

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

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

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



Título de la investigación

**“Caracterización de pacientes con diagnóstico de
Rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios
clínicos y epidemiológicos atendidos en el Hospital General de
Mexicali durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de
2015”**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:
Dr. Bonifacio Cabrera Mercado**

Mexicali Baja California a 13 Septiembre 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

“Caracterización de pacientes con diagnóstico de Rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos atendidos en el Hospital General de Mexicali durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2015”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en PEDIATRÍA

P R E S E N T A:
Dr. Bonifacio Cabrera Mercado

Mexicali Baja California a 13 Septiembre 2019

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

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la investigación

**“Caracterización de pacientes con diagnóstico de
Rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios
clínicos y epidemiológicos atendidos en el Hospital General de
Mexicali durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de
2015”**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
PEDIATRÍA**

P R E S E N T A:
Dr. Bonifacio Cabrera Mercado

ASESORES DE TESIS
Dra. Alina Avendaño Mendoza
Dr. Diego Fernando Ovalle Marroquín
Dra. Carmen Gorety Soria Rodríguez

Mexicali Baja California a 13 Septiembre 2019

AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO TERMINAL

DR. CALEB CIENFUEGOS RASCÓN
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DR. EDUARDO VÉRTIZ CORDERO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FRANCISCO JAVIER MANZO
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA

DRA. ANGÉLICA MARÍA AGUILAR CENICEROS
PROFESOR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DRA. ALINA AVENDAÑO MENDOZA
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

DR. DIEGO FERNANDO OVALLE MARROQUÍN
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

DRA. CARMEN GORETY SORIA RODRÍGUEZ
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

DR. BONIFACIO CABRERA MERCADO
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

AGRADECIMIENTOS

A mi maestros y a mi familia.

ÍNDICE

TEMA

Autorización del trabajo terminal	4
Agradecimientos	5
Índice	6
Abreviaturas, siglas y acrónimos	7
Lista de tablas	8
Lista de figuras	9
Resumen	10
Introducción	12
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación	18
Marco Teórico	19
Justificación	37
Objetivos	39
Material y métodos	40
Resultados	55
Discusión	70
Conclusiones	75
Referencias	76

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
EEG	Electroencefalograma
FMRR	Fiebre manchada debido a <i>Rickettsia rickettsii</i>
HME	Erliquiosis Monocitotrópico Humano
HGA	Anaplasmosis Granulocitotrópico Humano
IFI	Inmunofluorescente Indirecto
LCR	Líquido ceforraquídeo
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
SUIVE	Notificación Semanal de Casos Nuevos - Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis de los humanos y sus vectores	22
Tabla 2	Definición operacional de las variables en el estudio	45
Tabla 3	Ubicación geográfica de los casos con rickettsiosis	57
Tabla 4	Tratamiento antibiótico previo al ingreso al Hospital General de Mexicali	59
Tabla 5	Características clínicas de los pacientes con rickettsiosis al diagnóstico	60
Tabla 6	Parámetros bioquímicos al ingreso, a las 72 horas y tras la recuperación del recuento plaquetario	62
Tabla 7	Plaquetas al ingreso y a las 72 horas	63
Tabla 8	Leucocitos en menores de 1 año al ingreso, 72 h y al recuperar plaquetas >100,000	63
Tabla 9	Leucocitos en pacientes de 2 a 3 años al ingreso, 72 h y al recuperar plaquetas >100,000	64
Tabla 10	Leucocitos en pacientes de 4 a 5 años al ingreso, 72 h y al recuperar plaquetas >100,000	64
Tabla 11	Leucocitos en pacientes de 2 a 3 años al ingreso, 72 h y al recuperar plaquetas >100,000	64
Tabla 12	Leucocitos en pacientes de 8 a 14 años al ingreso, 72 h y al recuperar plaquetas >100,000	65
Tabla 13	Perfil diagnóstico de los pacientes con rickettsiosis	67

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Mapa de la distribución de los casos de rickettsiosis	56
Figura 2	Diagnósticos previos de los pacientes	58
Figura 3	Tratamiento previo que habían recibido los pacientes	58
Figura 4	Porcentaje de pacientes con disfunción orgánica	61
Figura 5	Requerimiento de manejo invasivo de los pacientes	61
Figura 6	Plaquetas al ingreso	65
Figura 7	Leucocitos al ingreso	66
Figura 8	Sodio al ingreso	66
Figura 9	Criterio Laboratorio Positivo	68
Figura 10	Evolución y desenlace de los pacientes.	69

RESUMEN

Introducción. La rickettsiosis se refiere a un grupo de infecciones causadas por *Rickettsia* spp. que cursan con un cuadro clínico heterogéneo y con frecuencia es infradiagnosticada, en especial en pacientes pediátricos.

