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población elegible para la identificación de factores asociados, fueron aquellos que vivían en áreas donde se hubiera comprobado la presencia de la enfermedad y la circulación del vector.

La población de estudio para la identificación de factores asociados, fueron los casos y defunciones confirmados de rickettsiosis que se encuentren registrados en el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis, en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2015, al 31 de marzo de 2017 (SE 13).

La población de estudio para realizar el descripción y tendencias de la enfermedad, fue el total de casos de rickettsiosis registrados en el SUAVE, en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2007, al 31 de marzo del 2017 (SE 13).

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Selección de la muestra

Para la identificación de factores asociados, se tomaron los casos confirmados registrados en la base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de rickettsiosis de la Dirección General de Epidemiología registrados en el periodo del 1° de enero del 2015 al 31 de marzo de 2017 (SE 13).

Para realizar la descripción y tendencias de la enfermedad, se tomó el total de casos con diagnóstico probable de rickettsiosis registrados en el SUAVE, en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2007, al 31 de marzo del 2017.

Tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de la muestra para población finita con la siguiente fórmula:

$$x = Z \left(\frac{c}{100} \right)^2 r(100 - r)$$

$$n = \frac{Nx}{(N - 1)E^2 + x}$$

$$E = \text{Sqrt} \left[\frac{(N - n)x}{n(N - 1)} \right]$$

La cual considera los siguientes parámetros:

- Tamaño de la población (N) = 1,421
- Valor crítico para el nivel de confianza C $[Z(c/100)] = 1.96$
- Margen de error = 5%
- Nivel de confianza = 95%
- Variabilidad (r) = 50%

El resultado del cálculo de tamaño de muestra fue de **303 registros** utilizando un muestreo aleatorio simple.

Se utilizó el total de registros de la base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para identificar los factores asociados a las defunciones se utilizaron los siguientes:

Criterios de inclusión

- Casos y defunciones de rickettsiosis con toma de muestra y resultado **confirmatorio por laboratorio** notificados en el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis en el periodo de 1° de enero del 2015 al 31 de marzo de 2017.

Criterios de exclusión

- Casos y defunciones de rickettsiosis que hayan cumplido con la toma de muestra para diagnóstico por laboratorio y la notificación en el Sistema Especial en el periodo establecido, pero que el proceso de la muestra arroje un resultado indeterminado o no adecuado.

Criterios de eliminación

- Al ser un estudio transversal, solamente se realizará una medición, sin seguimiento de los casos, por lo que no se aplicaron criterios de eliminación.

Para realizar la descripción y tendencias de la enfermedad se utilizaron los siguientes:

Criterios de inclusión

- Casos probables de rickettsiosis notificados en SUAVE en el periodo de 1° de enero del 2007 al 31 de marzo de 2017.

Criterios de exclusión

- Ninguno

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis en el periodo 1° de enero de 2015 a 31 de marzo de 2017.
 - La base se integra con los datos provenientes de los formatos de estudio epidemiológico de enfermedades transmitidas por vector de todos los casos que

cumplan con definición operacional de probable de rickettsiosis, que se anexa a expediente clínico, la información es recabada por la unidad médica que otorga la atención al paciente. Posteriormente, es concentrada por los niveles jurisdiccional y estatal.

- La información se captura en una base de datos en el programa Acces y es enviada de forma semanal al área correspondiente de la Dirección General de Epidemiología.
2. Base de datos del SUAVE en el periodo del 1° de enero de 2007 al 31 de marzo de 2017.
- La base se conforma con la información proveniente de las unidades médicas sobre los casos probables que se concentran en el informe semanal de casos del Sistema Único de Información y Vigilancia Epidemiológica (SUVE), el cual a su vez, se concentra la plataforma electrónica del (Sistema Único Automatizado de Vigilancia Epidemiológica (SUAVE).
 - La información se captura por las unidades médicas que otorgan la atención, y se envía de forma semanal a la Jurisdicción Sanitaria y posteriormente a la Dirección General de Epidemiología (DGE).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos proveniente del Sistema Especial, se analizó de la siguiente manera:

Análisis univariado

- Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias simples y proporciones.
- Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar).

Análisis bivariado:

- Se construirán tablas de 2x2 y de 2xk, se utilizará como medida de asociación la razón de momios para la prevalencia como estimador de riesgo de morir en presencia de cada una de las variables de interés. Se obtendrán los valores de p a un nivel de significancia de 0.05 con sus respectivos Intervalos de confianza al 95% (I.C.95%). Se realizarán pruebas de hipótesis como Chi².

Análisis multivariado:

- La asociación entre la defunción por rickettsiosis y los resultados de interés: Tener comorbilidades (Sí/No), entre los casos y ser defunción (Sí/No), entre los casos con retraso en la atención médica (Sí/No) y ser defunción (Sí/No), entre ser defunción (Sí/No) y haber tenido un diagnóstico inicial distinto a rickettsiosis (Sí/No), se examinará mediante análisis de regresión logística múltiple para calcular las Razones de Momios para la Prevalencia (RMP) y sus intervalos de confianza al 95%, después de ajustar por otras variables potencialmente confusoras. Se probarán modelos de bondad de ajuste. Todos los análisis se realizarán utilizando Stata versión 12 (Stata Corp, College Station, TX, EE.UU.).

La base de datos proveniente de SUAVE, será analizada de la siguiente manera:

- **Análisis univariado**

- Para la descripción de las variables cualitativas de las tendencias de la enfermedad, se utilizaron frecuencias simples.
- Se utilizó regresión lineal con el fin de conocer el comportamiento de la enfermedad con respecto a las defunciones a lo largo del periodo establecido.
- Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- El presente trabajo fue sometido a revisión por los comités de ética e investigación de la Dirección General de Epidemiología y tras atender las observaciones señaladas, fue aprobado.
- Con base en el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título V, artículo 96, apartados I y II, todos los procedimientos y actividades realizadas en el presente trabajo se consideran como categoría I.- “investigación sin riesgo”, debido a que se emplean técnicas y métodos de investigación documentales, y

no se realiza ninguna intervención o modificación de variables en los individuos que participan en el estudio.

- Se trabajó con fuentes de datos secundarias.
- Se elaboró un documento de confidencialidad para el manejo de datos, enfatizando que el único objetivo del manejo de la información, será para propósito del estudio.
- La información recolectada se resguardó bajo contraseñas en su versión electrónica, el acceso se realizó únicamente mediante contraseña alfanumérica que sólo el investigador conoce. Los datos que pudieron obtenerse en su versión física, fueron utilizados bajo cadena de resguardo.
- No hay conflicto de intereses

LOGÍSTICA

Recursos humanos

- **Investigador principal:** Dra. Gloria Paulina Alarcón Hernández. Residente de Tercer Año de Epidemiología. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México.
- **Directora de Tesis:** Dra. María Eugenia Jiménez Corona.

Recursos materiales

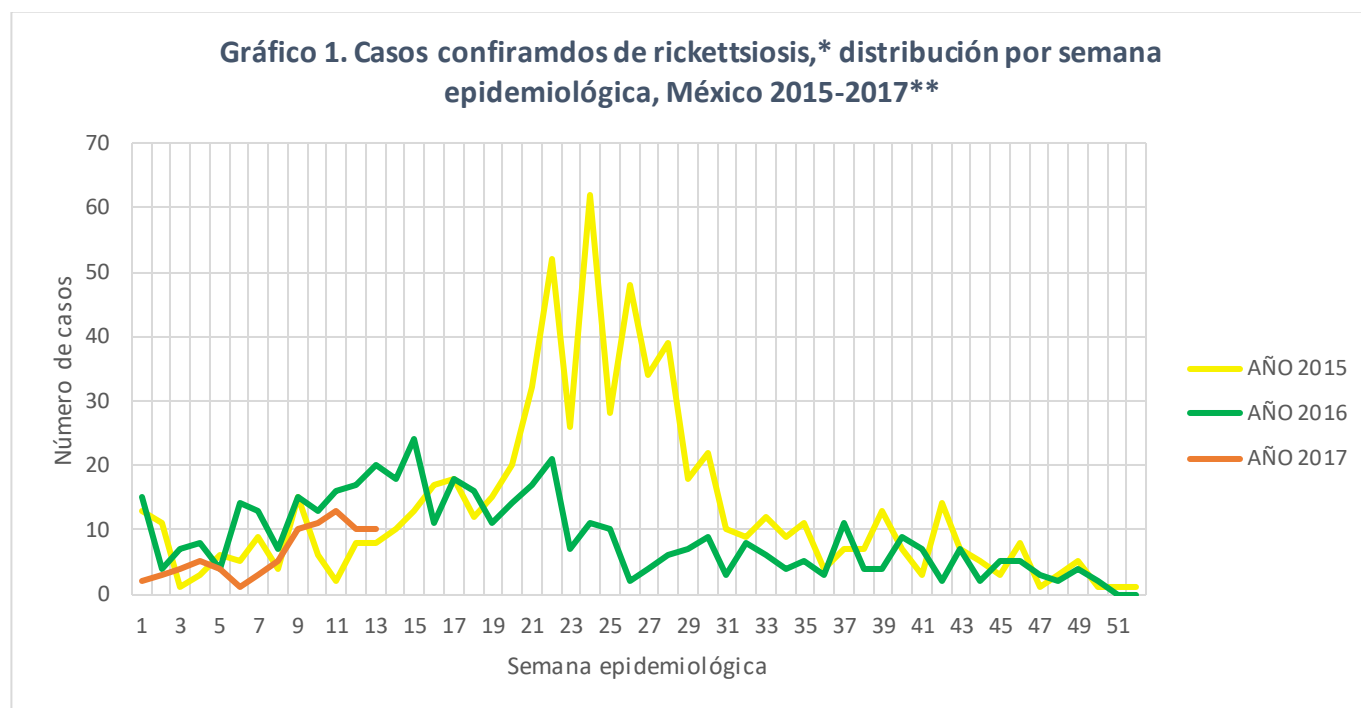
Para la realización de la tesis, se utilizaron los siguientes recursos materiales:

- Equipo de cómputo portátil
- Paquetería de Microsoft Office
- Paquete de Análisis Estadístico: Stata12

RESULTADOS

ANÁLISIS UNIVARIADO

En la base de datos del sistema especial de vigilancia epidemiológica de rickettsiosis se incluyeron 1,296 casos confirmados, de los cuales 167 fueron defunciones. La media de edad entre los confirmados (casos y defunciones) fue de 30.28 años (DE \pm 18.27) y una mediana de 30, con un rango de 0-87 años.

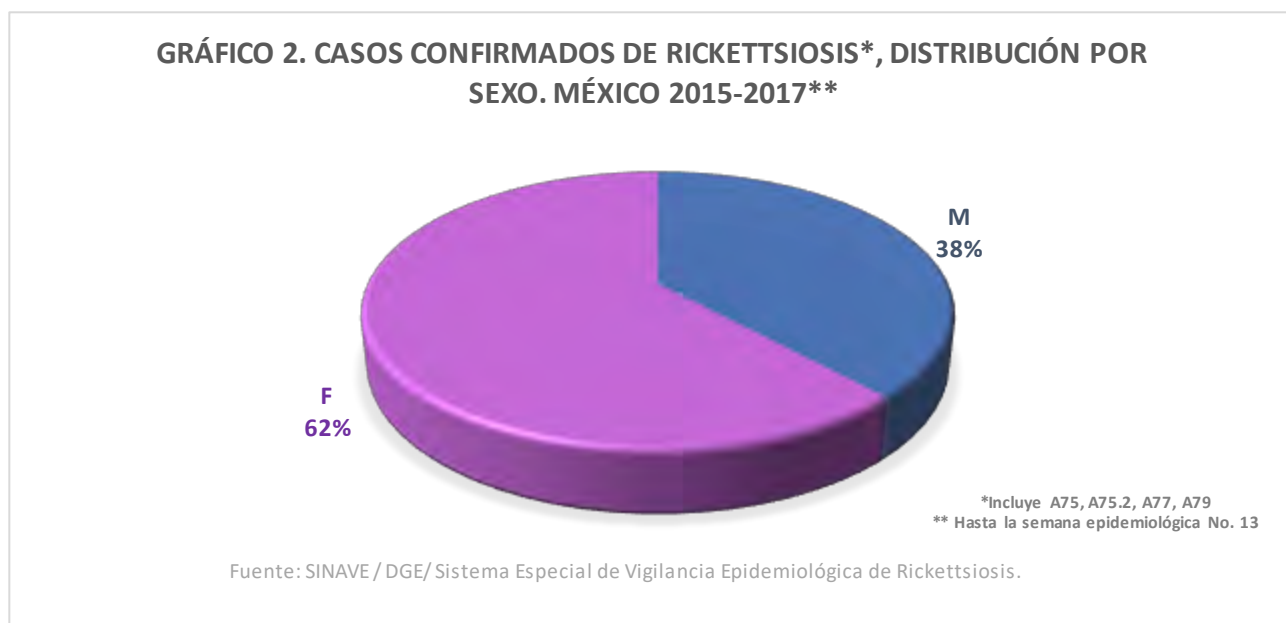


En la distribución de casos por semana epidemiológica, al cierre del año 2015, se registró el mayor número de casos acumulados (698), pudiendo influir la implementación del sistema especial en una mejor vigilancia del padecimiento y por lo tanto mayor notificación de casos. En este año, entre la semana epidemiológica 19 y 31 se registra la mayor proporción de casos (406), representando el 67% del total de casos notificados durante todo el 2015 y el punto máximo es de 62 casos en la semana 24.

