

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA**

DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACION

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



Título de la investigación

**“Factores asociados a letalidad en una población con Fiebre Manchada de las
Montañas Rocosas atendidos en el Hospital General de Mexicali, estudio de casos y
controles anidado en una cohorte”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. JULIA VIANETH RENDÓN CUENCA

Mexicali, B.C. 8 de mayo de 2018

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACION



Título de la investigación

“Factores asociados a letalidad en una población con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas atendidos en el Hospital General de Mexicali, estudio de casos y controles anidado en una cohorte”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. JULIA VIANETH RENDÓN CUENCA

Mexicali, B.C. 8 de mayo de 2018

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA**

DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACION

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



Título de la investigación

**“Factores asociados a letalidad en una población con Fiebre Manchada de las
Montañas Rocosas atendidos en el Hospital General de Mexicali, estudio de casos y
controles anidado en una cohorte”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. JULIA VIANETH RENDÓN CUENCA

PROFESOR DE CURSO:

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMÍREZ

PROFESOR ADJUNTO:

DR. FRANCISCO JAVIER LÓPEZ MALDONADO

Mexicali, B.C. 8 de mayo de 2018

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACION



Título de la investigación

“Factores asociados a letalidad en una población con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas atendidos en el Hospital General de Mexicali, estudio de casos y controles anidado en una cohorte”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. JULIA VIANETH RENDÓN CUENCA

PROFESOR DE CURSO:

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMÍREZ

PROFESOR ADJUNTO:

DR. FRANCISCO JAVIER LÓPEZ MALDONADO

Mexicali, B.C. 8 de mayo de 2018

AUTORIZACIÓN DE TRABAJO TERMINAL PARA EL GRADO DE ESPECIALIDAD - UABC

DR. CALEB CIENFUEGOS RASCON
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DR. EDUARDO VERTIZ CORDERO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JOSÉ ALBERTO GONZÁLEZ SARMIENTO
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMÍREZ
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. FRANCISCO JAVIER LÓPEZ MALDONADO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DRA. CARMEN GORETY SORIA RODRÍGUEZ
DIRECTORA DE TESIS

DR. DAVID RAFAEL CAÑEZ MARTÍNEZ
ASESOR DE LA INVESTIGACION.

DRA. JULIA VIANETH RENDÓN CUENCA
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

Contenido

Resumen	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	2
Marco conceptual	3
Marco teórico.....	4
Planteamiento del Problema	6
Pregunta de investigación.....	7
Justificación	7
Objetivo general	7
Hipótesis descriptiva	8
Material y Métodos.....	9
Marco muestral	9
Diseño:.....	9
Objeto de estudio	9
Tamaño de la muestra.....	9
Muestreo	9
Procesamiento de datos	9
Análisis de Variables	16
Resultados.....	16
Discusión	20
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22

Índice de Gráficos

<i>Gráfico 1 - Procesamiento de bases de datos</i>	_____
<i>Gráfico 2 - Distribución de pacientes por edad comparando ambas bases de datos</i>	_____ 11
<i>Gráfico 3 – Distribución de pacientes por sexo comparando ambas bases de datos</i>	_____ 12
<i>Gráfico 4 - Gráfico comparativo de signos y síntomas</i>	_____
<i>Gráfico 5 - Coeficientes de correlación con letalidad de las variables cuantitativas eliminadas</i>	_____ 14
<i>Gráfico 6 - Cohorte de 56 pacientes con diagnóstico confirmado de FMMR</i>	_____ 16
<i>Gráfico 7 - Coeficiente de correlación de las variables cuantitativas</i>	_____ 19
<i>Gráfico 8 - Geocaliación de los casos confirmados de esta cohorte</i>	_____ 20
<i>Gráfico 9 - Toma de decisiones en pacientes con FMMR</i>	_____ 21

Índice de Tablas

<i>Tabla 1 - Registros eliminados durante el cotejo</i>	_____ 11
<i>Tabla 2 - Variables capturadas</i>	_____ 15
<i>Tabla 3 - Criterios para determinar falla orgánica</i>	_____ 16
<i>Tabla 4 - Cuadro clínico de la fiebre manchada</i>	_____ 17
<i>Tabla 5 - Variables categóricas y su asociación con letalidad en los pacientes con fiebre manchada.</i>	_____ 17
<i>Tabla 6 - Resumen estadístico de variables por grupos (casos y controles)</i>	_____ 18
<i>Tabla 7 - Prueba t para diferencia de medias entre los grupos (casos y controles)</i>	_____ 19

Resumen

Introducción. La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) una de las Rickettsiosis descritas, es un proceso infeccioso con un curso dependiente de la detección oportuna, en algunos casos grave y letal. Se presenta en individuos de cualquier edad, sexo, y sin distinción de clase social. Suele cursar como un cuadro clínico de fiebre, cefalea y rash, que puede evolucionar hasta la falla orgánica múltiple y muerte.

Objetivo. Identificar la asociación entre factores clínicos y bioquímicos con la letalidad registrada por Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en una población de pacientes del Hospital General de Mexicali.

Metodología. El diseño corresponde a un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Incluyo una población de 56 pacientes con diagnóstico confirmado de FMMR atendido en el Hospital General de Mexicali. Los casos correspondieron a los pacientes con FMMR que fallecieron y los controles los pacientes con FMMR vivos. Se compararon variables clínicas y bioquímicas al ingreso y al quinto día de estancia intrahospitalaria de los casos y controles.

Resultados. Se encontraron 150 pacientes con diagnóstico confirmado de FMMR, de los cuales se incluyeron a 56 pacientes, para el análisis estadístico comparativo. La letalidad fue de 26.8%. Se demostró que la letalidad en adultos en la población estudiada del Hospital General de Mexicali en el periodo que comprende de 2009 hasta 2015 tiene una asociación con factores como: elevación inicial y persistente de la LDH, falla renal, trombocitopenia y la falla multiorgánica.

Conclusiones. En este estudio se demostró que al igual que en otras poblaciones la presencia de falla orgánica múltiple, y en particular la falla renal se asocia a letalidad, además de que se aporta que la presencia de elevación inicial y persistente de LDH y trombocitopenia menor a 90,000/ μ L.

Introducción

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas, una de las Rickettsiosis descritas, es una zoonosis que puede ser fatal. Se desarrolla en personas que tuvieron contacto con la garrapata infectada, cursos benignos se reportan en pacientes con tratamiento específico oportuno y en otros evolucionan a fallas orgánicas, algunas veces letales, incluso a pesar de tratamiento médico correcto.

Las personas que desarrollan la enfermedad presentan un cuadro clínico inespecífico: fiebre, cefalea y rash en la mayoría de los casos, y en otros puede haber náuseas, vómito, dolor abdominal, incluso alteración de estado de alerta, llegando a presentar falla renal, hematológica, respiratoria, hepática, neurológica, cardiovascular y muerte.