Objetivos. Conocer las características socioeconómicas, geográficas, clínicas de los pacientes con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos ingresados al Hospital General de Mexicali en el área de pediatría entre enero 2014 a diciembre 2015, así como establecer la necesidad del manejo oportuno en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Metodología. Estudio observacional, transversal, descriptivo que se realizó en pacientes pediátricos que ingresaron al Hospital General de Mexicali con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos. Se describen sus características clínicas al ingreso, los resultados de las pruebas diagnósticas, las disfunciones orgánicas, el requerimiento de manejo invasivo, la frecuencia de complicaciones y secuelas, incluyendo mortalidad. El análisis de la información se realizó en SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Resultados. Se incluyeron 29 pacientes con rickettsiosis confirmada, de edad 8.2 ± 3.5 años (rango 11 meses - 14 años), provenientes de la zona conurbada de Mexicali o ejidos cercanos; el 75.7% se concentraron en 4 delegaciones. **El 55.2% de los pacientes fueron diagnosticados erróneamente con otras condiciones infecciosas o alérgicas y el 44.8% no tenían diagnóstico al ingreso hospitalario.** Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fiebre y exantema (96.6%), malestar general (72.4%), petequias (65.5%), cefalea (44.8%) y alteraciones neurológicas (34.5%). Presentaron disfunción renal al ingreso el 31%, hematológica el 86.2%, cardiovascular el 58.6%, respiratoria el 48.3% y hepática el 44.8%. El 55.2% de los pacientes requirieron CVC, el 51.7% VM, el 17.2% diálisis peritoneal y el 3.4% hemodiálisis. A las 72 horas del ingreso los pacientes presentaron leucocitosis pero los

valores se normalizaron tras la recuperación de la trombocitopenia. El 20.7% de los casos fueron positivos para *Rickettsia rickettsii* (IFI, IgG), el 72.4% fueron positivos para *Rickettsia* spp. y el resto fueron diagnosticados por criterios clínicos-epidemiológicos. No se detectaron infecciones por *Rickettsia typhi* ni *Rickettsia prowaseki*. El 10.3% de los pacientes presentaron complicaciones, el 17.2% desarrollaron secuelas y el 10.3% fallecieron.

Conclusiones. La mayoría de los casos reportados se concentraron en 4 delegaciones del Municipio de Mexicali, las manifestaciones clínicas se presentaron con diferente frecuencia en comparación a los adultos. Los casos habitualmente fueron confundidos con otros diagnósticos, lo que dificultó un manejo temprano y se asoció con disfunción orgánica que en la mayoría pudo ser reversible dando como resultado una tasa de mortalidad de , esto debido a la intervención temprana de los Cuidados Intensivos Pediátricos.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

Rickettsiosis transmitidas por garrapatas (Tickborne rickettsial diseases, por sus siglas en ingles: TBRD) son enfermedades clínicamente similares, pero epidemiológica y etiológicamente diferentes. ⁽¹⁾⁽³⁾ Dentro de las entidades que incluyen las infecciones transmitidas por garrapatas se encuentran ⁽¹⁾:

- Fiebre manchada debido a *Rickettsia rickettsii* ⁽²⁾ o Fiebre manchada de las montañas rocosas. ⁽¹⁾ (FMRR)
- Erliquiosis monocitotrópico humano (o monocítica) (HME). ⁽¹⁾
- Anaplasmosis granulocitotrópico humano (granulocítica) (HGA). ⁽¹⁾
- Infección por *Erliquia ewingii*. ⁽¹⁾
- Otras emergentes Rickettsiosis transmitidas por garrapatas. ⁽¹⁾

En Estados Unidos de 1997 – 2002 la incidencia promedio anual de FMRR fue de 2.2 casos por 1,000,000 de personas, encontrándose el 56% de los casos reportados sólo en 5 estados: Carolina del Norte, Carolina del Sur, Tennessee, Oklahoma y Arkansas (CDC, 2005). ⁽¹⁾ En México la magnitud e impacto están subestimados, ya sea por el desconocimiento clínico del padecimiento y/o subregistro de los mismos. Se han reportado en diversas regiones del país tasas anuales de incidencia que oscilan entre las 4.0 y 12.6 x 100,000 habitantes, asociadas a una letalidad de entre 7.0% y 13.7% en estados como Sonora, Coahuila y Yucatán, así como la presencia de brotes epidémicos en Baja California. ⁽²⁾

En el estado de Baja California⁽³⁾, durante el periodo 2008 - 2009 se presentó una mortalidad significativa de un brote de Rickettsiosis; en un inicio del brote no se sospechó el diagnóstico y sí en otros padecimientos de diversa índole; existió una elevada morbi-mortalidad de un padecimiento 100% prevenible⁽³⁾. Los rangos de edades varió de los 3 a los 50 años y la mayor mortalidad se presentó en pacientes

menores de 19 años⁽³⁾. A partir del 24 de marzo del 2009 a febrero del 2010 se detectó un total de 278 pacientes confirmados con el diagnóstico de rickettsiosis, 275 casos el agente causal fue por *Rickettsia rickettsii* y en 3 casos por *Rickettsia prowazeki*, 96% de los casos correspondientes a la ciudad de Mexicali. Se contabilizaron 13 defunciones sospechosas y 8 muertes confirmadas por el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos, afectando 42% al género masculino y 58% al femenino⁽³⁾. La tasa de mortalidad fue del 2.9%. El 50% de las defunciones fueron pacientes provenientes de Los Santorales, zona del oeste del Municipio de Mexicali Baja California⁽³⁾.

La bacteria *Rickettsia rickettsii* es la principal causa de rickettsiosis transmitida por garrapatas en México en este siglo⁽⁶³⁾, el vector es la garrapata *Rhipicephalus*. Se realizó un estudio por BioOne®⁽⁶⁾ para determinar si el brote de rickettsiosis transmitidas por garrapatas en Mexicali de septiembre 2008 a marzo 2009 se encontraba ligado al brote en Arizona ocurrido en 2005, en una zona árida suburbana con abundantes perros callejeros y una presencia masiva de la garrapata del perro café, con la hipótesis de que ante la cercanía geográfica entre Arizona y Mexicali así como el movimiento considerable de migración tanto de trabajadores como de animales puede estar relacionado a la garrapata *Rhipicephalus* en ambas zonas. El estudio permitió establecer una diferencia genética entre las garrapatas del perro café de Arizona contra las garrapatas encontradas en Mexicali. La garrapata de Mexicali esta agrupada en las encontradas en Jaboticabal, Sao Paulo, Brasil y el Caribe. Las encontradas en Arizona tuvieron relación con aquellas del Sur de América, Oeste de Europa y varias regiones de los Estados Unidos de Norte América. Los datos indicaron que los brotes de rickettsiosis en Arizona y Mexicali fueron episodios independientes implicando diferentes cepas de *R. rickettsii* y garrapatas *Rhipicephalus*.