Durante el año 2016, se registraron en total 455 casos. El mayor registro se presentó entre las semanas 9 y 22 (231 casos). En este año, no se presentó un incremento tan marcado como en el año 2015; más bien se presentó un registro constante a lo largo del año.

En el 2017, hasta la semana epidemiológica número 13, se tiene un registro de 81 casos. Se ha incrementado la notificación a partir de la semana 9, sin embargo, no es posible observar una tendencia debido a que aún es un corto periodo. En comparación con los dos años anteriores, ha disminuido el número de casos notificados, durante 2016 se habían notificado 153 y durante 2015, 91 casos en el mismo periodo (SE 1-13). [Gráfico 1]

Existe un predominio del sexo femenino representando el 62% de los casos confirmados, y 38% el sexo masculino [Gráfico 2].



El 85% de los casos se presentaron entre los 5 y 54 años, siendo el grupo de edad más afectado el de 10-14 años con 140 casos, seguido por el grupo de 15 a 19 años con 133 casos y el de 40-44 años con 124 casos [Gráfico 3]. La convivencia con el vector y el contacto con el reservorio, pueden ser factores que contribuyan a la presentación de los casos en este grupo de edad.

Es importante señalar que la mayoría de los casos se encuentran distribuidos en población económicamente activa, lo que puede repercutir en altos costos por incapacidad y secuelas.

Grafico 2. Casos confirmados de rickettsiosis*, distribución por grupo de edad. México 2015-2017**

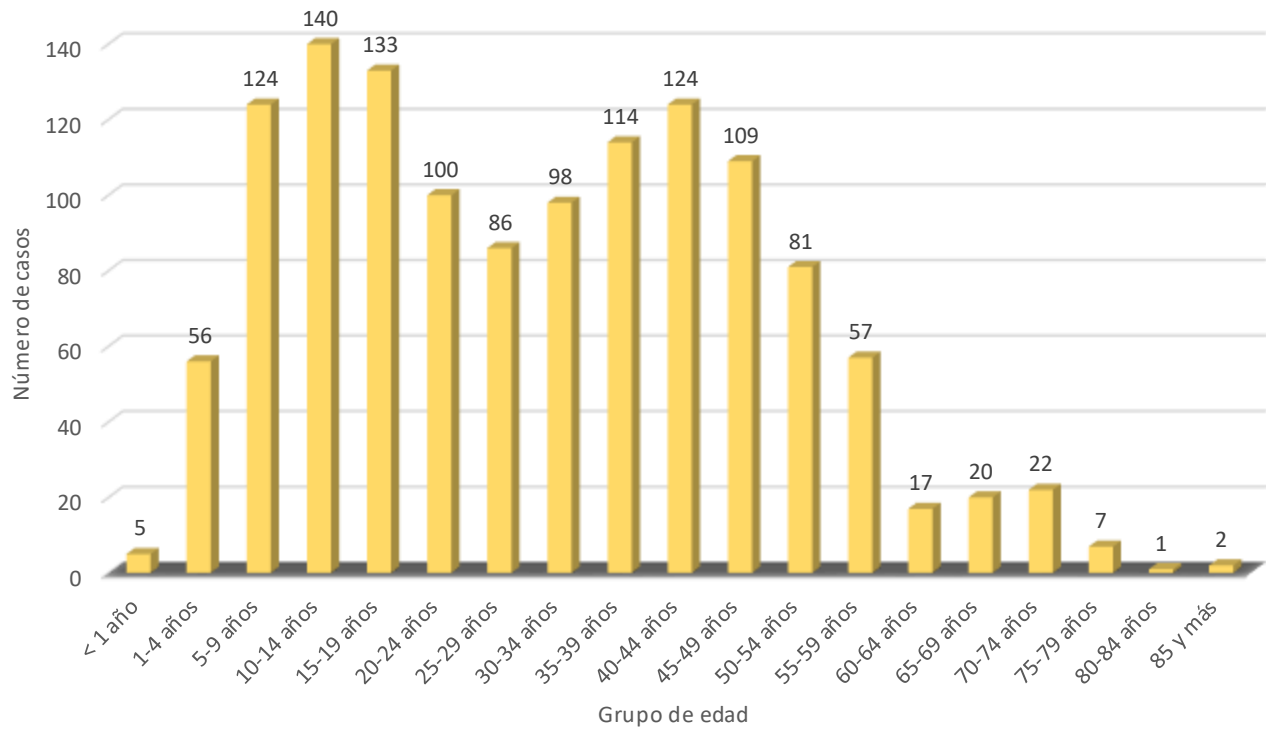
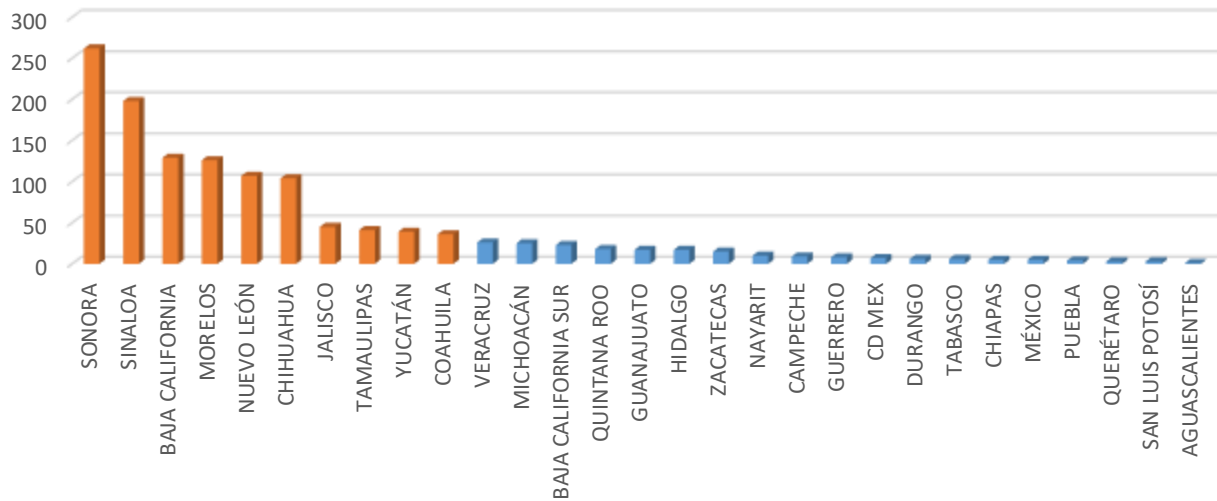
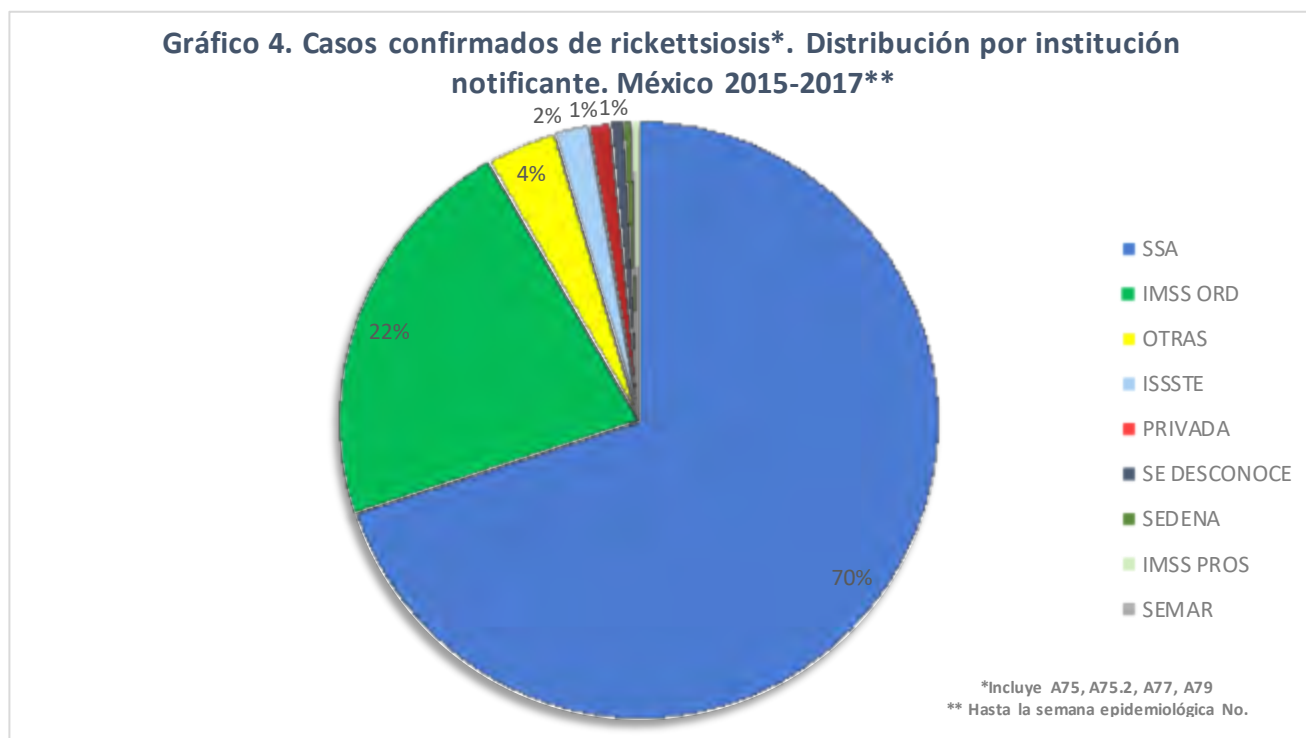


Gráfico 3. Casos confirmados de rickettsiosis,* distribución por entidad federativa. México, 2015-2017.**



A excepción de Tlaxcala y Colima, se registraron casos confirmados en todas las entidades federativas. Las diez entidades federativas con mayor número de casos confirmados son: Sonora (262), Sinaloa (198), Baja California (129), Morelos (126), Nuevo León (107), Chihuahua (104), Jalisco (45), Tamaulipas (41), Yucatán (39) y Coahuila (36). Estas diez entidades federativas concentran el 84% del total de los casos registrados [Gráfico 3].

El 70% de los casos, recibieron la atención médica en instituciones pertenecientes a la Secretaría de Salud, seguidos del 22% en IMSS ordinario. El resto de las instituciones representan en conjunto el 8.4% de los casos. Dentro de las instituciones privadas, a pesar de representar únicamente el 1%, se encuentran los consultorios adjuntos a farmacias, por lo que podría haber un sub registro [Gráfico 4].



Fuente: SINAVE / DGE/ Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis.

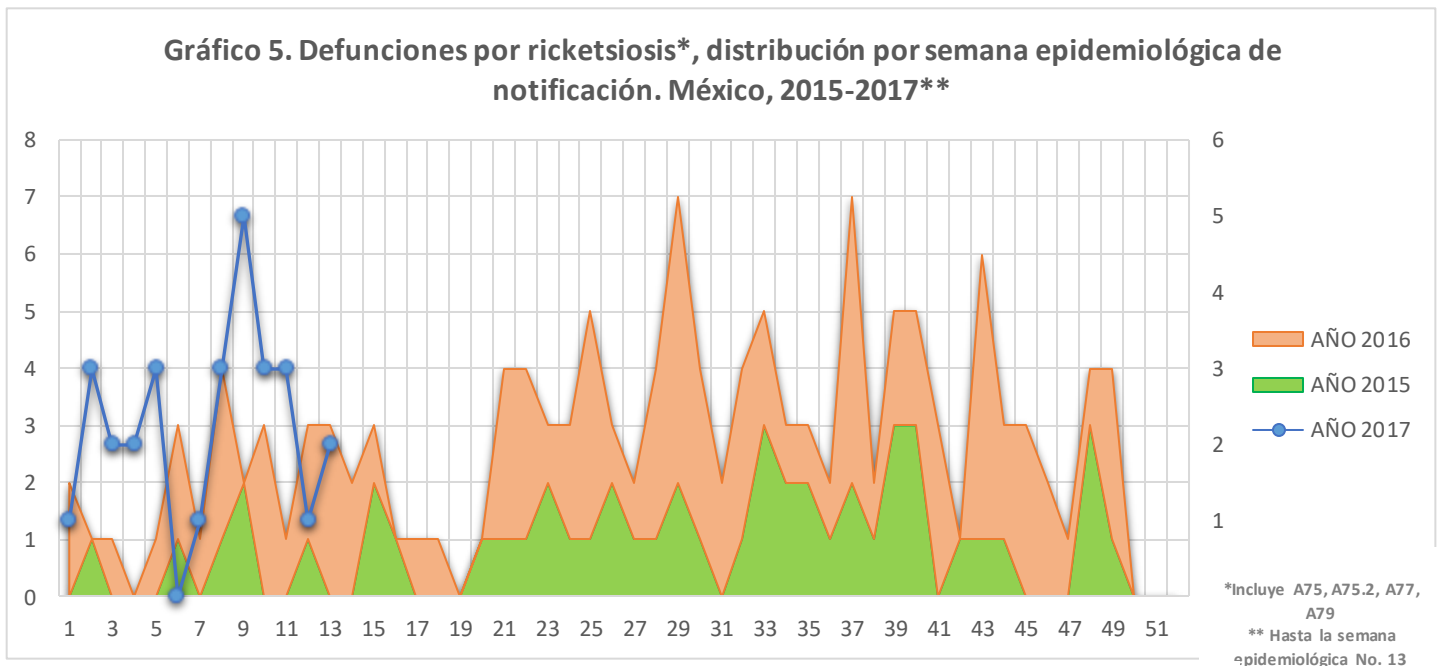
DEFUNCIONES

Se identificaron 167 defunciones en el periodo establecido, el año en que mayor registro se presentó fue el 2016, con el 53% de las defunciones (90), el año 2015 representó el 28% de las defunciones (48).