Un diagnóstico oportuno, requiere de la sospecha clínica y permite el rápido inicio de tratamiento antimicrobiano específico, y con ello probablemente evitar los desenlaces fatales que han hecho que en nuestro medio sea una enfermedad con elevada letalidad. Es importante tener la sospecha diagnóstica en fases tempranas de la enfermedad e identificar otros posibles factores que determinen la gravedad y letalidad de la enfermedad por lo que el propósito de esta investigación fue el determinar aquellos factores que tienen efecto en la letalidad de pacientes con diagnóstico de FMMR que fueron atendidos en el Hospital General de Mexicali durante el periodo de 2009 a 2015.

Antecedentes

En México durante la década de 1930 a 1950, fueron reportados casos de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en Colima, Durango, San Luis Potosí, Sinaloa y Sonora, siendo identificado en el *Rhipicephalus sanguineus*, es decir la garrapata café del perro. De 1983 a 1993 solo se han registrado brotes de *Rickettsia prowasekii* en el Estado de México y Chiapas. En 1993 se reportaron casos serológicamente positivos a Rickettsiosis en Jalisco y Yucatán.¹

En 2011, el Hospital Infantil del Estado de Sonora realizó un estudio sobre el brote de Rickettsiosis ocurrido en Baja California y ya encontraba relación entre letalidad y factores tales como retraso en el diagnóstico, retraso en el inicio de tratamiento médico, edad menor

a 19 años, además de un estado socioeconómico marginal en su análisis acerca de los casos presentados de 2008 a 2010.²

En 2012 Dahlgren y cols., reportaron el grupo de edad entre 5 y 9 años, así como mayores de 70 años, raza indio-americana, inmunosupresión y retraso del diagnóstico y tratamiento como factores asociados a letalidad de un estudio realizado en pacientes que fueron diagnosticados de 1999 a 2007.³

Álvarez-Hernández y Contreras-Soto estudiando la letalidad de la FMMR en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, proponen que esta se debe a la conjunción de factores relacionados con el inóculo y virulencia de la cepa de *R. rickettsii*, patrones de alimentación de la garrapata transmisora, variaciones geográficas, edad, sexo y otros factores biológicos del huésped, pero sin duda son el pobre diagnóstico y el retraso en el tratamiento los principales determinantes.⁴

Mahajan en 2012 asoció la edad avanzada, género masculino y etilismo con peor pronóstico, mencionando que la mortalidad en estos pacientes se presenta dentro de los primeros 5 días, a diferencia de lo que ocurre en un cuadro clásico en el que las muertes ocurren a los 15 días después del inicio de cuadro clínico.⁵

En Mexicali, inició un brote en 2008, en 2010 Jaramillo y Rodríguez publicaron una presentación de dos casos de este brote en la revista de Medicina interna en los cuales el diagnóstico se hizo post mortem⁶, dejando evidencia de la existencia de este brote en esta región y actualmente la incidencia ha ido en aumento, con una letalidad del 26.8%.

Marco conceptual

Diversos estudios han identificado algunas variables o condiciones en pacientes con sepsis que se han propuesto para evaluar la severidad y probabilidad de muerte. Para la realización de este estudio sobre FMMR se utilizó la escala SOFA⁷ que evalúa la severidad de la enfermedad y pronostica letalidad de la enfermedad, por lo que se describen y definen a continuación:

- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Es una herramienta que estima la severidad de la morbilidad y estima la mortalidad desarrollada en paciente de terapia intensiva. Fue diseñada para evaluar la disfunción orgánica y la morbilidad.
- Falla renal. Creatinina mayor a 1.2 mg/dL.
- Falla neurológica. Escala de coma de Glasgow menor a 14 puntos.
- Falla cardiovascular. Hipotensión con TAM menor a 70 mmHg. Uso de aminas vasoactivas.
- Falla hepática. Elevación de bilirrubina total mayor a 1.2 mg/dl.
- Falla hematológica. Conteo plaquetario menor a 150 (x 10³/mm³).
- Falla respiratoria. PaO₂/FiO₂ menor a 400. Uso de oxígeno suplementario a través de puntas nasales, puritan, mascarilla o ventilación mecánica.

Marco teórico

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas fue descrita en América en 1906 por Howard Taylor Ricketts, quien estudió una enfermedad que se manifestaba con frecuencia en la zona noroeste de Estados Unidos, demostró la transmisión por la mordedura de la garrapata del pacífico *Dermacentor occidentalis*. En México Hermann Mosser estableció la diferencia entre el tifus exantemático y el tifus murino, producido por la *Rickettsia typhi (mooseri)* y transmitido por la pulga. Existen diversos vectores que transmiten las enfermedades producidas por rickettsias y en particular *R. rickettsii* puede ser transmitida por la garrapata café del perro o *Rhipicephalus sanguineus*.⁸ En nuestro medio se tiene identificado tanto el vector como la *Rickettsia* y actualmente se considera como enfermedad endémica de la región.

La fisiopatología de la infección por *Rickettsia* consiste en la adhesión e invasión a las células endoteliales que revisten la vasculatura de los órganos afectados. Se adhiere a las proteínas externas de la membrana celular para ser fagocitada por esta misma célula. Al escapar de la célula ocasiona daño a la membrana, aumentando su permeabilidad. En el citoplasma celular se desarrolla y secreta enzimas, fosfolipasa D y hemolisina C, para romper la membrana fagocítica y escapar. Por lo tanto, sus efectos más importantes son: aumento en la permeabilidad vascular, edema, pérdida de volumen sanguíneo, hipoalbuminemia, disminución de la presión oncótica e hipotensión. Al diseminarse la infección se forma una

red focal que va en incremento infectando a las células endoteliales contiguas y formando las lesiones como el rash maculo-papular. En consecuencia, la respuesta del huésped corresponde a la distribución de la infección: neumonía intersticial, miocarditis intersticial, nódulos gliales perivasculares en SNC, lesiones en piel, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, musculo esquelético y riñones.⁵

La infección por *Rickettsias* según la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2010 se presenta de forma aislada y esporádica, pero de forma persistente en los estados del norte y sureste del país. Se reconoce que ha habido aumentos en su incidencia y se atribuye a cambios climáticos influyendo en la abundancia de los vectores y con esto la probabilidad de contacto con humanos. La FMMR es transmitida en México por la garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) que es la más prevalente y en el caso de Mexicali, es la principal responsable de las infecciones presentadas hasta la fecha.⁹

Según la NOM el diagnóstico se basa en el cuadro clínico y pruebas confirmatorias de laboratorio. Los síntomas son: cuadro febril, cefalea, mialgias, estupor, somnolencia y delirio y cuadro exantemático con manchas lenticulares de color rosa pálido.⁹ El periodo de incubación es de 2-14 días. Inicia con fiebre, mialgias y cefalea. Puede haber náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea que sugiere un cuadro de gastroenteritis o abdomen agudo. El rash es el mayor signo para el diagnóstico. Aparece en pocos pacientes el primer día, y hasta en un 50% al tercer día y llega a presentarse hasta en 91% de los pacientes. Suele iniciar en muñecas y tobillos, aunque también puede iniciar en el tronco.⁵

El diagnóstico diferencial debe incluir fiebre tifoidea, sarampión, rubeola, infección de vías respiratorias, gastroenteritis, abdomen agudo, infección enteroviral, meningococcemia, infección diseminada gonocócica, sífilis secundaria, leptospirosis, vasculitis por complejos inmunes, purpura trombocitopénica idiopática, purpura trombótica trombocitopénica, mononucleosis infecciosa y reacción a medicamentos.⁵