En el año de 2013 dentro del programa de Guía de Práctica Clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud se publicaron las evidencias y recomendaciones para la Prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en población pediátrica y adulta; esta enfermedad es reemergente en México transmitida por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*. De forma

general se puede describir como un padecimiento febril exantemático agudo, caracterizado por una vasculitis con infiltrado perivascular linfocitario y un amplio abanico de signos y síntomas, capaz de producir cuadros severos y letales si no es tratado oportunamente. (2)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El grupo de microorganismos del género *Rickettsia* producen enfermedades de espectro clínico similar, en el siglo pasado se presentaron brotes en el noroeste del país sin estadística reportada en esos estados. El orden de importancia epidemiológica en México ha sido:

- *Rickettsia prowazekii* (tifus epidémico), principal vector es el piojo. ⁽⁶³⁾
- *Rickettsia typhi* (tifus murino o endémico), el reservorio son roedores y los vectores son las pulgas de la rata y el gato. ⁽⁶³⁾
- *Rickettsia rickettsii* (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas) que ha aumentado su incidencia en este siglo, donde el principal reservorio es el perro, y el vector la garrapata del perro café. ⁽⁶³⁾

A partir del año 2009 en la frontera norte inició la notificación de casos de población con factores de riesgo para transmisión de Rickettsiosis, que se expandió a 17 entidades con reporte de casos similares. ⁽⁶³⁾ Para 2012 se reportaron 782 casos confirmados con criterios clínicos y epidemiológicos en el Sistema de Notificaciones Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades Sujetas a Vigilancia Epidemiológico (SUIVE), distribuidos en 17 entidades: ⁽⁶³⁾

- Baja California (254)
- Nuevo León (129)
- Baja California Sur (85)
- Sonora (82)
- Coahuila (75)
- Sinaloa (58)
- Hidalgo (31)
- Quintana Roo (18)
- Michoacán (15)
- Guanajuato (12)

- Chihuahua (6)
- San Luis Potosí (5)
- Colima (4)
- Morelos (3)
- Estado de México (2)
- Zacatecas (2)
- Aguascalientes (1).

El municipio de Mexicali, zona donde inició el brote de rickettsiosis en el estado de Baja California del 2008 al 2010, los pacientes se caracterizaron por presentar fiebre, cefalea, exantema, mal estado general, vómito, náuseas, dolor abdominal, tos; otros síntomas referidos fueron afección al sistema nervioso central, datos meníngeos y convulsiones⁽³⁾. El cuadro clínico tuvo un rango máximo 11 días, inició con fiebre, cefalea, náuseas, entre el 2º y 3er día se observó la alteración en biometría hemática con leucocitosis a expensas de neutrófilos, trombocitopenia, leucopenia, en casos aislados, elevación de transaminasas y bilirrubinas. En el 4º día se identificó el exantema, náusea y vómito. En pacientes hospitalizados que no fallecieron se presentó el mismo cuadro clínico, pero con tendencia a la mejoría en un periodo de 8 días. El tratamiento antibiótico fue a base de doxiciclina 5mg/kg/día cada 12 horas y cloranfenicol 50mg/kg/día. Siendo más frecuente la enfermedad entre los 5 a 9 años de edad, predominando entre los meses de abril a septiembre; con periodo de incubación de 7 días; y el peor pronóstico documentado fue el que incluía trombocitopenia, alteración de TP y TPT más alteraciones neurológicas. Con mayor mortalidad cuando el tratamiento se iniciaba después del sexto día. ⁽³⁾ Los datos incluyen tanto pacientes pediátricos como adultos, así como a pacientes del resto de los municipios de Baja California.

Se cuenta con literatura tanto a nivel nacional e internacional sobre el abordaje de la patología comentada, pero aún la presencia de la enfermedad ha persistido 10 años después de iniciado el brote en la ciudad de Mexicali. La rickettsiosis es una enfermedad prevenible, documentada en la literatura, guías de práctica clínica y guías de manejo norteamericanas para el diagnóstico y tratamiento de la misma; a pesar de lo

anterior hay casos nuevos, y probablemente la falta de sospecha clínica en los primeros días de la enfermedad ha llevado a un retraso en el diagnóstico clínico y por ende un tratamiento tardío, repercutiendo en el pronóstico del paciente. El Hospital General de Mexicali, de la Secretaría de Salud en el área de pediatría ha presentado casos confirmados de Rickettsiosis, se ha relacionado la sospecha tardía de los casos con el mal pronóstico de la enfermedad. No hay reportes publicados con respecto a la patología en edad pediátrica correspondiente al estado de Baja California que describan sus características antes y durante la estancia intrahospitalaria, se ha descrito de forma general la enfermedad incluyendo a pacientes pediátricos y adultos, por lo que con base al estudio de los pacientes pediátricos se espera saber cuáles son las características socioeconómicas, geográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos ingresados al servicio de urgencias pediátricas en el Hospital General de Mexicali de enero 2014 a diciembre 2015.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características socioeconómicas, geográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos ingresados al servicio de pediatría en el Hospital General de Mexicali de enero del 2014 a diciembre del 2015?