El 19% restante del total de las defunciones (29) fueron registradas en las semanas 1 a la 13 del 2017, que representa un aumento en comparación con los años anteriores, donde se presentaron 19 y seis defunciones en 2016 y 2015 en el mismo periodo respectivamente.

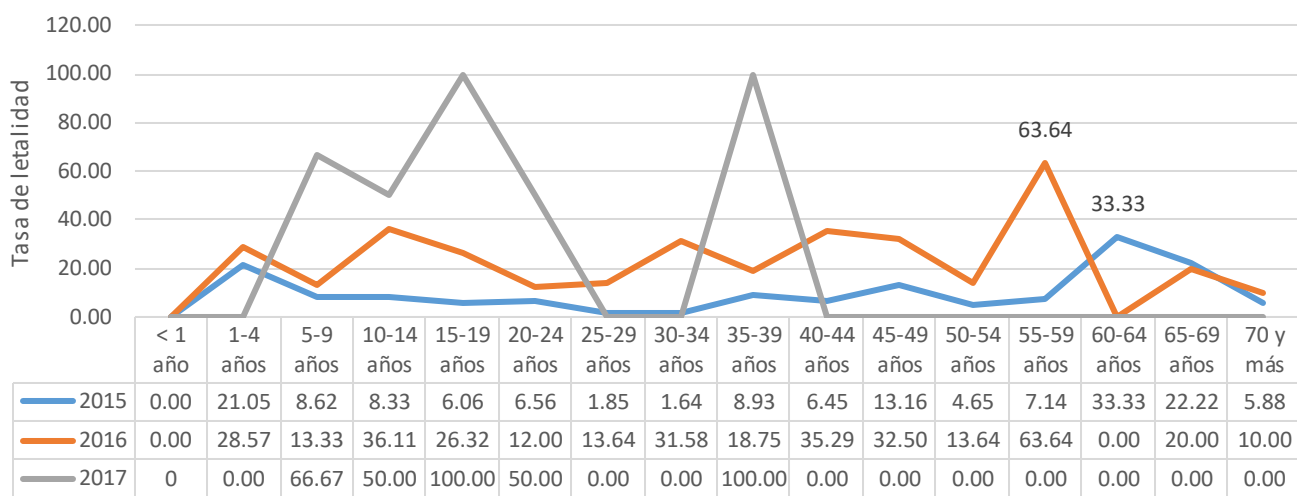
La presentación de las defunciones no parece seguir un comportamiento establecido ya que se presentan defunciones durante prácticamente todo el año, sin embargo, a partir de la semana 20, se observa un aumento más sostenido, con puntos máximos durante la semana 29 y 37, con siete defunciones en el año 2016 y un máximo de tres defunciones durante la semana 33, 39 y 40 del 2015, en cada semana respectivamente.

Durante año 2017 hasta la SE 13, como ya se mencionó, se registró un aumento en el número de defunciones en comparación con el mismo periodo de años anteriores, con un máximo de siete defunciones en la semana nueve, de forma muy anticipada en comparación con los años anteriores. [Gráfico 5]



Fuente: SINAVE / DGE/ Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis.

Gráfico 6. Rickettsiosis, tasa de letalidad por año y grupo de edad. México, 2015-2017**

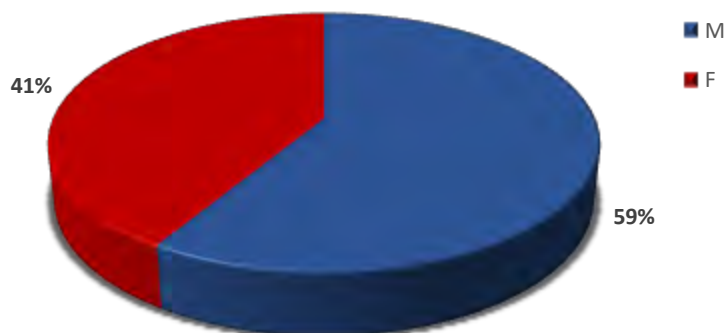


La tasa de letalidad por grupo de edad más elevada durante el año 2015 fue en el grupo de 60-64 años, con 33.33%; en el año 2016 fue de 63.64%e en el grupo de edad de 55-59 años, la tasa de letalidad calculada en el año 2017 podría no ser valorable debido a que el escaso número de casos provoca que se eleve considerablemente. [Gráfico 6].

Cabe mencionar que las defunciones son registradas de acuerdo a la fecha de confirmación, no de acuerdo a la fecha de inicio de síntomas, factor que podría influir en el comportamiento observado.

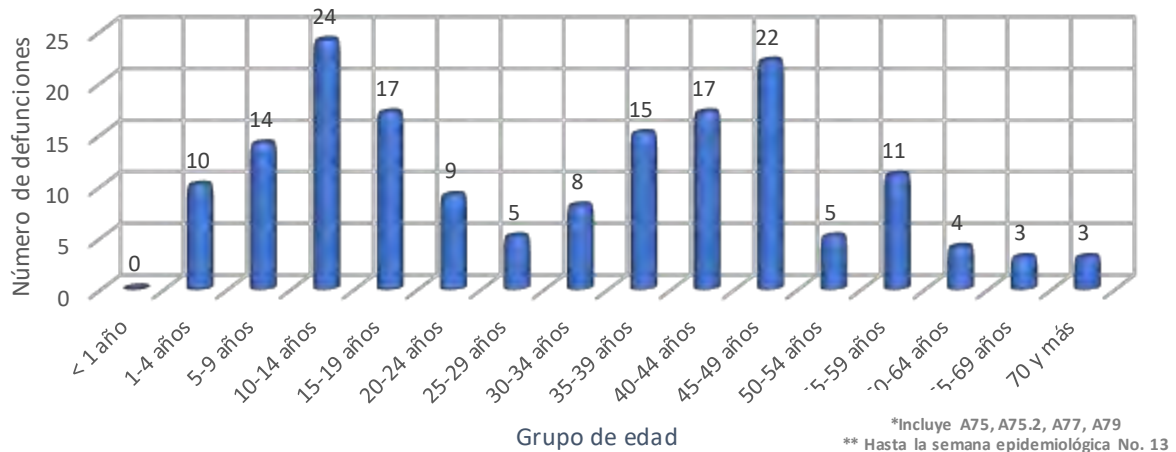
La distribución por sexo estuvo representada por 59% masculino y 41% femenino.

Gráfico 7. Defunciones por rickettsiosis, distribución por sexo. México 2015-2017**



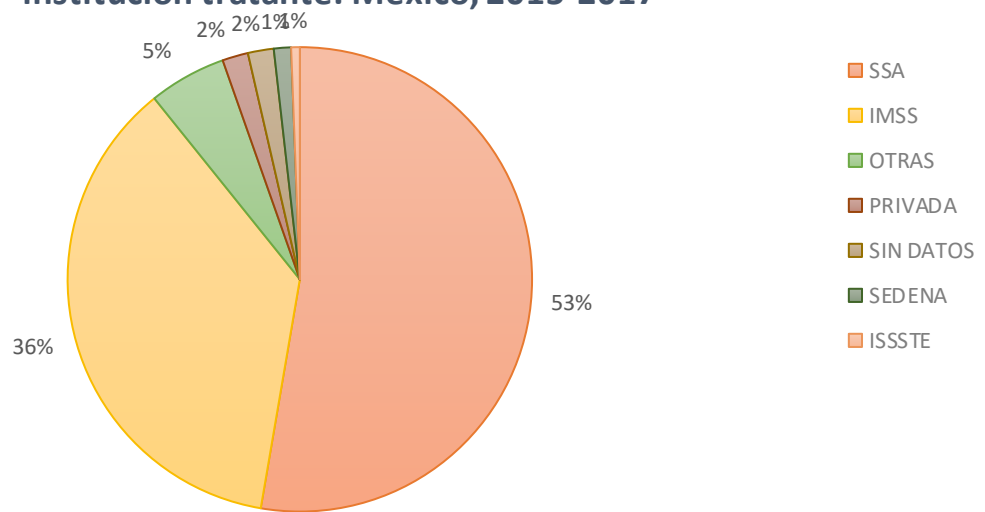
En cuanto a la distribución por grupo de edad, el mayor número de defunciones se presentó en el grupo de 10-14 años (24), seguido del grupo de 45-59 años (22), sin embargo, como ya se mencionó, la tasa de letalidad más elevada se presentó en el grupo de 60-64 años. A excepción del grupo de menores de un año, se presentaron defunciones en todos los grupos de edad, sin embargo en los escolares y en población económicamente activa repercute aún

Gráfico 8. Defunciones por rickettsiosis*, distribución por grupo de edad, México, 2015-2017**



Fuente: SINAVE / DGE/ Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis.

Gráfico 9. Distribución de defunciones por rickettsiosis* por institución tratante. México, 2015-2017**

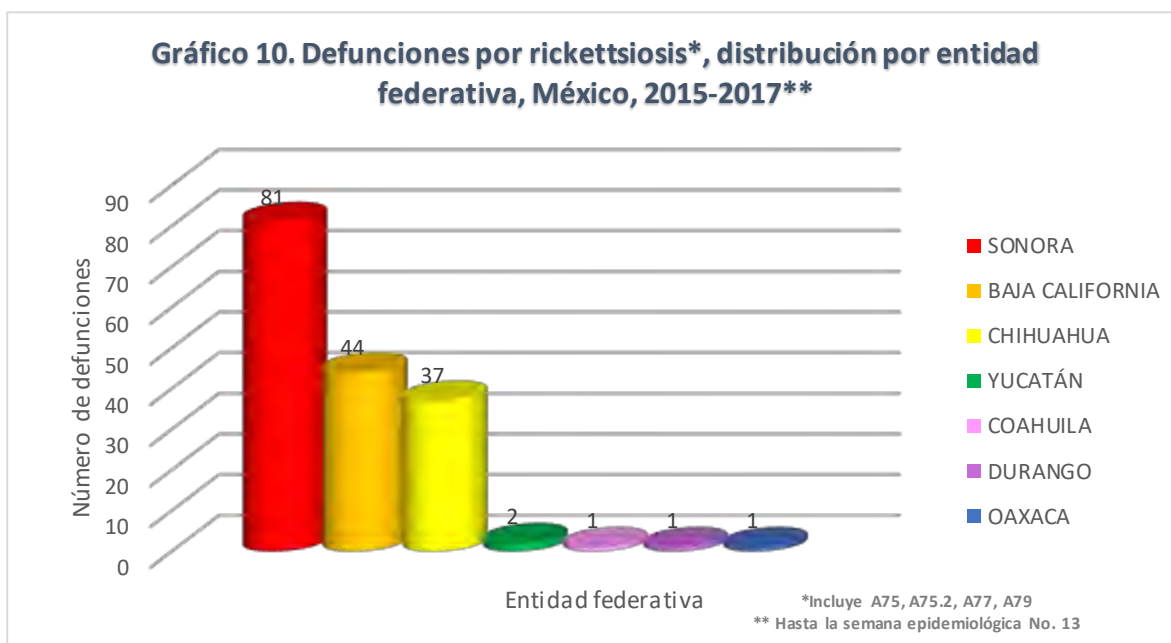


Fuente: SINAVE / DGE/ Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis.

más, ya que los menores de edad, tienden a convivir de una forma más cercana con el reservorio principal, y por lo tanto podrían estar en mayor riesgo de tener contacto con el vector. [Gráfico 8]

Al igual que los casos, la mayoría de las defunciones recibió atención médica en instituciones de la Secretaría de Salud, donde se atendió al 52% de las defunciones, seguido del IMSS, con 36%. [Gráfico 9].

Las defunciones se distribuyeron únicamente en siete entidades federativas, Sonora, Baja California, Chihuahua, Yucatán, Coahuila, Durango y Oaxaca. La entidad federativa que mayor número de defunciones presentó fue Sonora, con 81, representando el 48% del total de las defunciones y casi duplicando las que se presentaron en la entidad en segundo lugar, Baja California, con 44 defunciones. El estado de Chihuahua presentó 37 defunciones, Yucatán dos defunciones y el resto de los estados únicamente una defunción. [Gráfico 10].