El diagnóstico debe demostrar mediante ensayos serológicos la presencia de anticuerpos a antígenos de rickettsias, por ejemplo, por inmunofluorescencia indirecta, por fijación de complemento, por hemaglutinación indirecta, por fijación con látex, por ELISA, por microaglutinación. Todos estos, son preferibles a las pruebas de Weil-Felix que no son

específicas ni sensibles.⁹ Los hallazgos serológicos requieren de 10 a 12 días para ser positivos. Los ensayos por inmunofluorescencia son considerados actualmente el método preferido. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detectar rickettsias en sangre puede dar un diagnóstico más temprano. El PCR y la inmunohistoquímica en muestras de piel pueden ayudar a confirmar el diagnóstico en pacientes con rash. El cultivo es innecesario además de que requiere laboratorios especializados y con altos niveles de seguridad.⁵

Según la NOM para el tratamiento de la Rickettsiosis el inicio es en base a las consideraciones clínicas y epidemiológicas sin esperar la confirmación diagnóstica de laboratorio. El esquema de tratamiento recomendado es doxiciclina, tetraciclinas y cloranfenicol.^{9, 10}

Planteamiento del Problema

Existe poca información en la literatura en cuanto al comportamiento de esta enfermedad en adultos. Actualmente el único abordaje basado en evidencias para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada es el publicado en 2007 en *Emergency Medicine Practice*, y este cuenta únicamente con tres artículos de marginal importancia que fueron considerados¹¹.

En Mexicali, específicamente en Hospital General de Mexicali, fue a partir de 2008 cuando a finales de año, se encontraron casos compatibles con la FMMR y hasta febrero de 2009 por las dificultades para la confirmación diagnóstica, con apoyo de la UABC y los CDC, se documentó la enfermedad en los casos presentados tanto por inmunofluorescencia indirecta como por técnicas moleculares en tejido de aquellos casos a quienes se les realizó autopsia.

Según el Departamento de Epidemiología del Hospital General de Mexicali, se han registrado más de 250 casos (incluyendo adultos y niños) de esta enfermedad desde finales de 2008, con el primer diagnóstico confirmado en febrero de 2009. La incidencia anual está en aumento. A partir de 2009, se han presentado 42 casos, 30 en 2010, 21 en 2011, 34 en 2012, 40 en 2013, 58 en 2014 y 25 hasta septiembre de 2015. Observando como en 2010 y 2011 hubo una disminución en el reporte de los casos. La letalidad se encuentra en aproximadamente el 26.8% en Hospital General de Mexicali.

Por lo que la pregunta de investigación es: en pacientes con FMMR de Hospital General de Mexicali, que factores se asocian a letalidad?

Pregunta de investigación

Además del retraso en el inicio de tratamiento y la falla renal, *¿Cuáles son otros factores que se asocian a letalidad en los pacientes que tienen diagnóstico confirmado de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en el Hospital General de Mexicali?*

Justificación

En la actualidad no se cuenta con estudios que hayan caracterizado a la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en la población adulta mexicana. Los estudios existentes en su mayoría se enfocan en el comportamiento de la enfermedad en niños. Debido a la letalidad registrada en Baja California, de forma específica en el Hospital General de Mexicali, que es de 26.8%, durante el periodo de febrero de 2009 a septiembre de 2015, en donde se presentan la mayoría de los casos y por tanto de defunciones, es importante este estudio para conocer cuáles son los factores que se asocian a mayores comorbilidades y letalidad en aquellos pacientes en que se hizo el diagnóstico.

A pesar de que en HGM existe un incremento en la sospecha del personal de salud al encontrar cuadros clínicos sugestivos de FMMR, en muchas ocasiones, los pacientes acuden con una enfermedad que ha evolucionado y presentan altos índices de severidad, mostrando fallas orgánicas múltiples desde su ingreso a la sala de urgencias, que a pesar de recibir tratamiento médico específico no cambia el curso natural de la enfermedad y fallecen. Esta evolución de la enfermedad requiere cuidados en unidades de pacientes críticos, con estancias hospitalarias prolongadas y aumento de las infecciones asociadas a cuidados de la salud y por ende la letalidad, incrementando así los costos hospitalarios.

Por lo que es importante realizar este estudio para identificar los parámetros clínicos y bioquímicos se asocian a la letalidad que ha mostrado esta enfermedad en la población de Mexicali y con esto implementar recomendaciones que disminuyan tales riesgos.

Objetivo general

Identificar la asociación entre variables clínicas y bioquímicas con la letalidad en una población de pacientes con diagnóstico confirmado de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas atendidos en el Hospital General de Mexicali de 2009 a 2015.

Objetivos específicos:

1. Conocer el número de casos confirmados de FMMR en Hospital General de Mexicali durante el periodo de estudio para establecer la cohorte.
2. Categorizar los casos en fatales y no fatales para identificar los casos y los controles dentro de la cohorte de estudio.
3. Estimar la proporción de pacientes con desenlace fatal.
4. Caracterizar la evolución de los pacientes con FMMR.
5. Estimar la letalidad por FMMR.
6. Ponderar el grado de asociación entre los factores de riesgo y letalidad en pacientes con FMMR.
7. Identificar las regiones geográficas con mayor incidencia de rickettsiosis y casos fatales
8. Establecer recomendaciones y/o protocolos de actuación basados en los resultados obtenidos.

Hipótesis descriptiva

Los factores que estudios anteriores han asociado a letalidad en pacientes con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas son el retraso en el inicio de tratamiento y la presencia de falla renal. En los pacientes hospitalizados en HGM, ¿existen otros factores asociados a letalidad?

Material y Métodos

Marco muestral

Hospital General de Mexicali

Mexicali, Baja California

Periodo: de febrero de 2009 a septiembre de 2015

Diseño:

Retrospectivo, descriptivo, analítico, observacional, de casos y controles anidado en una cohorte.

Objeto de estudio

Pacientes atendidos en Hospital General de Mexicali, con diagnóstico confirmado de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas con cuadro clínico compatible y prueba serológica IgG contra *Rickettsia* por inmunofluorescencia y/o PCR para *Rickettsia spp*

Tamaño de la muestra

106 casos y 212 controles, calculada con una proporción de 2 controles por caso, para detectar $OR > 2.0$ con poder estadístico 80%, error alfa 5% y proporción de expuestos del 30% (letalidad observada en estudios previos de FMMR)

$$n = \frac{r + 1 (p^*)(1 - p^*)(Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2} \quad p_1 = \frac{OR \cdot p_2}{p_2(OR - 1) + 1}$$

Muestreo

Se obtuvieron 56 registros, 15 casos y 41 controles dentro de la cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de FMMR en el Hospital General de Mexicali en el tiempo descrito.