MARCO TEÓRICO

Definición

Rickettsiosis

La fiebre manchada debida a *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es una enfermedad transmitida por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*. Es un padecimiento febril exantemático agudo, caracterizado por una vasculitis con infiltrado perivascular linfocitario y un amplio abanico de signos y síntomas, capaz de producir cuadros severos y letales si no es tratado oportunamente.⁽²⁾

Caso sospechoso de Rickettsiosis⁽²⁾

Toda persona que en los últimos 15 días presente o haya presentando fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, y DOS o más de los siguientes síntomas:

- Cefalea (Irritabilidad en menores de 5 años de edad).
- Mialgias.
- Artralgias.
- Escalofríos.

Caso probable de Rickettsiosis⁽²⁾

Todo caso sospechoso de FMRR que además presente exantema máculoeritematoso generalizado, que puede involucrar palmas y plantas, y uno o más de los siguientes datos:

- Edema de muñecas, tobillos o párpados.
- Dolor abdominal.
- Ser residente o proceder de áreas con casos reportados de FMRR o Historia de exposición a la garrapata transmisora de la enfermedad.

Diagnóstico de Rickettsiosis confirmado por Laboratorio⁽²⁾

Todo caso probable de FMRR en el que mediante pruebas de laboratorio (IFI, ELISA, PCR) se detecta la infección por *Rickettsia rickettsii*.

Diagnóstico de Rickettsiosis confirmado con Criterios Clínicos y Epidemiológicos⁽²⁾

Todo caso probable de FMRR en el que no se confirmó por técnicas de laboratorio la infección por *Rickettsia rickettsii*, pero que además presenta dos o más de los siguientes datos:

- Edema de muñecas, tobillo o párpados.
- Hiponatremia <135 mEq/L.
- Elevación de transaminasas hepáticas..
- Trombocitopenia $\leq 100,000/\text{mm}^3$.
- Residir en una área con casos confirmados de FMRR o Historia de exposición a la garrapata transmisora de la enfermedad.

Vector

Garrapata

La garrapata vector de la bacteria que origina Rickettsiosis pertenece al género *Rhipicephalus sanguineus* que es originario de África, también conocida como la garrapata del perro café. De la Familia Ixodidae o garrapatas duras. Además se ha encontrado a través del trópico y de áreas templadas del mundo, debido a la migración del hombre y sus perros. En México se encuentra distribuido en todo el territorio nacional. Las hembras de las garrapatas aumentan su peso hasta 120 veces después de ingerir sangre y pueden medir hasta 1cm de longitud cuando están grávidas. ^{(76) (77)}

Se alimentan exclusivamente de sangre, pasando de unos días a varias semanas prendidas en el hospedado. La transmisión de los patógenos pueden producirse a través de la saliva cuando la garrapata se alimenta. ⁽⁷⁷⁾

Huésped

Perro es el huésped preferido de la garrapata, tal es la preferencia por esa especie de mamíferos, que Georgi y Georgi (1992) definen a la única larva que se alimenta en el perro a la *Rhipicephalus sanguineus*. (76)

Localización en el huésped

El estadio adulto de la garrapata es encontrado comúnmente en las orejas de los perros, nuca, cuello y en los espacios interdigitales. Los estadios inmaduros atacan a nivel del cuello. (77)

Actividad estacional

Zonas tropicales y subtropicales: Todo el año. (76)

Áreas templadas: Inicio de la primavera hasta el otoño. (76)

Invierno: disminuyen su infestación a los perros. (76)

Bacteriología ⁽⁷⁾

La bacteria Rickettsia pertenece a la familia Orientia, grupo Rickettsiales, de los cuales hay 3 géneros: Rickettsia, Ehrlichia y Anaplasma, todos son protobacterias alfa intracelulares asociadas a huéspedes eucariotas (artrópodos o helmintos).

Tabla 1. Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis de los humanos y sus vectores ⁽⁷⁾				
Rickettsias	Vector GARRAPATA	Vector PULGAS	Vector PIOJOS	Vector ÁCAROS
Grupo de las fiebres maculosas	R. rickettsii R. conorii R. japónica R. sibirica R. australis R. slovacca R. africae R. honei R. aeschlimanii R. helvética R. parkeri R. heilongjianghensis R. raoultii	R. felis	R. akari	R. akari
Grupo del tifus		R. tyhphi	R. prowazekii	
Grupo del tifus de los matorrales (Orientia)				O. tsutsugamushi
Anaplasma	A. phagocytophilum			
Ehrlichia	E. chaffeensis E. ewingii E. canis			

(Se enlista la distribución de las bacterias pertenecientes a la familia Orientia del grupo Rickettsiales)

Fisiopatología ⁽⁷⁾

Rickettsia, Ehrlichia y Anaplasma son patógenos asociados al huésped, las especies de Rickettsia escapan con rapidez del fagosoma y se multiplican en el citoplasma. La diana de las rickettsias son las células del endotelio vascular, excepto R. akari, E. chaffeensis y O. tsutsugamushi, que se multiplican en los monocitos. E. ewingii se multiplica en los polimorfonucleares.