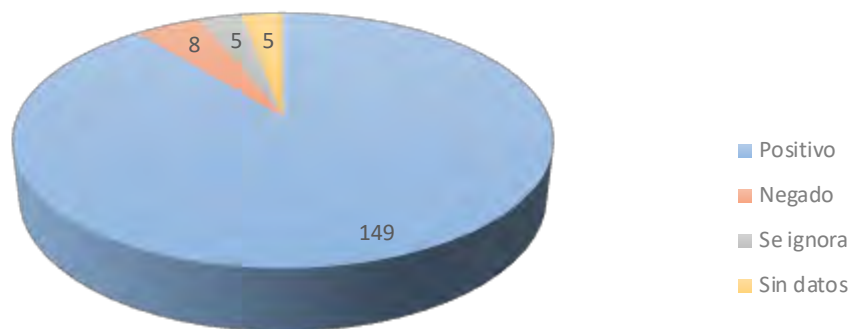


Fuente: SINAVE/ DGE/ Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis.

Contacto con el vector y reservorio

El contacto con garrapatas fue referido en el 89.2% de las defunciones (149), en el 4.8% fue negado el contacto (8), en el 3% (5) se ignoraba y en el 3% restante no se contó con datos.

Gráfico 11. Antecedente de contacto con garrapatas de las defunciones por rickettsiosis*. México, 2015-2017**



*Incluye A75, A75.2, A77, A79
** Hasta la semana epidemiológica No. 13

Fuente: SINAVE / DGE/ Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis.

En el 30% de las defunciones (50), se contaba con el antecedente de contacto con perros, sin especificar si fueron dentro o fuera del domicilio. El 19% de las mismas negaban el contacto con perros y otros animales. En el 48% (81), no se contaba con datos sobre este factor. Solamente en 1.2% (2) de las defunciones se refirió el contacto con piojos y pulgas. En 1.8% (3) defunciones se ignoraba este dato [Gráfico 11].

Hospitalización y atención médica

De los 1,026 registros que requirieron hospitalización, únicamente 210 (20%) contaban con fecha de ingreso y fecha de egreso consignada en la base, por lo que los cálculos de días de estancia hospitalaria se realizaron a partir de los registros con información completa.

En las defunciones, el promedio de días que transcurrieron desde que inició la sintomatología hasta que ingresaron a hospitalización fue de 5.22, con una mediana de 5. Así mismo, el valor máximo fue de 18 y el mínimo de cero días.

El promedio de días de estancia hospitalaria entre las defunciones, fue de 3 días (DE \pm 6.11), con una mediana de 1 día. El valor máximo fue de 35 días, y el mínimo de cero días. Como ya se mencionó, existen registros con información incompleta.

En el 62% de las defunciones (103), el diagnóstico probable de ingreso fue rickettsiosis, dengue fue el diagnóstico diferencial referido únicamente en cinco de las defunciones. En el resto, no había datos.

En los casos, el promedio de días de estancia hospitalaria, fue de 10, con una mediana de 8, un valor máximo de 53 y un mínimo de un día. (DE ± 9.06)

En cuanto al motivo de egreso, el 16% (167) fue por defunción, 7.6% (78) por mejoría, 0.29% (3) por alta voluntaria y en el 75% (778) no se contaba con datos.

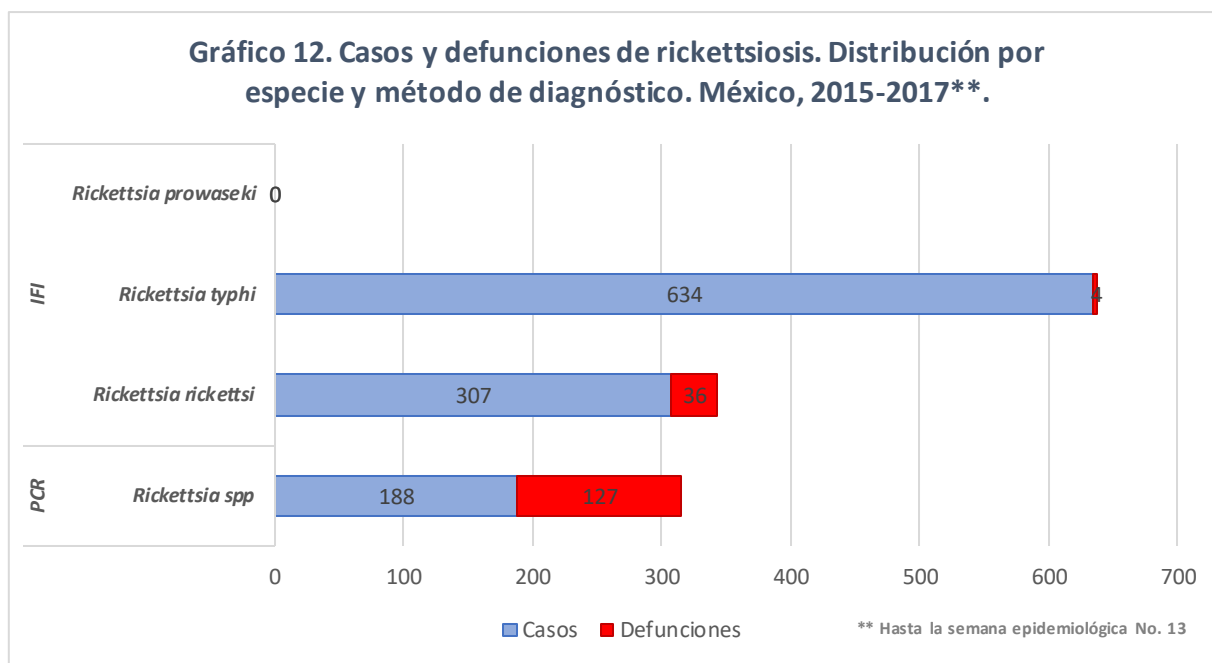
La variable de enfermos similares fue afirmativa en el 22% (284) registros y negativa en el 63% (817), se ignoraba en el 15% (195). Del total de las defunciones (167), fue afirmativa en el 33% (56) registros y negativa en 58% (97), en el 9% (14) se ignoraba.

No fue posible cuantificar el número de días que se prolongó el inicio del tratamiento ya que el sistema especial no proporciona esa variable.

Se registró el antecedente de comorbilidades en 6.25% (81) de los registros, de los cuales el 32% (26) fueron defunciones. En el 93.75% (1,215) de los registros no fue referida comorbilidad, de éstos el 11% (141) fueron defunciones. Las comorbilidades que fueron referidas en mayor frecuencia fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial (16). [Tabla 1.]

TABLA 1. FRECUENCIA DE COMORBILIDADES EN CASOS Y DEFUNCIONES POR RICKETTSIOSIS.

COMORBILIDAD	Frecuencia		Porcentaje	
	Casos	Defunciones	Casos	Defunciones
TRASTORNOS HEMORRÁGICOS	3	2	3.70%	8%
DIABETES MELLITUS	10	6	12.35%	23%
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	10	6	12.35%	23%
ÚLCERA PÉPTICA	0	1	0.00%	4%
TRASTORNOS RENALES	0	1	0.00%	4%
INMUNOSUPRESIÓN	2	0	2.47%	0%
CIRROSIS	2	1	2.47%	4%
EMBARAZO	8	0	9.88%	0%
OTRAS	20	9	24.69%	35%
TOTAL	81	26	100.00%	100%



Fuente: SINAVE / DGE/ Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Rickettsiosis.

Resultados de laboratorio y métodos de diagnóstico

Se contó con información completa de la fecha de toma y fecha de emisión de resultados en el 82% (1,070) de los registros. De éstos, el promedio de días desde la toma de muestra hasta la emisión del resultado, fue de 16 días (DE ± 13.23) con una mediana de 13, un valor máximo de 92 días y un mínimo de un día. Las muestras fueron procesadas en el 92% por InDRE (1,205), los laboratorios estatales de salud pública, procesaron el 7.9% (90) de las muestras. Una muestra fue procesada en Arizona, Estados Unidos (CDC) por tratarse de un paciente de origen Norteamericano. [Gráfico 12]

Cabe mencionar, que el proceso de liberación de pruebas para los laboratorios estatales, requiere en un inicio de validación por parte de InDRE, por lo que en un inicio, todos los resultados eran verificados por este instituto. Así mismo, el diagnóstico mediante la técnica de PCR, es el único que se encuentra liberado, el diagnóstico por IFI, debe realizarse en InDRE.

ANÁLISIS BIVARIADO

Después de describir las características epidemiológicas de los pacientes registrados en la base de datos del sistema especial de vigilancia de rickettsiosis en el periodo de estudio, se

realizó un análisis bivariado para determinar el riesgo que existe de morir en aquellos que padecieran rickettsiosis.

Para calcular el riesgo de morir por rickettsiosis, se construyeron tablas de contingencia para determinar el riesgo dentro de cada grupo propuesto, es decir, aquellos con retraso en la atención médica, en contacto con garrapatas, con comorbilidades, con presencia de enfermos similares y con diagnóstico inicial hospitalario distinto a rickettsiosis [Tabla 2].

Tabla 2. Riesgo de morir por factor asociado

<i>Variable</i>	OR	IC 95%	p
<i>Contacto con garrapatas</i>	4.57	2.20 - 10.97	< 0.001
<i>Retraso en la atención médica</i>	1.13	0.77 – 1.66	0.502
<i>Presencia de comorbilidades</i>	3.60	2.03 – 6.05	<0.001
<i>Presencia de enfermos similares</i>	1.82	1.24 – 2.65	0.001
<i>Diagnóstico distinto a rickettsiosis al ingresar al hospital</i>	0.83	0.48 – 1.39	0.4615
<i>Sexo masculino</i>	2.62	1.86 – 3.71	<0.001

Se determinó el riesgo de morir con antecedente de contacto con garrapatas, evidenciando que el tener contacto aumenta el riesgo de morir, con un OR calculado de 4.57 ([IC95%: 2.209771 -10.97863], $p < 0.001$); o bien, al tener contacto con garrapatas, se tiene 4.57 veces el riesgo de morir por rickettsiosis en comparación con los casos sin este antecedente.

En el retraso en la atención médica, (definido como más de 4 días transcurridos desde la fecha de inicio de síntomas y la fecha de solicitud de atención médica) se obtuvo un OR de 1.13 ([IC95%: 0.779298 – 1.663744], $P < 0.5023$), lo que se traduce en 1.13 veces el riesgo de morir por rickettsiosis si se retrasa la atención médica.

Para evaluar el riesgo de morir en presencia del factor de comorbilidad, se obtuvo un OR calculado de 3.60 ([IC95%: 2.093414 - 6.050828], $p < 0.001$), lo que representa que tener en presencia de una comorbilidad, se tiene 3.60 veces el riesgo de morir por rickettsiosis en comparación con aquellos casos sin comorbilidades.

La presencia de enfermos similares, representó un riesgo aumentado de morir con un OR calculado de 1.82 ([IC95%: [1.245135 - 2.650474] $p = 0.001$), que nos indica que se tiene 1.24

veces el riesgo de morir por rickettsiosis si existen enfermos similares, en comparación con los casos sin este antecedente.

El riesgo de morir en caso de que se otorgara un diagnóstico distinto a rickettsiosis al momento del ingreso a hospital, se obtuvo un OR calculado de 0.83 ([IC95%: 0.489115 - 1.394362], $p=0.4615$), un valor por debajo de la unidad, lo que podría interpretarse como un factor protector, sin embargo este OR calculado carece de significancia estadística, por lo que el resultado podría atribuirse al azar.

El pertenecer al sexo masculino, representó un riesgo de morir de 2.62 ([IC95% 1.863361 – 3.718509] $p<0.01$). Este resultado puede tener explicación de exposición laboral del sexo masculino al vector. Tomando en consideración que el vector puede no solamente estar asociado al perro como reservorio, sino también a otros mamíferos, sobre todo ganado.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

El análisis multivariado se desarrolló para identificar factores independientes asociados con el desenlace fatal.

La asociación entre defunción y los resultados de interés: Contacto con vector (SÍ/NO), Presencia de comorbilidades (SÍ/NO) retraso en la atención médica (SÍ/NO) y presencia de enfermos similares (SÍ/NO). Se examinó mediante análisis de regresión logística múltiple para calcular las razones de momios y sus intervalos de confianza al 95%, después de ajustar por otras variables.

Tabla 2. Regresión logística para evaluar el contacto con garrapatas, por grupos de riesgo.

Grupo	OR	IC 95%	Valor p
Contacto con garrapata	4.83	2.199661 - 10.63828	<0.001
Presencia de enfermos similares	1.62	1.099426 - 2.412351	0.015
Presencia de comorbilidades	3.83	2.056289 - 7.165266	<0.001
Retraso en la atención médica	1.28	2.056289 - 7.165266	0.234
Sexo masculino	2.62	1.816639 - 3.794495	<0.001

El modelo explica que tener contacto con garrapatas, que haya la presencia de enfermos similares en la localidad, tener alguna comorbilidad, tener retraso en la atención médica, y ser del sexo masculino, se tiene 4.83 veces la probabilidad de morir por rickettsiosis mientras el resto de variables se mantenga constante.