Procesamiento de datos

Obtención de datos

La base de datos inicial [DB_RAW], proporcionada por el servicio de Epidemiología, se procesó como se describe en el siguiente algoritmo:

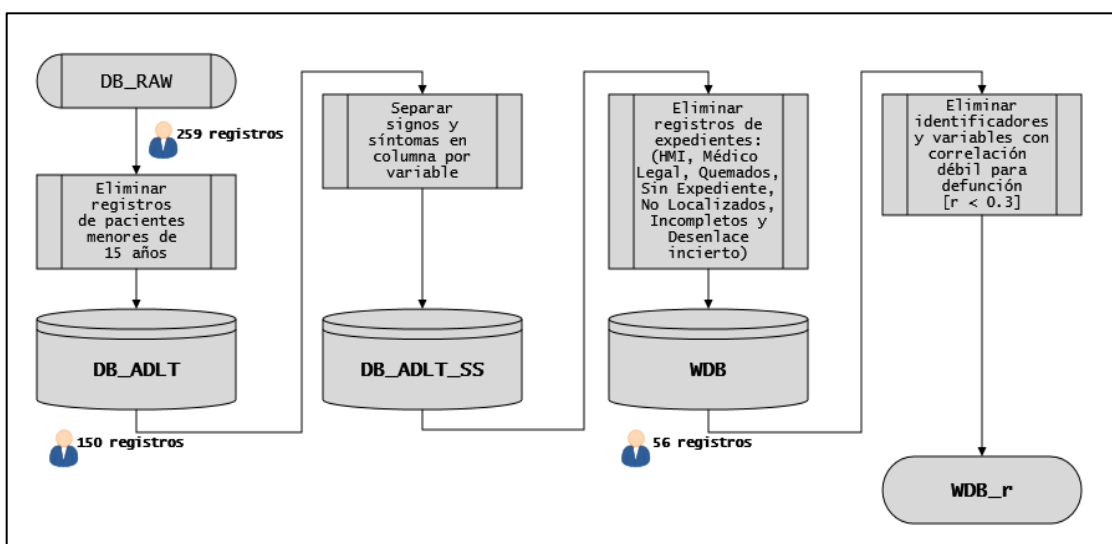


Gráfico 1- Procesamiento de bases de datos

Se obtuvo en epidemiología una base de datos con 259 registros de pacientes con diagnóstico probable de fiebre manchada, dicha base de datos se etiquetó como «DB_RAW». Se eliminaron menores de 15 años descartando 109 registros, resultando una base de datos con 150 registros que se denominó «DB_ADLT». La columna que especifica el cuadro clínico fue separada en columnas para cada signo y síntoma registrado como variable dicotómica, resultando en 122 nuevas variables en la base de datos «DB_ADLT_SS». Se consultaron los expedientes señalados en cada registro para cotejar la información de la base de datos proporcionada y se encontró lo siguiente:

Tabla 1 - Registros eliminados durante el cotejo

«DB_ADLT_SS» = 150 registros

- 1 Exp del Hospital Materno Infantil
- 1 Exp de Caso Médico Legal
- 17 Exp Quemados
- 13 Registros sin expediente
- 49 Exp no localizados
- 13 Exp incompletos con pérdida >50%

«WDB» = 56 registros

Representatividad

Para determinar representatividad de la muestra se comparó la base de datos de trabajo [WDB] con [DB_ADLT_SS] en función de edad, sexo y cuadro clínico sin encontrar diferencias significativas (Gráficos 2-4).