A continuación se describirán los 3 principales tipos de rickettsia que se han reportado en Mexicali en los últimos años: *Rickettsia rickettsii*, *R. prowazekii* y *R. typhi*.⁽³⁾

Rickettsia rickettsii⁽⁷⁾

Las fiebres maculosas constituyen un grupo amplio de infecciones, entre ellas están la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre botonosa, la fiebre africana por picadura de garrapata, el tifus del norte asiático transmitido por garrapatas, la linfangitis asociada a rickettsiosis, el tifus de Queensland transmitido por garrapatas, la fiebre maculosa de la isla de Flinders, la fiebre maculosa de Japón, la linfadenopatía transmitida por garrapatas, la fiebre maculosa del Lejano Oriente, la fiebre maculosa transmitida por pulgas y la rickettsiosis pustulosa. La más grave de ellas es la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, con una mortalidad histórica en Montana del 66%. La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas se describió por primera vez en Idaho a finales del siglo XIX. El primero en establecer la naturaleza infecciosa de la enfermedad y el papel de la garrapata como vector fue Ricketts en el oeste de Montana, en 1906. Wolbach identificó claramente en 1919 a la rickettsia causante del problema en el interior de las células endoteliales. El microorganismo etiológico recibió el nombre de *Rickettsia rickettsii*. Las rickettsias son bacterias intracelulares obligadas que residen en el citosol o con menos frecuencia en el núcleo de las células del huésped. Son pequeñas, miden 0.3 x 1.0 micrometros, poseen uno de los genomas más pequeños dentro de las bacterias, de entre 1.1 y 1.6 Mb. La membrana celular presenta el aspecto ultraestructural de una bacteria gramnegativa y contiene peptidoglucanos y lipopolisacáridos (LPS). Se tiñen adecuadamente mediante el método de tinción de Gimenez o con el naranja de acridina. Presentan una familia amplia de proteínas autotransportadoras que son una fuente importante de diferencias antigénicas, entre ellas, OmpA y OmpB tienen epítomos conformacionales que son diana para la inmunidad humoral y constituyen la base para la serotipificación antigénica. Los lipopolisacáridos del grupo de las fiebres maculosas contienen antígenos altamente inmunogénicos que presentan reacciones cruzadas importantes entre todos los miembros del grupo. Sin embargo, los anticuerpos generados contra los lipopolisacáridos no protegen contra la infección.

Epidemiología ⁽⁷⁾

La distribución estacional depende de la actividad de las garrapatas, éstas actúan como vector y reservorio principal. El vector más importante en los dos tercios orientales de EE.UU. y en el Lejano Oeste es la garrapata del perro americano o *Dermacentor variabilis*, mientras que en los estados orientales del país norteamericano es la garrapata de la madera de las Montañas Rocosas, o *Dermacentor andersoni*. En México y Arizona se transmite sobre todo por *Rhipocephalus sanguineus* y en América del Sur, por *Amblyomma cajennense* y *A. aureolatum*. En el *Dermacentor* sólo una pequeña proporción de ellas (4%) son portadoras de rickettsias, y menos de 1 de cada 1,000 tiene una población virulenta de *R. rickettsii*. Un factor limitante es el efecto deletéreo que *R. rickettsii* tiene sobre las garrapatas; otro es que se inhibe la transmisión de *R. rickettsii* a los huevos si existen otras especies de rickettsias en la misma garrapata. *R. rickettsii* se transmite a lo largo de todos los estadios de la garrapata y también a sus huevos. En la mayoría de los mamíferos, la bacteremia es corta y presenta un título bajo, por lo que sólo permite la infección de una pequeña cantidad de garrapatas que en ese momento se están alimentando del huésped. De los 3 estadios de la garrapata (larva, ninfa y adulto) sólo el último de ellos el *Dermacentor* es capaz de alimentarse de los seres humanos.

La garrapata transmite la enfermedad al ser humano durante un largo período de alimentación, que puede prolongarse durante 1 o 2 semanas. La picadura no es dolorosa y por lo general no es identificada por el paciente o cuidador de la salud. Después de que la garrapata se ha alimentado durante 6-10 horas, las rickettsias comienzan a inyectarse desde las glándulas salivares. Los seres humanos también pueden infectarse por el contacto con hemolinfa infectada al quitar una garrapata que está picando a una persona o un animal, sobre todo si se aplasta después entre los dedos.

La letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes pediátricos se ha reportado de hasta un 63% en un estudio realizado en un Hospital Pediátrico del Estado de Sonora en un lapso de 8 años (2004 - 2012)⁽⁸¹⁾

Patogenia ⁽⁷⁾

Tras introducirse en la piel, las rickettsias se diseminan a través de los linfáticos y los vasos sanguíneos pequeños hacia la circulación sistémica y pulmonar, donde, gracias a OmpA y OmpB, atacan a sus células diana, el endotelio vascular e inducen su fagocitosis, de manera que establecen numerosos focos de infección diseminados. Tras penetrar en la célula, la rickettsia escapa rápidamente del fagosoma hacia el citosol asociado a la expresión de la fosfolipasa D y la hemolisina C membranolíticas, menos frecuente también invade el núcleo. Inicia su proliferación intracelular mediante fisión binaria. El movimiento de las rickettsias desde el citoplasma hacia las prolongaciones celulares, de donde se liberan hacia el espacio extracelular o se diseminan hacia las células adyacentes, ocurre gracias a la propulsión de los filamentos de actina de la célula huésped. Como consecuencia de la diseminación de una célula a otra se forman redes locales de cientos de células endoteliales infectadas contiguas que dan lugar a distintas lesiones (exantema maculopapular). Los estudios in vitro sugieren que el daño celular provocado por las rickettsias se debe a la lesión de las membranas por radicales libres, así como a la acción de las fosfolipasas y proteasas del microorganismo. El principal efecto fisiopatológico derivado de la lesión de la célula endotelial es el aumento de la permeabilidad vascular, que, a su vez, deriva en el desarrollo de edema, hipovolemia, hipotensión e hipoalbuminemia. Las células endoteliales producen prostaglandinas que pueden contribuir a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad vascular. Como respuesta a la hipovolemia, aumenta la secreción de hormona antidiurética, lo que puede provocar hiponatremia. De igual forma, la presencia de numerosas rickettsias que infectan la microcirculación pulmonar provoca un incremento de la permeabilidad vascular, con el consiguiente edema pulmonar no cardiogénico.