Análisis descriptivo de los casos probables de rickettsiosis notificados durante el periodo 2007 – 2017.

Como parte de los objetivos secundarios, se realizó un análisis descriptivo de los casos probables notificados a través de SUVE en el periodo de 2007 al 2017 (SE 13).

Previo la creación del sistema especial de vigilancia epidemiológica de rickettsiosis en el año 2015, no se realizaba vigilancia especial de este padecimiento, a pesar de estar clasificado dentro de la NOM-017 como padecimiento de notificación inmediata. Como se plantea en los antecedentes, el comportamiento de la enfermedad ha fluctuado a lo largo de los años, y es en el 2009, tras el importante brote en Baja California, que se incrementa la notificación de este padecimiento.

Todos los casos planteados en este análisis descriptivo se clasifican como casos probables o incluso casos sospechosos, ya que representan la impresión diagnóstica del médico de primer contacto.

Distribución por tiempo

Del año 2000 al 2002, ninguna entidad federativa notificó casos de rickettsiosis en SUVE.

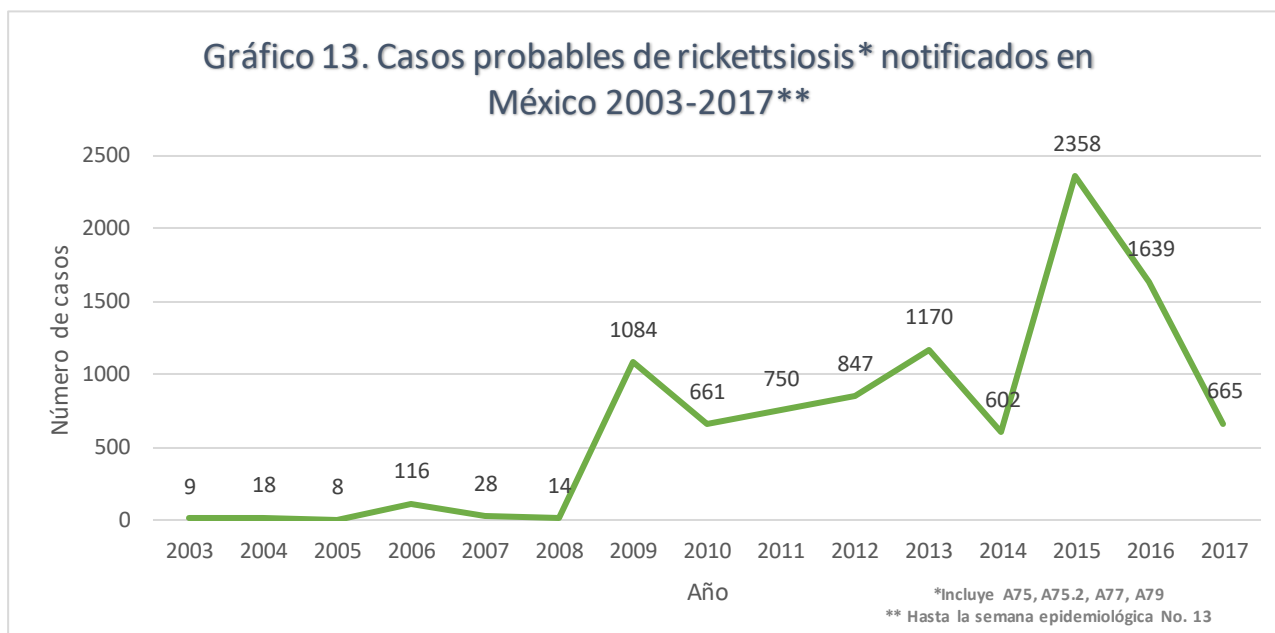
A partir del año 2003, se notifican casos de forma esporádica, con cifras tan bajas como 9, 18, 8 casos durante los años 2003, 2004 y 2005 respectivamente.

En el año 2006, se notifican 116 casos para descender nuevamente en 2007 a 28 casos y en 2008 a 14 casos.

No es sino hasta el año 2009 cuando se observa un aumento en el número de casos notificados a nivel nacional (1,084) en comparación con años anteriores.

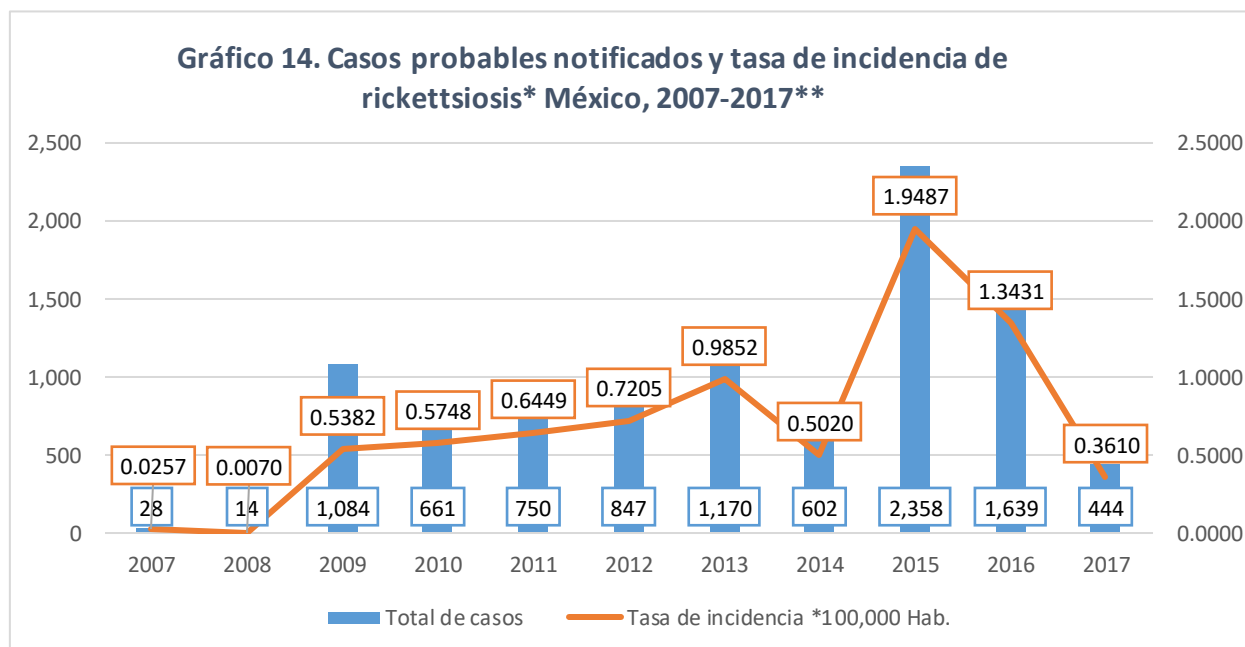
Posteriormente, del año 2010 al 2012, presenta un comportamiento con ligero ascenso, notificando 661, 750 y 847 casos respectivamente. En el año 2013, se notificaron 1,170 casos y desciende nuevamente a 602 casos notificados en 2014.

El mayor incremento se presenta en el año 2015, cuando se notifican 2,358 casos, lo cual coincide con la implementación del sistema especial de vigilancia epidemiológica de rickettsiosis. En 2016 desciende nuevamente el número de casos reportados a 1,639. [Gráfico 13]



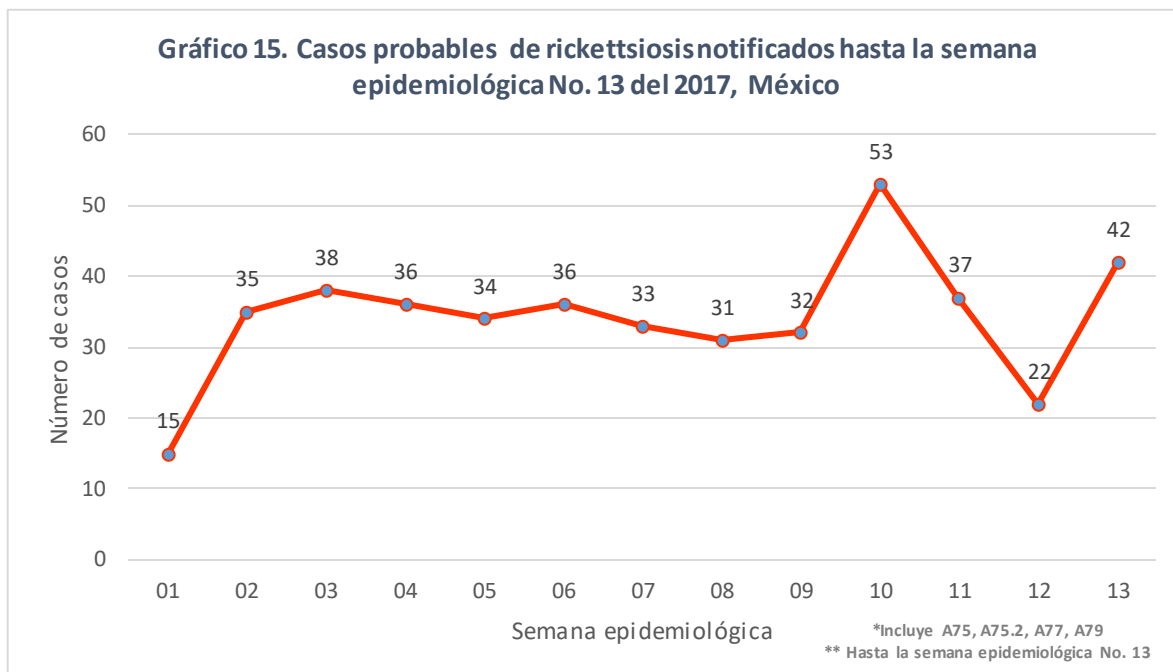
Fuente: SINAVE/DGE/SUIVE/Cubos de información

A partir del brote registrado en el año 2009, el incremento en la notificación de casos fue muy evidente, desde este año, se ha mantenido una notificación que oscila entre los 600 y los 2,300 casos anuales. El año 2015 presentó un incremento tan importante en la notificación (2,358 casos), que cuadruplicó y duplicó las cifras reportadas en los dos años anteriores (602 en 2014



y 1,170 en 2013). En este año también se presentó la tasa de incidencia más alta (1.9487 por cada 100,000 habitantes). [Gráfico 14]

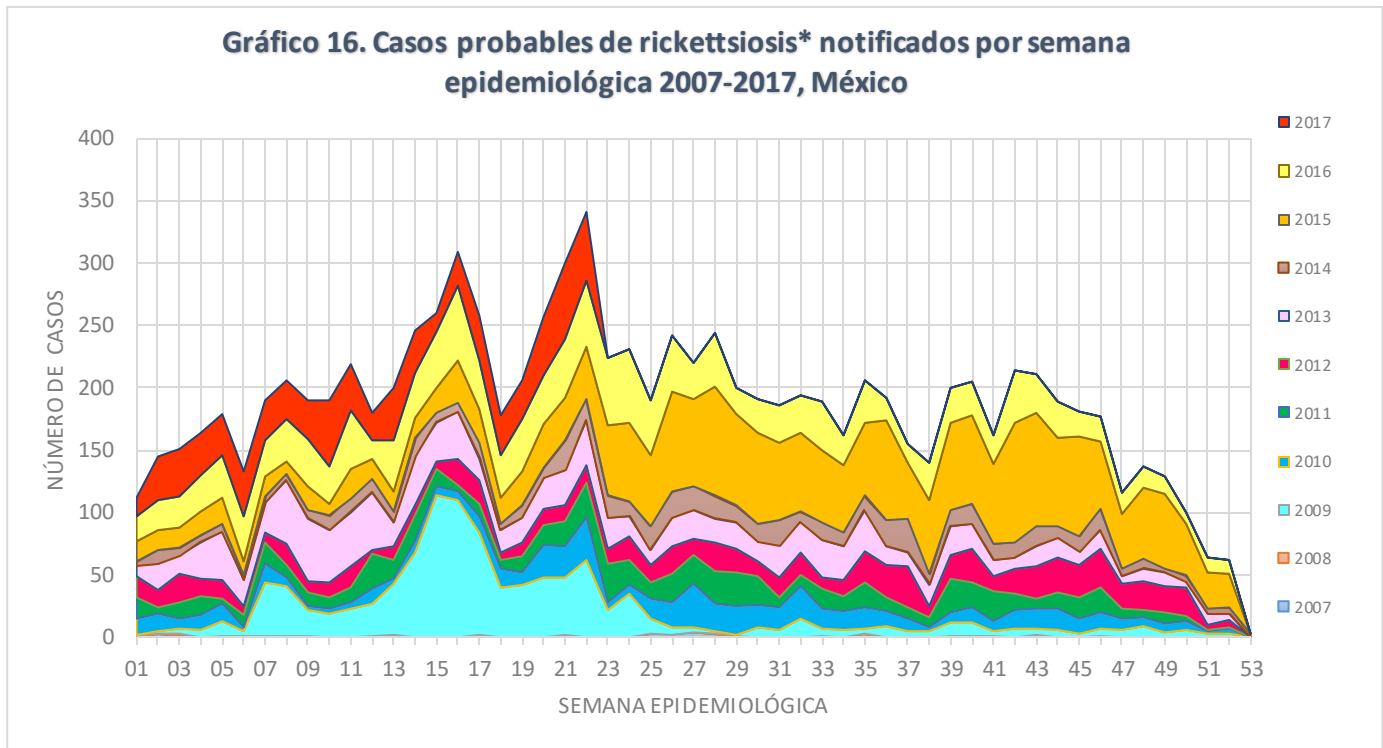
Durante el año 2017, hasta la semana epidemiológica número 13, se tiene un registro de 44 casos probables, con un máximo de 53 casos notificados en la semana número 10. [Gráfico 17]