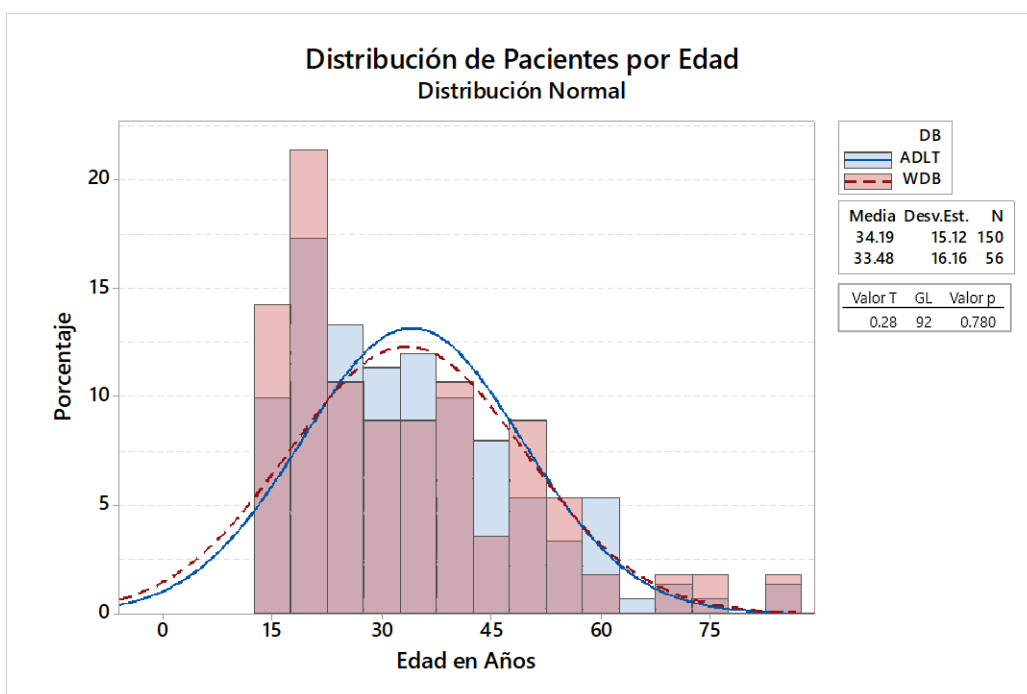


Gráfico 2- Distribución de pacientes por edad comparando ambas bases de datos

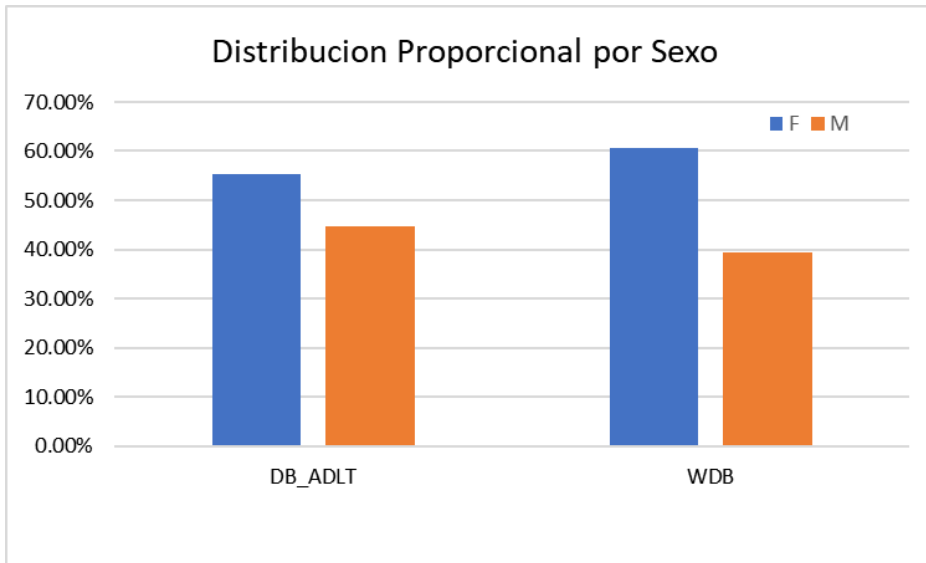


Gráfico 3 – Distribución de pacientes por sexo comparando ambas bases de datos

**Cuadro Clínico
(Frecuencia de Signos y Síntomas)**

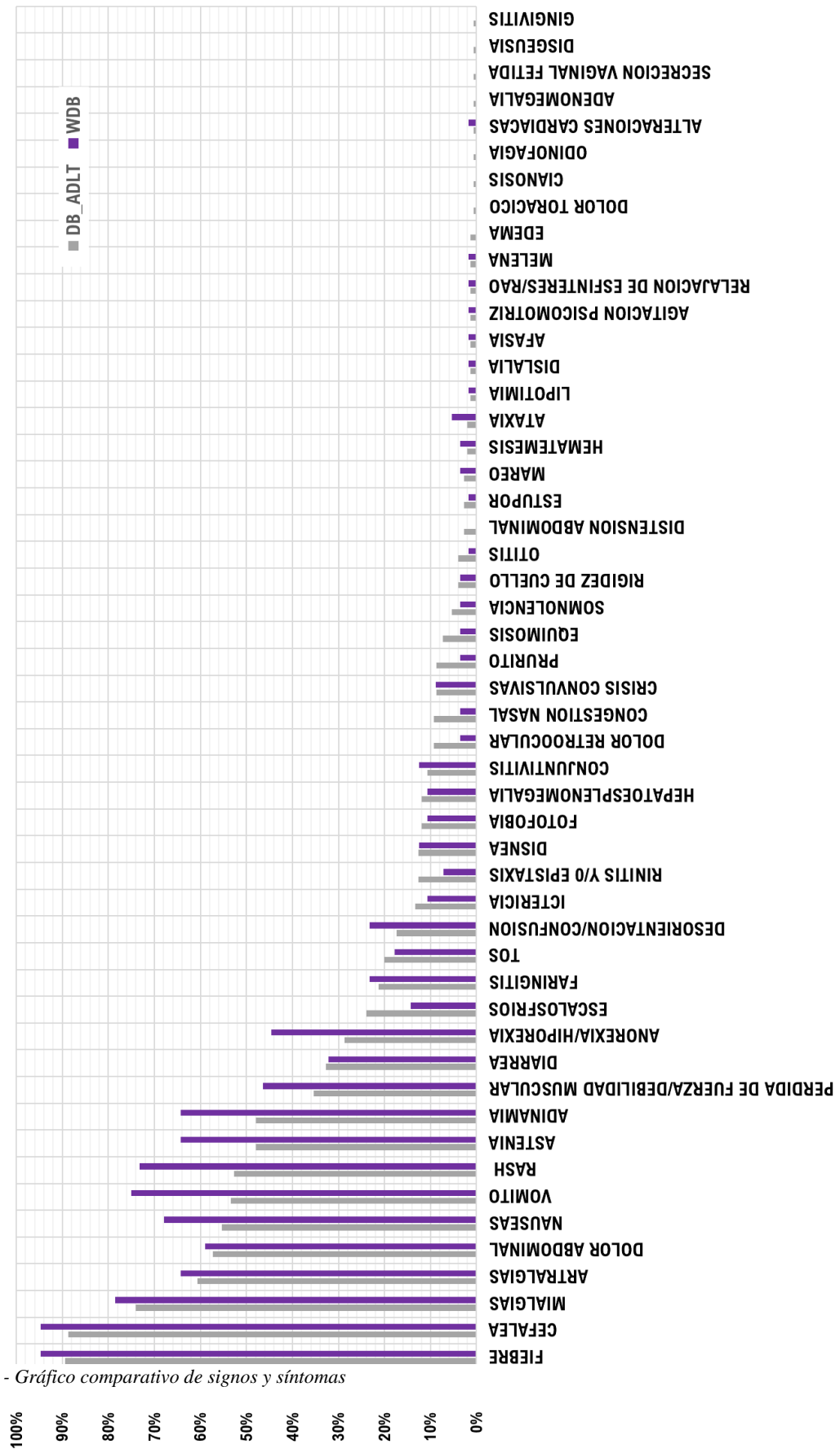


Gráfico 4 - Gráfico comparativo de signos y síntomas

Reducción de las variables

La base de datos «WDB» cuenta con 56 registros de pacientes con diagnóstico confirmado de fiebre manchada. Se utilizó la variable dicotómica [DEFUNCIÓN] como indicadora para los casos, resultando en 15 casos y 41 controles. La variable [EGRESO] no se incluye en los modelos de análisis por ser la función contraria a [DEFUNCIÓN]

Cada registro en «WDB» cuenta con 146 columnas que se agruparon en 13 bloques para identificar el tipo de información correspondiente. La tabla 2 muestra los bloques con cada una de sus variables.

Las variables clínicas se agruparon en función de frecuencia (muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes, ocasionales y raras) utilizando únicamente aquellas que se presentaron en más de 50% de los pacientes para determinar asociación con letalidad.

En el caso de las variables bioquímicas se calculó el coeficiente de correlación con la variable indicadora, eliminando de los modelos de análisis las variables con valor absoluto de $r < 0.3$ (Gráfico 5).

Para las entidades nosológicas se comparó el conglomerado IACS {neumonía nosocomial, infección de catéter e infección de tracto urinario} y cada una de las fallas orgánicas contra la variable indicadora. Los criterios para determinar falla orgánica se especifican en la tabla 3.

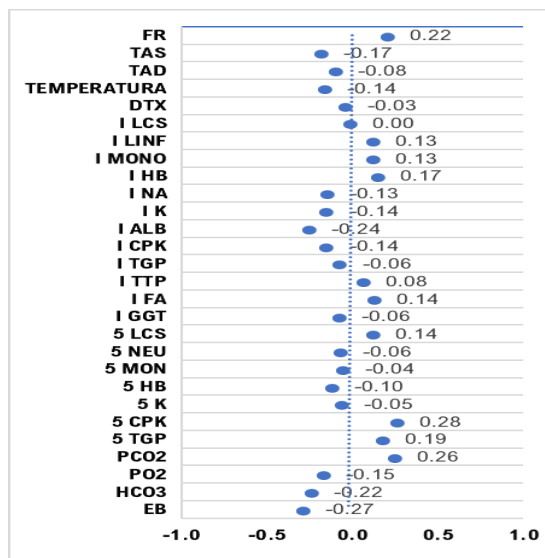


Gráfico 5 - Coeficientes de correlación con letalidad de las variables cuantitativas eliminadas