La lesión vascular dada por diseminación de las rickettsias y la respuesta linfohistiocítica del huésped son responsables de la aparición de neumonitis y miocarditis intersticial, encefalitis y lesiones vasculares similares en la erupción, el aparato digestivo, el páncreas, hígado, músculo esquelético y riñones.

En los numerosos focos de infección se produce un consumo local de plaquetas que provoca trombocitopenia en el 32-52% de los pacientes. Aumenta la coagulabilidad, motivada por la lesión endotelial, la liberación de factores procoagulantes, activación de la cascada de coagulación con la generación de trombina, activación plaquetaria, incremento de factores antifibrinolíticos, consumo de los anticoagulantes fisiológicos, activación del sistema calicreína-quinina y la secreción de citosinas promotoras de la coagulación. La presencia de una auténtica coagulación intravascular diseminada es muy rara y la trombosis intravascular oclusiva no constituye un acontecimiento fisiopatológico fundamental.

Los linfocitos T (CD8) son los principales efectores en la eliminación inmunitaria de las rickettsias; el interferón gama y el factor de necrosis tumoral alfa activan las células infectadas para destruir a las rickettsias intracelulares. Las células dendríticas estimuladas a través del receptor tipo Toll 4 activan las células citolíticas (NK) en las primeras fases de la respuesta inmune, con lo que se segrega interferón gamma que suprime la carga de rickettsias.

Manifestaciones clínicas ⁽⁷⁾

El periodo de incubación es de 2 a 14 días, con un promedio de 7 días. La enfermedad inicia con fiebre, mialgias, cefalea (citocinas proinflamatorias). La temperatura es mayor a 39°C (63%) en los 3 primeros días. Antes de la aparición del exantema es frecuente la presencia de síntomas o signos referidos al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal espontáneo o a la palpación, y diarrea) haciendo sospechar en una gastroenteritis o un abdomen agudo quirúrgico.

La erupción cutánea representa el principal signo diagnóstico, es raro que se manifieste desde el primer día, 49% lo presentan dentro de los 3 primeros días, 88-90% lo presentan entre los 3 a 5 días del inicio de la fiebre. Es más frecuente en ancianos o de raza negra. La erupción comienza típicamente alrededor de las muñecas y los tobillos, pero también en el tronco o de forma generalizada. Es muy característica la afectación de las palmas y plantas (36-82%). El 4% desarrolla necrosis cutánea o gangrena, la

cual afecta a los dedos y los miembros. No suele encontrarse escara en la zona de la picadura de la garrapata en esta enfermedad.

La cefalea se refiere intensa, y la aparición de defectos neurológicos focales, sordera transitoria, meningismo y fotofobia deben sugerir la presencia de meningitis o meningoencefalitis. Un tercio de los pacientes presenta un líquido cefalorraquídeo con aumento de leucocitos, predominio de linfocitos o de polimorfonucleares; en un tercio está aumentada la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo solamente es baja en el 8% de los pacientes.

El electroencefalograma (EEG) puede mostrar una disfunción cortical difusa. La afectación neurológica implica un mal pronóstico. Dentro de las anomalías neurológicas residuales, se encuentran cefalea, encefalopatía global, ataxia y ceguera (son menos frecuentes con instauración precoz de un tratamiento antibiótico).

En el examen del fondo de ojo puede observarse dilatación de las venas retinianas, oclusión arterial, hemorragias en llama o papiledema sin que ello implique aumento de la presión en el líquido cefalorraquídeo. Lo anterior refleja una vasculitis retiniana con aumento de la permeabilidad y fenómenos trombóticos focales.

La presencia de insuficiencia renal es una complicación que puede ser de etiología prerrenal asociada a hipovolemia, en cuyo caso responderá a la hidratación intravenosa, o secundaria a una necrosis tubular aguda y requerir terapia de sustitución renal.

La afectación pulmonar se acompaña de tos, cambios radiológicos como infiltrados alveolares, neumonitis intersticial o derrames pleurales. El edema pulmonar con alteración de la función pulmonar o presencia de síndrome de dificultad respiratoria del adulto puede obligar a la necesidad de oxigenoterapia y asistencia ventilatoria.

En la fiebre maculosa de la Montaña Rocosa clásica, la muerte se produce entre 7 y 15 días después del inicio de los síntomas si no se administra el tratamiento adecuado dentro de los primeros 5 días. El pronóstico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas está relacionado con la demora en el inicio de un tratamiento adecuado. Los intervalos de tiempo transcurridos entre el inicio de la enfermedad y la aparición de la erupción, el diagnóstico clínico y la instauración de la antibioticoterapia apropiada son significativamente mayores en los casos con desenlace fatal que en los supervivientes. Los casos mortales presentan más a menudo hepatomegalia, ictericia, estupor e insuficiencia renal, y tienen un menor porcentaje de exposición conocida a garrapatas. Las secuelas a largo plazo en la mayoría de los casos, son neurológicas.