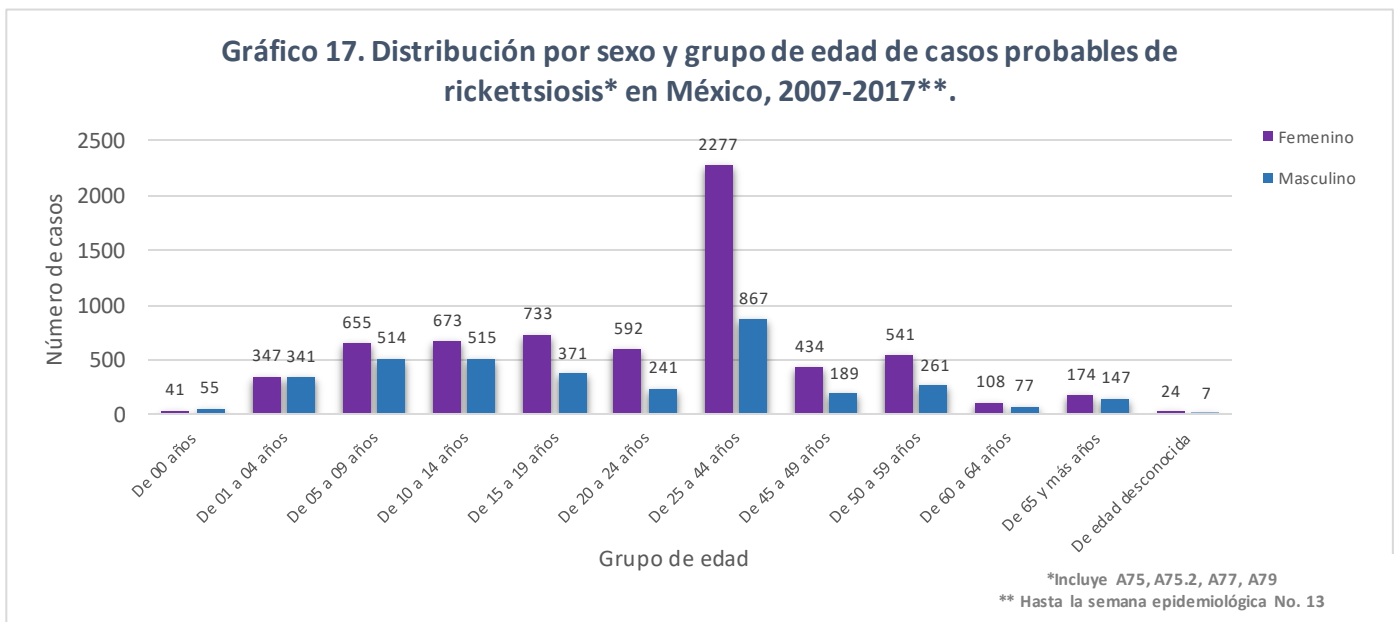
Fuente: SINAVE/DGE/SUIVE/Cubos de información

A partir del año 2009, es cuando se observa un aumento en el número de casos notificados, con un incremento sostenido a partir de la semana 12, mostrando punto máximo entre la semana 15 y 16 y una nueva elevación en la semana 22; se observó un comportamiento similar durante

todos los años posteriores, lo cual coincide con el ciclo vital de la garrapata, vector de esta enfermedad. [Gráfico 16.]



Distribución por sexo y grupo de edad

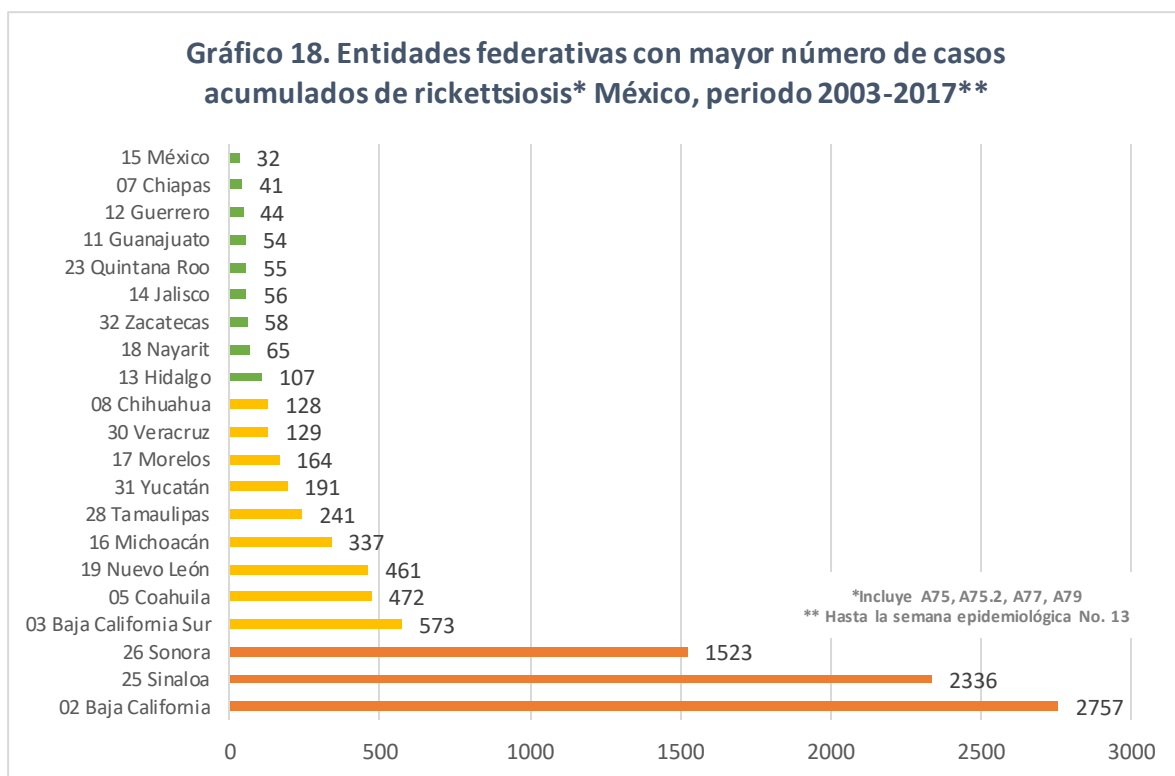


Fuente: SINAVE/ DGE/ SUIVE/ Cubos de información

El grupo de edad en el que se presentó la mayor cantidad de casos acumulados fue el de 25-44 años, con un predominio importante del sexo femenino, casi tres veces mayor que el sexo masculino. [Gráfico 17].

Distribución por entidad federativa

El estado de Baja California notificó la mayor cantidad de casos probables durante el periodo establecido, en segundo lugar el estado de Sinaloa y en tercer lugar el estado de Sonora. Estas tres entidades en conjunto, concentran el 66% del total de los casos notificados a nivel nacional. Con excepción de Tlaxcala, todas las entidades federativas notificaron casos probables. [Gráfico 18]



Fuente: SINAVE/ DGE/ SUIVE/ Cubos de información

DISCUSIÓN

A pesar de que ha pasado más de un siglo desde que la rickettsiosis fue descrita, continúa siendo una de las zoonosis más importantes en todo el mundo. Anteriormente los casos se presentaban de manera focal y esporádica, en los últimos años se ha notado un incremento en la incidencia en todo el mundo. (51)

A partir del año 2015, la implementación del sistema especial de vigilancia, se refleja en un incremento en la notificación de casos. A pesar de no contar con datos históricos, la información proporcionada por los dos años concluidos a partir del inicio de esta vigilancia, muestran un incremento a partir de la semana epidemiológica número seis, con un descenso hacia la semana 19 para mostrar un nuevo ascenso durante la semana 21 y mantener la notificación de al menos un caso durante las semanas posteriores hasta la semana 49. Durante este año, hasta la semana número 13 que abarca este estudio, se presentaron cinco casos en la semana nueve, antes del periodo observado en años anteriores. Analizando este comportamiento a lo largo del año, y con mayor información de años posteriores, permitirá incidir en factores modificables de forma previa al momento en que se espera se presente el mayor número de casos.

En la distribución por entidad federativa, se puede observar que la distribución de la enfermedad abarca gran parte del territorio nacional. Sólo dos entidades federativas no han confirmado casos. Es evidente que los casos se concentran entidades del norte del país, sin embargo se presentan casos confirmados también en el sureste. Esto es un foco de alerta, ya que típicamente se relaciona el hábitat de la garrapata con clima caluroso y árido, y el haber confirmado casos en entidades con condiciones climáticas tan distintas a las del norte del país, indica que este vector tiene la capacidad de sobrevivir y adaptarse a otras condiciones de clima, humedad, altura, etc. Si tomamos en cuenta la alta migración hacia entidades del norte del país, y el retorno de esta población a sus lugares de origen, esta enfermedad tiene un alto potencial para provocar brotes en todo el país. Por esta razón cobran importancia las intervenciones educativas en el personal de salud y en la población, para incrementar la sensibilidad ante el diagnóstico y la percepción del riesgo.

Existen estudios que se han realizado en México que describen el comportamiento de la rickettsiosis en población pediátrica (27) (10), aunque cualquier persona es susceptible a la infección, algunos grupos poblacionales son más vulnerables debido a un mayor contacto con la garrapata transmisora, entre ellos los niños, sin embargo con base en los resultados del presente estudio, se observa que si bien, el mayor número de casos se presentan en niños y adolescentes, la gravedad del cuadro que lleva a un desenlace fatal, se presenta mayormente en adultos, y esto es evidenciado por una la tasa de letalidad más elevada en población adulta, específicamente el grupo de 60-64 años. Sin embargo, la presencia de comorbilidades, representó un mayor riesgo de morir, lo que podría explicar la alta letalidad en este grupo de edad, ya que las comorbilidades que fueron referidas, eran enfermedades crónico-degenerativas, las cuales tienen mayor prevalencia en población adulta.

En cuanto a la clasificación de casos, se observa que en la mayor parte de los que fue posible la identificación de la especie (los diagnosticados por IFI), la letalidad por *Rickettsia typhi* es muy baja (0.63%) en comparación con la de *Rickettsia rickettsi* (11.72%), que coincide con lo reportado en la literatura. (46) 315 diagnósticos fueron realizados por técnica de PCR, obteniendo resultado de *Rickettsia* spp. Recordemos que aquellos casos que no cumplieron con los criterios para realizar diagnóstico por la técnica de IFI y que cumplieron con los criterios para realizar diagnóstico por PCR, son casos con cuadros clínicos de mayor gravedad, o bien, puede tratarse de muestras postmórtem, debido a las bondades de esta técnica. *Rickettsia rickettsi* se asocia principalmente con la garrapata como vector, a diferencia de *Rickettsia typhi*, relacionada con la pulga.

Como ya se mencionó, la garrapata café del perro, es el principal vector de *Rickettsia rickettsii*. La presencia de garrapatas, se ve favorecida por condiciones ambientales, geográficas, demográficas y socioeconómicas. En el presente estudio, se evidenció que se tiene 4.57 veces el riesgo de morir por rickettsiosis si se cuenta con el antecedente de contacto con garrapatas. Se han realizado estudios de detección de *Rickettsia* spp en garrapatas, encontrando positividad para *Rickettsia rickettsii* en la garrapata café del perro, relacionado geográficamente con casos de rickettsiosis en humanos. (49) (52)

El comportamiento epidemiológico de la rickettsiosis, constituye un desafío para el médico clínico y para los sistemas de salud, debido a que es un padecimiento que en sus etapas iniciales

puede ser compatible con otros padecimientos transmitidos por vector o no, lo que dificulta su diagnóstico y por consecuencia retrasa el tratamiento.

A pesar de que en este estudio se evidenció que únicamente 96 registros presentaban un diagnóstico inicial hospitalario distinto a rickettsiosis, de los cuales 31 fueron defunciones; y esta variable no se encontró como factor de riesgo (OR 0.83), este resultado no fue significativo, y podría atribuirse al azar. Es importante señalar que la información sobre un diagnóstico distinto fue disponible únicamente en 132 defunciones y 241 casos. A pesar de lo ya señalado respecto a la disponibilidad de información, con estos datos puede concluirse también que el 23.48% de las defunciones tuvieron un diagnóstico al ingresar a hospitalización que no fue rickettsiosis, pudiendo repercutir en el inicio de tratamiento específico de forma oportuna.