Tabla 2 - Variables capturadas

Variables de Control Interno	Variables Clínicas	Variables Bioquímicas al Ingreso
Estado del Expediente	Fiebre	Glucemia
Año	Cefalea	Leucocitos
Variables de Identificación	Mialgias	Neutrófilos
Nombre	Vómito	Linfocitos
Fecha de Nacimiento	Rash	Monocitos
Calle y Num	Náusea	Hemoglobina
Colonia	Artralgias	Plaquetas
Expediente	Astenia	Sodio
Teléfono	Adinamia	Potasio
Variables Sociodemográficas	Dolor Abdominal	Albúmina
Sexo	Debilidad muscular	Urea
Edad	Hiporexia/Anorexia	BUN
Ocupación	Diarrea	Creatinina
Variables de Exposición	Faringitis	Bilirrubina Total
Mordedura por garrapata	Desorientación/confusión	Bilirrubina Directa
Contacto con perros	Tos	Lactato Deshidrogenasa
Contacto en casa	Escalosfríos	Transaminasa Glutámico Oxalacética
Variables de Estilo de Vida	Disnea	Transaminasa Glutámico Pirúvica
Tabaquismo	Conjuntivitis	Tiempo de Protrombina
Etilismo	Ictericia	Tiempo Parcial de Tromboplastina
Toxicomanías	Fotofobia	Fosfatasa Alcalina
Signos Vitales al Ingreso	Hepatoesplenomegalia	Gamma-Glutariltransferasa
Frecuencia Cardíaca	Crisis convulsivas	pH
Frecuencia Respiratoria	Rinitis y/o epistaxis	pCO2
Presión Arterial	Ataxia	pO2
Temperatura	Dolor retroocular	SO2
Variable Terapéutica	Congestión nasal	Exceso de Base
Antibioticoterapia	Prurito	Proteus OX-19
Entidades Nosológicas	Equimosis	Variables Bioquímicas al 5o día
Neumonía Nosocomial	Somnolencia	Leucocitos
Infección de catéter	Rigidez de cuello	Neutrófilos
Infección Urinaria Nosocomial	Mareo	Linfocitos
Falla Cardiovascular	Hematemesis	Monocitos
Falla Renal	Otitis	Hemoglobina
Falla Hematológica	Estupor	Plaquetas
Falla Respiratoria	Lipotimia	Sodio
Falla Neurológica	Dislalia	Potasio
Falla Hepática	Afasia	Albúmina
Variables de Evolución	Agitación psicomotriz	Urea
Estancia en UCI	Relajación de esfínteres	BUN
Días de Estancia en UCI	Melena	Creatinina
Días de Estancia Hospitalaria	Alteraciones cardíacas	Bilirrubina Total
Egreso	Distensión abdominal	Bilirrubina Directa
Secuelas	Edema	Lactato Deshidrogenasa
Tipo de Secuela	Dolor torácico	Transaminasa Glutámico Oxalacética
Defunción	Cianosis	Transaminasa Glutámico Pirúvica
Variables de Diagnóstico	Odinofagia	Tiempo de Protrombina
IgG	Adenomegalia	Tiempo Parcial de Tromboplastina
IgM	Secreción vaginal	
PCR	Disgeusia	
	Gingivitis	

Tabla 3 - Criterios para determinar falla orgánica

Tipo de Falla Orgánica	Criterios
Falla cardiovascular	Uso de inotrópicos y/o vasopresores
Falla renal aguda	Creatinina sérica > 1.2 g/dL
Falla hematológica*	Plaquetas < 90,000/ μ l
Falla respiratoria	Índice de Kirby <400
Falla neurológica	Glasgow <15
Falla hepática	BT > 1.2 mg/dL

Análisis de Variables

Se obtuvieron 34 variables, 8 cualitativas y 26 cuantitativas, con un total de 1904 registros y 4.3% (82 registros) de los datos faltantes. La misma cohorte sirvió a sus controles definiendo como "caso" aquellos pacientes cuyo desenlace fue la defunción. Las variables cualitativas se trataron como dicotómicas, se analizaron en matrices 2x2 con el estadístico χ^2 para determinar asociación y se calcularon OR para letalidad utilizando la corrección de Haldane-Anscombe para las variables con 0 Falsos Negativos. Para las variables cuantitativas se analizó la diferencia de medias y se calculó el coeficiente de correlación con defunción.

Resultados

Se estudió una cohorte de 56 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de Fiebre Manchada, de entre los cuales 15 se identificaron como casos fatales (26.8%) y 41 casos no fatales (73.2%).

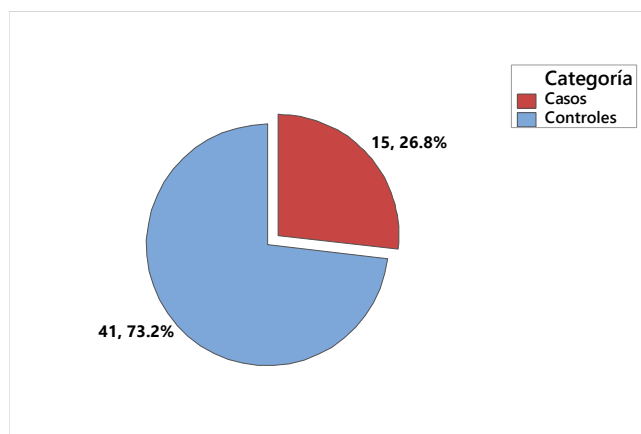


Gráfico 6 - Cohorte de 56 pacientes con diagnóstico confirmado de FMMR

El cuadro clínico de la fiebre manchada es muy inespecífico y se ha descrito una amplia variedad de signos y síntomas, siendo fiebre, cefalea y rash los más frecuentes y de quienes toma su nombre. En la tabla 4 se especifica la totalidad de signos y síntomas encontrados en esta cohorte y la frecuencia con que se encontraron.

Tabla 4 - Cuadro clínico de la fiebre manchada

SIGNOS Y SINTOMAS					
MUY FRECUENTES (> 50%)		FRECUENTES (25% - 50%)		POCO FRECUENTES (10% - 25%)	
Fiebre	94.6%	Debilidad muscular	46.4%	Tos	17.9%
Cefalea	94.6%	Hiporexia/Anorexia	44.6%	Escalosfríos	14.3%
Mialgias	78.6%	Diarrea	32.1%	Disnea	12.5%
Vómito	75.0%	Faringitis	23.2%	Conjuntivitis	12.5%
Rash	73.2%	Desorientación/confusión	23.2%	Ictericia	10.7%
Náusea	67.9%			Fotofobia	10.7%
Artralgias	64.3%			Hepatoesplenomegalia	10.7%
Astenia	64.3%				
Adinamia	64.3%				
Dolor Abdominal	58.9%				
OCASIONALES (1% - 10%)			RARAS (< 1%)		
Crisis convulsivas	8.9%	Hematemesis	3.6%	Distensión abdominal	0.0%
Rinitis y/o epistaxis	7.1%	Otitis	1.8%	Edema	0.0%
Ataxia	5.4%	Estupor	1.8%	Dolor torácico	0.0%
Dolor retroocular	3.6%	Lipotimia	1.8%	Cianosis	0.0%
Congestión nasal	3.6%	Dislalia	1.8%	Odinofagia	0.0%
Prurito	3.6%	Afasia	1.8%	Adenomegalia	0.0%
Equimosis	3.6%	Agitación psicomotriz	1.8%	Secreción vaginal	0.0%
Somnolencia	3.6%	Relajación de esfínteres	1.8%	Disgeusia	0.0%
Rigidez de cuello	3.6%	Melena	1.8%	Gingivitis	0.0%
Mareo	3.6%	Alteraciones cardiacas	1.8%		

La presencia de mialgias, artralgias, falla cardiovascular, falla renal, falla hematológica, falla respiratoria, falla neurológica y falla hepática se asocian a letalidad ($p < 0.01$). Solamente la presencia de falla orgánica, cualquiera de ellas, representa riesgo de letalidad como se observa en la tabla 5.