Diagnóstico ⁽⁷⁾

Diagnóstico antes de la aparición de la erupción es clínico y epidemiológico. El diagnóstico diferencial en la primera consulta abarca fiebre tifoidea, sarampión, rubéola, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, abdomen agudo quirúrgico, infección por enterovirus, meningococemia, infección gonocócica diseminada, sífilis secundaria, leptospirosis, vasculitis por inmunocomplejos, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, mononucleosis infecciosa, reacciones medicamentosas, ehrlichiosis y otras enfermedades por rickettsias.

El Diagnóstico mediante pruebas de laboratorio es al aislar *R. rickettsii* en cobayos. La demostración mediante inmunohistoquímica de *R. rickettsii* en muestras cutáneas resulta un método diagnóstico oportuno durante la fase aguda de la erupción.

La serología es método habitual para confirmar diagnóstico, pero es retrospectivo, ya que los anticuerpos comienzan a ser evidentes en la fase de convalecencia. La prueba de Weil-Felix, basada en la aglutinación con *Proteus OX-19* y *OX-2*, no es fiable, ya que tiene baja sensibilidad y especificidad. Se pueden detectar determinados antígenos de las rickettsias mediante inmunofluorescencia indirecta e inmunoanálisis enzimático. La inmunofluorescencia indirecta es la más sensible y específica, la titulación diagnóstica se sitúa $\geq 1:64$.

La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN de *R. rickettsii* en muestras sanguíneas no es un método diagnóstico sensible, excepto en fases avanzadas de la enfermedad, sin embargo, la PCR en tiempo real mejora la sensibilidad. Se utilizan como cebadores genes amplificados de la proteína 17 kDa, citrato sintasa, OmpA y OmpB. La sensibilidad del estudio de PCR en tiempo real se ha reportado en un 92.6 - 94.4%, siendo de alta utilidad en fases tempranas de la enfermedad, y es posible amplificar *Rickettsia* spp. de diferentes muestras clínicas como sangre, suero, biopsias y las garrapatas que aportan los pacientes⁽⁷⁸⁾.

Tratamiento ⁽⁷⁾

Doxiciclina es el tratamiento de elección. Además, *R. rickettsii* es sensible in vitro a cloranfenicol, tetraciclinas, rifampicina, ciprofloxacino y claritromicina. Las tetraciclinas son más eficaces que el cloranfenicol y se asocian con una tasa de mortalidad menor. Cloranfenicol no es eficaz ante ehrlichiosis. Así mismo, es resistente a beta-lactámicos, aminoglucósidos y trimetoprima-sulfametoxazol. Con respecto a este último, las bacterias *Rickettsia rickettsii* carecen del gen *folP* que codifica la enzima dihidropteroato sintetasa, por lo que es resistente al sulfametoxazol.⁽⁴⁴⁾

Doxiciclina se administra durante 7 días y se continúa 2 días después de que el paciente quede afebril. Debe ser administrado vía intravenosa en pacientes graves o que presenten náuseas y vómitos. Durante el embarazo se recomienda el tratamiento con cloranfenicol debido a los efectos secundarios que tienen las tetraciclinas sobre los huesos y dientes del feto. A pesar del riesgo de tinción dental en los niños ante el uso de doxiciclina, se sigue recomendando por la potencial mortalidad de la enfermedad y ante la falta de evidencia que ante un ciclo de 7 días promedio de doxiciclina provoque una tinción en los dientes del niño.

Un factor determinante para que el pronóstico sea favorable es evitar el retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana, idealmente en los primeros 5 días de síntomas pudiendo reducir significativamente la mortalidad. Iniciar el tratamiento en los 5-7 días

de presentado el cuadro, aumenta la mortalidad hasta un 23%, comparado con un 4% cuando es iniciado antes del 5° día de padecimiento actual. La dosis recomendada en niños con base en la Asociación Americana de Pediatría es 2.2mg/kg/dosis, con dos dosis al día. (43)

Prevención (7)

No hay vacuna actualmente disponible para la enfermedad. La presencia de anticuerpos frente a OmpA y OmpB se asocia a protección. Actualmente, el mejor método de prevención consiste en evitar el contacto con garrapatas mediante el uso de repelentes y prendas protectoras.

Para retirar una garrapata adherida a la superficie se deben utilizar pinzas, además de asegurar que no queden retenidas partes de la boca del parásito en la piel; después, debe limpiarse bien la herida producida por la picadura.

Rickettsia prowazekii (7)

R. prowazekii es el agente etiológico del tifus transmitido por piojos, es un cocobacilo intracelular obligado de tamaño pequeño (1x0.3 micrometros). Su membrana celular gramnegativa contiene una abundante proteína de superficie de la capa S, de 135 kDa, inmunodominante y dispuesta de forma tetragonal, además de lipopolisacáridos y peptidogucanos. Puede adoptar una forma extracelular inactiva o latente que permanece durante meses en las heces de los piojos, conservando su capacidad contagiosa.