La presencia de comorbilidades, consistió también en un factor de riesgo para morir por rickettsiosis (OR 3.60), las comorbilidades más frecuentes fueron crónico-degenerativas las cuales contribuyen al desarrollo de complicaciones evidenciado por la mayor letalidad presentada en los casos en edad de 60-64 años.

El antecedente de la presencia de enfermos similares, se cuantificó con un riesgo de morir por rickettsiosis de 1.82, lo cual puede ser indicativo de una convivencia cercana con el vector y de compartir las características antes mencionadas que favorecen la proliferación del mismo.

La información proporcionada que compone la base de datos, proviene del formato de estudio epidemiológico de caso de enfermedades transmitidas por vector. Las variables contenidas en esta base, pertenecen a un grupo de enfermedades y no a una enfermedad específica. Si bien comparten algunas características clínicas y epidemiológicas, no profundiza en ciertos componentes que son cruciales en el desarrollo de la enfermedad tales como la fecha de inicio del tratamiento.

La finalidad del estudio epidemiológico de caso es la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, sin embargo, esta herramienta tiene la posibilidad de proporcionar información no sólo del comportamiento, sino también de los factores que puedan influir en su desenlace.

La mejora en el proceso de vigilancia epidemiológica mediante la implementación del sistema especial, incrementó la notificación de casos, lo que condujo a una mayor atención sobre el padecimiento y sensibilización al personal de salud sobre su presencia. Sin embargo, se requieren acciones conjuntas con la población para implementar acciones mediante un esfuerzo

coordinado que permitan una mayor percepción del riesgo por parte de la comunidad y del personal de salud.

La incidencia de la enfermedad puede continuar aumentando en todo el país, de modo que su ocurrencia actual constituye un llamado urgente para la acción regional. Acciones preventivas que disminuyan el contacto con garrapatas e incrementen la sospecha temprana de la enfermedad, deben ser prioritarias para el sistema de salud.

CONCLUSIONES

- Los resultados observados evidencian que el contacto con el vector representa una relación con la presencia casos y un alto riesgo para morir por rickettsiosis. El control de la densidad del vector y el mantenimiento del principal reservorio, el perro doméstico, son las acciones que podrían disminuir la incidencia de la enfermedad y por lo tanto disminuir también la mortalidad.
- Al observar el comportamiento de la enfermedad en la población mexicana en el periodo comprendido entre los años 2015-2017, se puede observar una curva de presentación de casos que puede relacionarse con el ciclo vital del vector, más que con condiciones climáticas, y es un factor para implementar acciones previas a que se registre el incremento de casos.
- Existe un predominio del sexo femenino para presentar la enfermedad, sin embargo en las defunciones esta diferencia prácticamente no se presenta.
- Se observó también que la presencia de comorbilidades incrementa el riesgo de morir, por lo que se pueden clasificar como grupos de riesgo aquellos casos que presenten comorbilidades, modificando decisiones terapéuticas ante la sospecha de caso.
- La mejoría de la vigilancia epidemiológica dada por el sistema especial y por laboratorio en el país, ha permitido la correcta clasificación de casos y defunciones, coadyuvando a mejorar la efectividad de las acciones preventivas.
- A pesar de que los casos notificados por medio del SUIVE son casos probables, el análisis del comportamiento de la notificación, proporciona una aproximación al comportamiento de la enfermedad, recordando que se trata de la impresión diagnóstica

del médico de primer contacto, sector que proporciona gran cantidad de información al sistema nacional de vigilancia epidemiológica.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SUAVE

Características del individuo			
Nombre	Tipo de variable	Definición conceptual	Escala de medición / codificación
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres y mujeres	0. Mujer 1. Hombre
Edad (años)	Cuantitativa continua	Es el espacio de tiempo transcurrido entre el nacimiento y el día, mes y año en el que se hace el diagnóstico, se registran en años cumplidos	0 – 99 años
Unidad notificante	Cualitativa nominal policotómica	Unidad del Sistema Nacional de Salud que otorga la atención médica y notifica el caso probable a través del registro en SUAVE.	1. SSA 2. IMSS-Ordinario 3. ISSSTE 4. IMSS OPORTUNIDADES 5. Otro
Características de la residencia			
Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Escala de medición / codificación
Estado	Cualitativa nominal policotómica	Entidad Federativa de los Estados Unidos Mexicanos donde habitualmente reside el paciente.	1. Aguascalientes 2. Baja California 3. Baja California Sur 4. Campeche 5. Coahuila 6. Colima 7. Chiapas 8. Chihuahua 9. Distrito Federal 10. Durango 11. Guanajuato 12. Guerrero 13. Hidalgo 14. Jalisco 15. México 16. Michoacán 17. Morelos 18. Nayarit 19. Nuevo León

			20. Oaxaca 21. Puebla 22. Querétaro 23. Quintana Roo 24. San Luis Potosí 25. Sinaloa 26. Sonora 27. Tabasco 28. Tamaulipas 29. Tlaxcala 30. Veracruz 31. Yucatán 32. Zacatecas
Año de registro	Cuantitativa discreta	Año en que se realizó el registro del caso en el sistema	Año

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DEL SISTEMA ESPECIAL DE VIGILANCIA DE RICKETTSIOSIS

Características del individuo			
Nombre	Tipo de variable	Definición conceptual	Escala de medición / codificación
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres y mujeres	0. Mujer 1. Hombre
Edad	Cuantitativa continua	Es el espacio de tiempo transcurrido entre el nacimiento y el día, mes y año en el que se hace el diagnóstico, se registran en años cumplidos	0-99 años.
Comorbilidad y/o otras condiciones	Cualitativa nominal policotómica	Condición patológica del paciente que se diagnostica de manera previa al inicio del cuadro clínico de rickettsiosis, que puede contribuir o no en el curso clínico de la enfermedad.	1. Trastornos hemorrágicos 2. Diabetes 3. Hipertensión 4. Enfermedad renal 5. Inmunosupresión 6. Cirrosis hepática 7. Embarazo
Fecha de inicio de síntomas	Cuantitativa discreta	Fecha en que el paciente refiere el inicio de sintomatología sugestiva de cuadro de rickettsiosis	Fecha en día /mes/año
Características de la residencia			

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Escala de medición / codificación
Estado	Cualitativa nominal policotómica	Entidad Federativa de los Estados Unidos Mexicanos donde se habitualmente reside el paciente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aguascalientes 2. Baja California 3. Baja California Sur 4. Campeche 5. Coahuila 6. Colima 7. Chiapas 8. Chihuahua 9. Ciudad de México 10. Durango 11. Guanajuato 12. Guerrero 13. Hidalgo 14. Jalisco 15. México 16. Michoacán 17. Morelos 18. Nayarit 19. Nuevo León 20. Oaxaca 21. Puebla 22. Querétaro 23. Quintana Roo 24. San Luis Potosí 25. Sinaloa 26. Sonora 27. Tabasco 28. Tamaulipas 29. Tlaxcala 30. Veracruz 31. Yucatán 32. Zacatecas
Contacto con animales	Cualitativa nominal policotómica.	Si el paciente reconoce haber tenido contacto con vectores y reservorios.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mosco 2. Chinche 3. Garrapata 4. Otro * <p>*El nombre de la variable que menciona a los vectores es “contacto con animales”. En la categoría de “otro” puede incluir animales reservorios.</p>
Enfermos similares en la localidad	Cualitativa nominal dicotómica	Si el paciente refiere enfermos con cuadro clínico similar en su entorno de residencia habitual	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Sí

Características de la atención médica y procedimientos de laboratorio

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Escala de medición /codificación
Institución que otorga la atención médica	Cualitativa nominal policotómica	Institución perteneciente al Sistema Nacional de Salud que otorga la atención médica al paciente.	1. SSA 2. IMSS-Ordinario 3. ISSSTE 4. IMSS PROSPERA 5. PEMEX 6. SEMAR 7. SEDENA 8. OTRO
Días transcurridos desde la fecha de inicio de la sintomatología y la fecha de solicitud de atención médica	Cuantitativa discreta	Diferencia en días entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha en que solicita la atención médica por primera vez.	Número de días.
Retraso en la atención médica	Cuantitativa continua	Diferencia de días igual o mayor a 4, transcurridos entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha en que solicita atención médica por primera vez.	0. No retraso 1. Sí retraso
Diagnóstico probable	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico clínico probable al inicio del estudio	0. Otro diagnóstico 1. Rickettsiosis
Hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	Contexto en el que se brindó atención médica al paciente	0. No 1. Si
Diagnóstico inicial hospitalario	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico clínico del paciente al momento de ingresar a hospitalización	0. Otro diagnóstico 1. Rickettsiosis
Días de hospitalización	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido en días entre la fecha de egreso y la fecha de ingreso a hospitalización.	Número de días
Motivo de egreso	Cualitativa nominal policotómica	Motivo por el cual el paciente egresa de la unidad hospitalaria.	0. Mejoría 1. Alta Voluntaria 2. Traslado 3. Defunción
Método diagnóstico de laboratorio	Cualitativa nominal dicotómica	Si el diagnóstico de laboratorio se realizó por técnica de PCR o IFI	1. PCR 2. IFI
Días transcurridos desde la toma de muestra hasta la emisión de resultado de laboratorio	Cuantitativa discreta	Número de días entre la fecha de toma de muestra y la fecha de emisión de resultado de laboratorio	Número de días

Resultado de la muestra de laboratorio	Cualitativa nominal dicotómica	Resultado de la serología para rickettsiosis	<ul style="list-style-type: none"> • IFI: <ol style="list-style-type: none"> 1. Indeterminado 2. Positivo 3. Positivo confirmado 4. Negativo confirmado • PCR <ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo 3. No adecuado
Laboratorio donde se procesó la muestra	Cualitativa nominal policotómica	Laboratorio que se encargó del procesamiento de la muestra del paciente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indre 2. LESP 3. Otro
Semana epidemiológica de notificación	Cuantitativa discreta	Semana del calendario epidemiológico en la cual se realiza la notificación del caso a la DGE.	Semana en número.

***Sólo para los casos cuyo diagnóstico final sea rickettsiosis.

LIMITACIONES

- Por las propias características del estudio transversal, presenta el problema de la ambigüedad temporal, por lo que no es posible establecer asociación causal.
- El estudio abarcó como total de los casos, únicamente los que fueron notificados en sistema especial, sin poder estimar los casos o defunciones mal clasificadas o aquellos que no fueron notificados.
- Los casos que provienen del SUAVE, son casos probables, por lo que la descripción del comportamiento de la enfermedad, fue con base en los casos registrados en el sistema.
- La ubicación de los casos (entidad federativa, municipio) que es consignada en el SUAVE, pudiera no ser la entidad en donde se presentó el caso, sino la ubicación donde se solicita la atención médica.
- Los casos clasificados como confirmados, fueron los considerados dentro del estudio, con las limitaciones conocidas de la prueba de laboratorio utilizada para el diagnóstico (sensibilidad/especificidad).

- La calidad del registro de información es deficiente debido a que se encontraron variables en blanco o mal llenadas depende de la calidad del llenado del estudio epidemiológico de caso.
- La ausencia de la variable de fecha de inicio de tratamiento en el sistema especial de vigilancia, no permitió el análisis de este factor.
- El sistema no permite explorar variables que podrían ser de utilidad para el estudio del comportamiento de la enfermedad. Como la presencia de animales de compañía dentro o fuera del domicilio.
- La variable de contacto con el vector, puede explorarse de forma más amplia y proporcionar información valiosa, interrogando de forma intencionada sobre características del contacto (picadura o presencia) del vector.

Recomendaciones para mejorar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad.

- Integrar variables en el estudio epidemiológico de caso de ETV que permitan explorar de una forma más amplia las variables de interés.
- Incorporar la variable de fecha de inicio de tratamiento en el estudio epidemiológico y asegurarse que sea obligatorio su llenado.
- Diseñar instrumentos de recolección de datos más específicos hacia el diagnóstico de rickettsiosis y evaluar continuamente la utilidad de estos instrumentos.
- Establecer la retroalimentación con las entidades federativas para evaluar la efectividad de medidas preventivas y de control de la enfermedad.
- Promover la educación continua del personal de salud de primer contacto acerca de la enfermedad, y realizar la evaluación de forma periódica y objetiva sobre los conocimientos sobre la patología.
- Promover la participación activa de la población en la vigilancia del padecimiento y los signos de alarma ante un caso, así como el involucramiento con las acciones de control vectorial.