Tabla 5 - Variables categóricas y su asociación con letalidad en los pacientes con fiebre manchada.

	MIALGIAS	ARTRALGIAS	CVF	ARF	HMF	RSF	CNSF	HPF
OR	0.26	0.24	38.18	12.54	5.09	29.55 †	58.79 †	9.92
IC95-Sup	0.99	0.85	325.56	63.51	25.49	526.81	1054.88	82.77
IC95-Inf	0.07	0.07	4.48	2.47	1.02	1.66	3.28	1.19
χ^2	15.109	15.946	27.235	21.334	15.323	20.746	26.780	16.599
p	0.0001	0.0001	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000

† Corrección de Haldane-Anscombe. CVF = Falla Cardiovascular, ARF = Falla Renal Aguda, HMF = Falla Hematológica, RSF = Falla Respiratoria, CNSF = Falla Neurológica, HPF = Falla Hepática.

Las tablas 6 y 7 muestran el resumen estadístico de las variables y la diferencia de medias entre casos y controles respectivamente.

Tabla 6 - Resumen estadístico de variables por grupos (casos y controles)

	Estadísticos de grupo				
	DEF	N	M	SD	SEM
FC	0	38	94	22.1	3.6
	1	15	111	16.2	4.2
NEU1	0	40	66	14.1	2.2
	1	15	51	20.4	5.3
PLT1	0	41	106807	96567	15081
	1	15	44400	43910	11338
UR1	0	40	48.5	36.6	5.8
	1	15	94.8	45.5	11.7
BUN1	0	40	22.8	17.1	2.7
	1	15	43.9	21.5	5.6
CR1	0	40	1.4	1.2	0.2
	1	15	2.8	2.3	0.6
BT1	0	35	2.1	2.0	0.3
	1	14	4.0	2.3	0.6
BD1	0	35	1.2	1.4	0.2
	1	14	2.7	1.6	0.4
LDH1	0	31	414	203.2	36.5
	1	13	720	287.2	79.6
TGO1	0	39	164	128.5	20.6
	1	13	252	160.9	44.6
TP1	0	32	13	1.8	0.3
	1	14	14	1.4	0.4
LIN5	0	21	29	12.2	2.7
	1	4	12	7.1	3.5
PLT5	0	33	174039	116639	20304
	1	5	60600	14258	6377
NA5	0	33	139	5.7	1.0
	1	5	131	6.8	3.1
ALB5	0	23	2.4	0.4	0.1
	1	4	2.5	0.7	0.3
UR5	0	32	41.2	41.4	7.3
	1	5	189.7	94.0	42.0
BUN5	0	32	19.5	19.4	3.4
	1	5	88.8	44.0	19.7
CR5	0	32	0.7	0.5	0.1
	1	5	3.2	2.1	0.9
BT5	0	25	1.6	1.9	0.4
	1	4	4.7	3.6	1.8
BD5	0	24	0.6	0.5	0.1
	1	4	3.2	2.6	1.3
LDH5	0	21	313	76.8	16.8
	1	4	1056	552.7	276.3
TGO5	0	26	104	58.6	11.5
	1	5	249	271.4	121.4
TP5	0	20	12	1.2	0.3
	1	5	15	2.8	1.2
TTP5	0	18	29	5.6	1.3
	1	5	38	11.4	5.1
PH	0	21	7.52	0.1	0.0
	1	13	7.35	0.2	0.1
SO2	0	21	94.0	7.1	1.6
	1	13	86.0	16.5	4.6

DEF = defunción {1 (casos), 0 (controles)}, N = número de registros, M = media, SD = desviación estándar, SEM = error estándar de la media. FC = frecuencia cardíaca, NEU = neutrófilos (%), PLT = plaquetas, UR = urea, BUN = nitrógeno ureico, CR = creatinina, BT = bilirrubinas totales, BD = bilirrubina directa, LDH = lactato deshidrogenasa, TGO = transaminasa glutámico-oxalacética/aspartato aminotransferasa, TP = tiempo de protrombina, TTP = tiempo de tromboplastina parcial, LIN = linfocitos (%), NA = sodio, ALB = albúmina, PH = pH, SO2 = saturación de oxígeno

Tabla 7 - Prueba t para diferencia de medias entre los grupos (casos y controles)

	T Test						
	t	gl	p	dif	SE	IC95%-Inf	IC95%-Sup
FC	-2.999	34.886	0.01	-16.5	5.5	-27.7	-5.3
NEU1	2.57	19.273	0.02	14.7	5.7	2.7	26.7
PLT1	3.308	51.234	0.00	62407	18868	24533	100281
UR1	-3.542	21.17	0.00	-46.4	13.1	-73.6	-19.2
BUN1	-3.416	21.031	0.00	-21.1	6.2	-34.0	-8.3
CR1	-2.286	17.053	0.04	-1.4	0.6	-2.7	-0.1
BT1	-2.747	21.029	0.01	-1.9	0.7	-3.3	-0.5
BD1	-2.942	21.412	0.01	-1.4	0.5	-2.5	-0.4
LDH1	-3.492	17.266	0.00	-306.0	87.6	-490.6	-121.4
TGO1	-1.795	17.394	0.09	-88.2	49.1	-191.7	15.3
TP1	-2.967	30.45	0.01	-1.5	0.5	-2.5	-0.5
LIN5	3.792	6.977	0.01	16.8	4.4	6.3	27.3
PLT5	5.33	35.835	0.00	113439	21282	70270	156607
NA5	2.429	4.869	0.06	7.8	3.2	-0.5	16.1
ALB5	-0.316	3.318	0.77	-0.1	0.3	-1.1	0.9
UR5	-3.481	4.246	0.02	-148.5	42.7	-264.3	-32.7
BUN5	-3.473	4.246	0.02	-69.3	20.0	-123.5	-15.1
CR5	-2.669	4.072	0.06	-2.5	0.9	-5.1	0.1
BT5	-1.698	3.288	0.18	-3.1	1.8	-8.7	2.4
BD5	-1.968	3.03	0.14	-2.6	1.3	-6.8	1.6
LDH5	-2.683	3.022	0.07	-742.9	276.9	-1620.4	134.5
TGO5	-1.191	4.072	0.30	-145.2	121.9	-481.3	190.9
TP5	-2.45	4.383	0.07	-3.1	1.3	-6.5	0.3
TTP5	-1.726	4.557	0.15	-9.1	5.3	-23.0	4.8
PH	3.305	13.296	0.01	0.17	0.05	0.06	0.28
SO2	1.66	14.827	0.12	8.0	4.8	-2.3	18.3

t = estadístico t, gl = grados de libertad, dif = diferencia de medias, SE = error estándar de la diferencia, IC95% = intervalo de confianza 95%, sup = superior, inf = inferior

Las variables cuantitativas que correlacionan de manera moderada a fuerte con la letalidad de la FMMR se muestran en el gráfico 7. La elevación de la LDH y su elevación persistente mostraron fuerte correlación, seguidas por alcalemia, elevación persistente de azoados y trombocitopenia.