CRONOGRAMA

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
<i>Revisión bibliográfica</i>							
<i>Elaboración y revisión del protocolo</i>							
<i>Revisión y aprobación por comité académico</i>							
<i>Revisión y aprobación por los Comités de investigación y Ética</i>							
<i>Análisis exploratorio y limpieza de bases</i>							
<i>Procesamiento y Análisis de información</i>							
<i>Integrar reporte por escrito</i>							
<i>Aprobación de la tesis e inscripción a titulación oportuna</i>							

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Programa de acción específico. Prevención y Control de las Rickettsiosis. México, Distrito Federal: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Programa Sectorial de Salud; 2013.
2. Buitargo Medina DA, Pachón Melo HE. Epidemiología* de las rickettsiosis, una versión narrativa. Aportes para la vigilancia epidemiológica. *Medidas de presentación y factores asociados. 2008. Universidad de Antioquia. Tesis.
3. Organización Panamericana de la Salud. Zoonosis y Enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Publicación Científica y Técnica No. 580. 2003; 2(580).

4. Suárez R, Hidalgo M, Niño N, González C, Vesga JF, Orejuela L, et al. Las Rickettsias como agentes etiológicos de entidades febriles no diagnosticadas en Colombia. Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias Sociales, Departamento de Antropología, Centro de Estudios Socioculturales e Internacionales. 2008 Julio.
5. Venzal JM, Nava S. El género Rickettsia como agente de zoonosis en el el Sono Sur de Sudamérica. Revista de Medicina de Urgencias. 2011 Mayo; 27(98).
6. Mansueto P, Vitale G, Cascio A, Seidita A, Pepe I, Carroccio A, et al. New Insight into Immunity and Immunopathology of Rickettsial Diseases. Clinical and Developmental Immunology. 2012 Junio; 2012.
7. Merhej V, Raoult D. Rickettsial eolution in the light of comparative genomics. Biological reviews. 2010 Julio.
8. Hidalgo M FMÁVG. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico.. Revista biomédica. 2013; 33(1).
9. Álvarez Hernández G, Candia Plata MdC, Bolado Martínez E, Delgado de la Mora J, Soto Guzmán A, López Soto LF. Fiebre manchada por Rickettsia rickettsii en las Américas: un problema creciente de salud pública. Rev Univ Ind Santander Salud. 2015; 47(3): p. 243-259.
10. Gómez Rivera N, Álvarez Hernández G, García Zárate MG, Fonseca Chon I, Villalobos García L, Cano Rangel MA. Fiebre manchada de las montañas rocosas en niños: experiencia hospitalaria. Revista Mexicana de Pediatría. 2013 Noviembre-Diciembre; 80(6).
11. De Lara Huerta J, Cárdenas Barragán R. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2008 Julio-Septiembre; 22(85).
12. Zavala Castro JE, Dzul Rosado R, Arias León JJ, H. Walker D, Zavala Velázquez JE. An Increase in Human Cases of Spotted Fever Rickettsiosis in Yucatan, Mexico, Involving Children. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2008 Diciembre; 79(6): p. 907-910.
13. Bustamante Moreno JG, Pon Méndez A. Actualización en la vigilancia epidemiológica de rickettsiosis. Boletín Epidemiológico. Ciudad de México: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología; 2010. Report No.: 6.

14. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector. [Internet].; 2014 [citado 2016 Noviembre 30. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/032ssa202.html>.
15. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. "2° FORO BINACIONAL PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA RICKETTSIOSIS EN LA FRONTERA DEL NORTE DE MÉXICO". [Internet].; 2016 [citado 2017 01 03. Disponible en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/zoonosis/2oForoRickettsiosis2016.html>.
16. OPS/OMS Centro Panamericano de Fiebre. Consulta OPS/OMS de expertos sobre Rickettsiosis en las Américas. Informe final. Ouro Preto, Minas Gerais - Brasil: Unidad de Salud Pública Veterinaria, Área de Prevención Y Control de Enfermedades; 2004.
17. Masters EJ, Olson GS, Scott WJ, Paddock CD. Rocky Mountain Spotted Fever. A clinician's dilemma. Archives of Internal Medicine. 2003 Apr; 163.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Consequences of delayed diagnosis of Rocky Mountain spotted fever in children--West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. Morbidity Mortal Weekly Report. 2000 Oct; 49(39).
19. Márquez Uscanga D, López-Gatell Ramírez H. Seroprevalencia de rickettsiosis en la localidad de Navojoa, Sonora, 2011. 2013. Universidad Nacional Autónoma de México. Tesis.
20. Holman R, Paddock C, Curns A, Krebs J, McQuiston J, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. Journal of Infectious Diseases. 2001 Diciembre; 1(184).
21. Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD, Callinan LS, McQuiston JH. Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999-2007. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2012; 86(4).
22. Morón-Cecilia. Tifus exantemático: Enfermedad reemergente en el Perú. Revista de Medicina Experimental. 1999; 15(1-2).
23. Fournier P, Roux V, Raoult D. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rOmpA. International Journal of Systematic Bacteriology. 1998; 48: p. 839-849.

24. Wittel MB. Enfermedades producidas por Rickettsia. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2005 Diciembre; 23(3): p. 63-65.
25. H. Walker D, Valvuenza GA, P. Olano J. Pathogenic mechanisms of diseases caused by rickettsia. Annals New York Academy of Sciences. 2003; 990(1).
26. Martínez Medina MÁ, Álvarez Hernández G, Padilla Zamudio JG, Rojas Guerra MG. Fiebre manchada de las montañas rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. Gaceta Médica de México. 2007 Apr; 143(2).
27. Bella F, Espejo E, Bella MR, Font B, Ferrer I, Segura F. Muscular damage in Mediterranean spotted fever. European Journal of Clinical Microbiology. 1989; 8(928).
28. Bernabeu Wittel M, Segura Porta F. Enfermedades producidas por Rickettsia. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005; 23(3): p. 163-172.
29. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2006 Mar; 55(RR-4).
30. Lennox K. A, Daniel J. S. Long-Term Sequelae of Rocky Mountain Spotted Fever. Clinical Infectious Diseases. 1995 Mayo; 20(5): p. 1122-1125.
31. Secretaría de Salud. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Báez". Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de las rickettsiosis. [Internet].; 2017 [citado 2017 Marzo 23]. Disponible en: http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/201900/Lineamientos_Rick_130317.pdf.
32. Newhouse F, Shepard CC, Redus MD, Tzianabos T, McDade JE. A comparison of the complement fixation, indirect fluorescent antibody, and microagglutination test for the serological diagnosis of rickettsial diseases. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1979 Marzo; 28(2).
33. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por Rickettsia rickettsi en población pediátrica y adulta, en el primer y segundo nivel de atención. [Internet].; 2015 [citado 2017 03 28]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-595-13/RR.pdf>.

34. Botelho Nevers E, Didier Raoult CS, Parola P. Treatment of Rickettsia spp. infections: a review. Expert Reviews Anti Infect. Ther. 2012; 10(12).
35. Zermeño Espinosa E, Paz Alvarado G, Villegas Morán DC, De la Rosa Rodríguez D, De la Rosa Rodríguez E. Prácticas interdisciplinarias y comunitarias de comunicación para la salud con instituciones bajacalifornianas: caso rickettsiosis. ALCANCE. Revista Cubana de Información y Comunicación. 2013; 3(3).
36. Secretaría de Salud Dirección General de Epidemiología. Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de las Rickettsiosis en México. [Internet].; 2016 [citado 2016 Noviembre 30. Disponible en:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/113038/Diagnostico_por_laboratorio_de_Rickettsiosis_en_Mexico_InDRE.pdf.
37. Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica. [Internet].; 2012 [citado 2016 Noviembre 30. Disponible en:
<http://web.ssaver.gob.mx/enfermedadestransmisibles/files/2015/08/NOM-017-SSA2-2012VIGILANCIA-EPIDEMIOL%C3%93GICA.pdf>.
38. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General Adjunta de Epidemiología. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Vector. 2016..
39. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica de las zoonosis de interés en salud pública y sistemas especiales. [Internet].; 2016 [citado 2017 05 05. Disponible en:
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/zoonosis/descargas/pdf/VigilanciaEpiZooSaludPubSistEsp.pdf>.
40. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Enfermedades transmitidas por vectores. [Internet].; 2016 [citado 2017 Enero 26. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF). [Internet].; 2013 [citado 2017 02 14. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rmsf/index.html>.

42. Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrillo P, Hernández J, Parra E. Rocky Mountain spotted fever. *Emerging Infectious Diseases*. 2007; 13: p. 1058-1060.
43. SINAVE/DGE/SUAVE. [Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE)]; 2004-2015 [citado 2017 Enero 10. Disponible en:
[http://www.sinave.gob.mx/SUAVE/\(F\(ocX4dvUH3o267NoJN4FtuSo0c11vZgbqd2E0fN4RIZ42Y12aUrxTrQi8AMyRFJldcnlrky-72yumFY0jhIG6A5QfPvVJ6iE4EumeZtb2UUo1\)\)/DirApp/Cubos/cubo2000_2002.aspx](http://www.sinave.gob.mx/SUAVE/(F(ocX4dvUH3o267NoJN4FtuSo0c11vZgbqd2E0fN4RIZ42Y12aUrxTrQi8AMyRFJldcnlrky-72yumFY0jhIG6A5QfPvVJ6iE4EumeZtb2UUo1))/DirApp/Cubos/cubo2000_2002.aspx).
44. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Bases de datos sobre defunciones. [Internet].; 2017 [citado 2016 11 01. Disponible en:
http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_defunciones_gobmx.html.
45. Alvarez 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 de México*. 2013 marzo-abril; 55(2).
46. Anda P, Blanco R, Jado I, Marín M, Oteo JA, Pons I, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por patógenos bacterianos emergentes: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Tropheryma whipplei*. 2007..
47. Secretaría de Salud. Programa de acción: Enfermedades transmitidas por vector. 2001..
48. Castillo Martínez A, Cueto Medina SM, Hernández Rodríguez S, Gallegos Robles MÁ, Valdés Pérez Gasga MT, Sánchez Ramos FJ, et al. Detección de *Rickettsia* sp en la garrapata café del perro *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) en Matamoros, Coahuila, México. *Acta Zoológica Mexicana*. 2015 Oct; 31(1).
49. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Impactos del cambio climático en la salud.. Madrid: Observatorio de Salud y Cambio Climático., Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2013.
50. DGE-InDRE-RNLSP. 1° edición 2. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de la *Rickettsiosis* por laboratorio. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos; 2015.
51. L. HD. El control de las enfermedades transmisibles.. 19th ed.: Panamericana; 2011.

52. Sánchez Montes S, Berzunza Cruz M, Espinosa Martínez D, Ríos Muñoz C, Becker I. Panorama epidemiológico de la Rickettsiosis en México. [Internet].; 2015 [citado 2016 Noviembre 30]. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb1526S127.pdf>.
53. Bustamante ME, Varela G. A new Rickettsiasis in Mexico. The Existence of American Spotted Fever in the States of Sinaloa and Sonora. Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales. 1943; 4(3): p. 189-210.
54. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Subsistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones SEED. [Internet].; 2015 [citado 2017 05 05]. Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinais/s_seed.html.

ANEXOS

Anexo A: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA



CEIDGE

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
CONRHOETICA05CEI03120150804

CEI - 013 -2017

México, D.F. a 09 de agosto de 2017

ASUNTO: Dictamen

Dr. Javier Montiel Perdomo
Director de Investigación Operativa Epidemiológica
Francisco de P. Miranda 177 3er piso
Col. Merced Gómez
Delegación Álvaro Obregón CP 01480

Realizada la revisión del Protocolo CEI-007/17 "*Factores asociados a las defunciones por rickettsiosis en México. 2015 – 2017*", presentado por la Dra. Gloria Paulina Alarcón Hernández, el Comité de Ética en la Investigación de la Dirección General de Epidemiología ha **DICTAMINADO** lo siguiente:

- Esta investigación se considera sin riesgo, por tratarse de obtención de información a partir de la revisión de bases de datos.
- No requiere carta de consentimiento, por lo tanto **se aprueba** su realización.
- Se sugiere incluir las consideraciones de la **Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados**, en materia de Confidencialidad, Integridad y Disponibilidad (Art. III)

Al término de la misma el investigador se compromete a enviar informe final al Comité de Ética en la Investigación, con lo que se concluye el proceso de dictaminación. Si el presente estudio da origen a la publicación de un artículo deberá enviar copia del mismo a este Comité.

Atentamente

Dr. Octaviano Humberto Domínguez Márquez
Presidente del Comité de Ética en la Investigación

Ccp.-Expediente
OHDM/RIR/



CI- 019-2017

Ciudad de México, a 14 de julio de 2017

ASUNTO: Dictamen


Dr. Javier Montiel Perdomo
Director de Investigación Operativa Epidemiológica
Francisco de P. Miranda 177 - 3er Piso
Col. Lomas de Plateros
01480 – Ciudad de México

Realizada la revisión del protocolo CEI-007/17 "Factores asociados a las defunciones por rickettsiosis en México, 2015-2017", presentado por la Dra. Gloria Paulina Alarcón Hernández.

El Comité de Investigación de la Dirección General de Epidemiología emitió el dictamen de **APROBADO.**

Se manejó de manera satisfactoria cada una de las observaciones.

Atentamente



Dra. Guadalupe Silvia García de la Torre
Presidente del Comité de Investigación

Ccp.-Expediente
GSGT/GLA/jpr