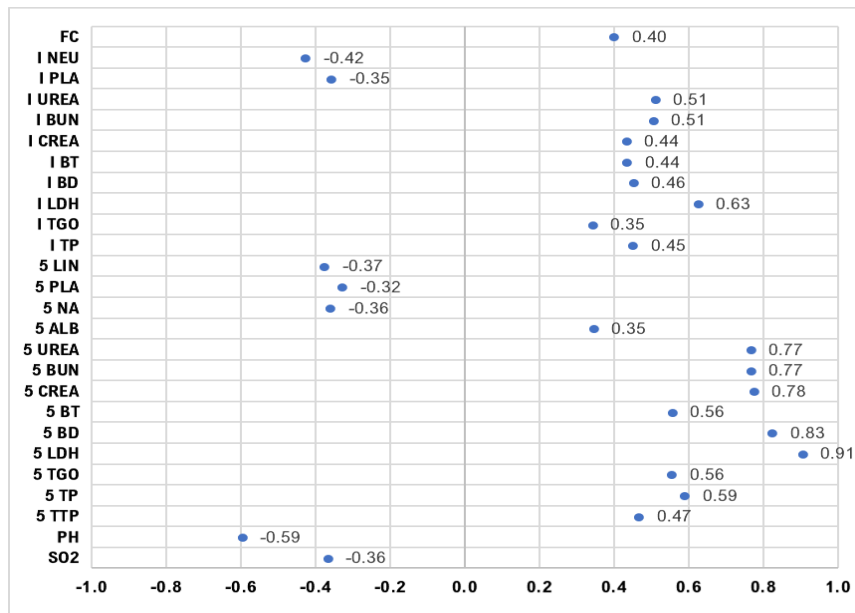


Gráfico 7 - Coeficiente de correlación de las variables cuantitativas

Respecto a la geolocalización de los casos confirmados podemos observar una mayor proporción en la región noroeste del municipio, zona conocida como “los santorales”, sin embargo, los casos se distribuyen por toda la ciudad y el valle. No se encontró asociación entre la región y letalidad, la mayor incidencia casos letales en la región se atribuye a la distribución de los casos.

Conclusiones

Por ser una patología con sintomatología tan variada es difícil establecer factores clínicos como predictores de mortalidad, a diferencia de los factores bioquímicos que mostraron mayor fuerza de correlación. El daño renal persistente y la persistencia de LDH elevada fueron los mejores predictores de letalidad, tanto aislados como en conjunto. La pérdida de expedientes y los expedientes incompletos fueron las principales limitantes del estudio, a pesar de esto, sugerimos que los pacientes con sospecha diagnóstica y lesión renal o elevación de LDH permanezcan en observación durante el tratamiento con seguimiento diario de estos dos parámetros y evaluación secuencial de falla orgánica.

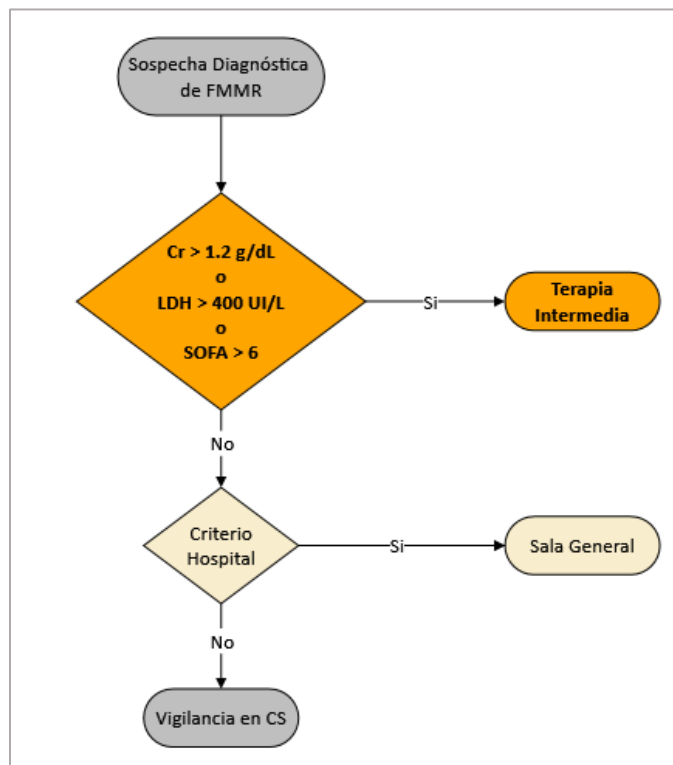


Gráfico 9 - Toma de decisiones en pacientes con FMMR

Bibliografía

1. Martínez-Medina, M.A., Padilla-Zamudio, G., Solís-Gallardo, P. y Guevara-Tovar, M. (2005) Fiebre Mancha de las Montañas Rocosas. Informe de dos casos. *Gaceta Medica de México*, vol 141, no. 4 p. 309-312.
2. Field-Cortazares, J. y Seijo-y Moreno, J. (2011). Rickettsiosis en Baja California. *Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora*, 28 (2), p. 44-50.
3. Dahlgren, F. S., Holman, R. C., Paddock, C. D., Callinan, L. S., y McQuiston, J. H. (2012). Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999-2007. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86 (4), p. 713-719.
4. Alvarez-Hernandez, G. y Contreras-Soto, J. J. (2012). Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsia* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012. *Salud Publica de México*, vol 55, no. 2, p. 151-152
5. Mahajan, S. K. (2012). Rickettsial Diseases. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 60, p. 37-44
6. Jaramillo-Ramírez, H. J. y Rodríguez, M. (2010). Rickettsiosis. Presentación de dos casos, en medio de un brote en Mexicali, Baja California. *Medicina Interna de México*, Vol 26, num. 2, p. 180-182
7. Vincent, J.L., de Mendonca, A., Cantarine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung, C.L., Colardyn, F. y Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*. Vol 26 (11), p. 1783-800.
8. Martínez-Medina, M. A., Álvarez-Hernández, G., Padilla-Zamudio, J. G. y Rojas-Guerra, M. G. (2007). Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gaceta Medica de México*. Vol 143, No. 2, p. 137-140

9. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2010, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector
10. Holman, R. C., Paddock, C.D., Curns, A. T., Krebs J.W., McQuiston, J.H. y Childs, J. E. (2001). Analysis of Risk Factors for Fatal Rocky Mountain Spotted Fever: Evidence for Superiority of Tetracyclines for Therapy. *The Journal Infectious Diseases*. Vol 184, p. 1437-1444
11. Benjamin, P. D. y Marx, J.A. (2007) An Evidence Based Approach to the Diagnosis and Treatment of Rocky Mountain Spotted Fever In The Emergency Department. *Emergency Medicine Practice*. Vol 9, no. 4, p. 1-24