Etiología (7)

R. prowazekii se transmite entre los pacientes a través del piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus corporis*), vive en la ropa de los humanos y se alimenta cinco veces al día de su sangre. Los piojos se infectan al alimentarse de la sangre de pacientes que ya poseen *R. prowazekii*; éste penetra en las células de su epitelio digestivo, donde se replica por fisión binaria hasta que la célula se lisa debido al alto número de microorganismos que contiene, éstos se liberan en las heces del piojo unos

5-7 días después de la ingestión. Los piojos no están adaptados a los cuerpos con temperaturas altas, por lo que abandonan al paciente febril por un huésped nuevo. Las heces del piojo llenas de rickettsias contaminan la piel y las ropas del paciente y pasan al nuevo huésped al depositarse en la piel, al rascarse por la picadura del piojo o al frotarse membranas mucosas como la conjuntiva, así como por inhalación.

Los enfermos que superan la fase febril del tifus permanecen infectados de forma latente y pueden sufrir una reactivación de la enfermedad con una bacteremia que infecte a los piojos. Esto puede dar lugar a un brote epidémico en circunstancias de hacinamiento, pobreza extrema, climas fríos y escasa higiene.

Patogenia ⁽⁷⁾

Tras su inoculación en la piel, *R. prowazekii* se disemina a través del torrente sanguíneo y afecta a las células endoteliales y a los macrófagos, donde penetra por fagocitosis inducida. Escapa del fagosoma y queda libre en el citosol, donde prolifera hasta que la célula se lisa. Los efectos fisiopatológicos principales consisten en aumento de la permeabilidad vascular y en la aparición de hemorragias petequiales. Los principales órganos vitales diana de la infección son el cerebro y el pulmón; también se presenta un exantema petequial maculopapular como manifestación de la infección vascular cutánea.

Manifestaciones clínicas ⁽⁷⁾

El periodo de incubación de 8 a 16 días (media de 11.1 días), fase prodrómica de 2 días, el exantema cutáneo aparece en el 79% de los pacientes, con una media de 4 días después del comienzo de la enfermedad y la fiebre se prolonga 12 días. Las máculas son eritematosas de 2 a 6mm de diámetro presentes en el tronco en el 5º día y se extienden por las extremidades. El curso clínico sin tratamiento antibiótico se caracteriza por delirio intenso (48%), tos importante (38%), exantema hemorrágico (34%), gangrena (4%), coma (6%) y muerte (13%) en una mediana de 12.5 días después del inicio de la enfermedad.

El comienzo suele ser agudo con escalofríos, malestar general, cefalea intensa, mucosa oral seca y en algunos casos estreñimiento. El exantema progresa en forma de máculas que desaparecen a la digitopresión y evolucionan a maculopápulas con petequias, que suelen respetar rostro, palmas y plantas. En la radiografía de tórax puede evidenciarse una neumonía intersticial. Sin tratamiento la enfermedad dura 2 semanas.

Diagnóstico ⁽⁷⁾

Se sospecha de enfermedad por rickettsia en un paciente con un exantema florido en una fase avanzada de la enfermedad más antecedente epidemiológico, o aquel paciente con fiebre, cefalea intensa y mialgias sin exantema, puede llegar a sospecharse e incluso diagnosticarse. El principal diagnóstico diferencial es la fiebre tifoidea y el paludismo. La presencia de tos importante y crepitantes pulmonares puede sugerir neumonía, en tanto que la asociación de signos neurológicos y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede hacer pensar en meningoencefalitis viral o bacteriana. Puede sospecharse de un cuadro de enterocolitis bacteriana o viral, e incluso abdomen agudo quirúrgico ante la presencia de náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Las alteraciones encontradas en los laboratorios se caracterizan por leucocitosis (14%), leucopenia (3%), trombocitopenia (43%), elevación AST sérica (63%), elevación de ALT sérica (35%), aumento de LDH sérica (82%), aumento de CPK sérica (31%), aumento de BUN (31%) y disminución de proteínas séricas (38%).

El diagnóstico de laboratorio del tifus transmitido por piojos se basa en la detección de aumento del título de anticuerpos cuatro veces superior al basal, ya en la fase de convalecencia. El método serológico estándar es la inmunofluorescencia indirecta, un título de IgG 1:128 o IgM 1:32 confirma el diagnóstico. El método de aglutinación con *Proteus vulgaris* OX-19 (reacción de Weil-Felix) es poco sensible e inespecífico.

Tratamiento ⁽⁷⁾

Doxiciclina durante 7 a 10 días, dosis 100mg cada 12 horas en adultos, niños 4.4mg/kg/día.

Prevención ⁽⁷⁾

La piedra angular de la prevención del tifus epidémico consiste en el control de los piojos. Cuando aparece un brote de estos parásitos, el primer paso es cambiar por completo la ropa de las personas afectadas y lavarla en agua caliente; el lavado regular de la ropa detendrá los brotes. Para matar a los piojos se deben aplicar 30-50g de permetrina en polvo al 1% por adulto, tanto por la cara externa como por la interna de la ropa de vestir y de cama, la aplicación se debe repetir cada 6 semanas para matar a los piojos.

Rickettsia typhi ⁽⁷⁾

Rickettsia typhi es el agente etiológico del tifus murino. Es una bacteria intracelular obligada, infecta a las células endoteliales de huéspedes mamíferos y las células epiteliales del tracto digestivo de las pulgas. Posee una proteína de membrana externa B (OmpB) y una proteína Sca4, carece de la proteína de membrana externa A (OmpA). OmpB interviene en la adhesión y la entrada de otras especies de *Rickettsia*.

Epidemiología ⁽⁷⁾

El tifus murino es de distribución universal, pero con mayor prevalencia en el litoral de regiones tropicales y subtropicales. Su reservorio son las ratas (*Rattus* spp.) y las pulgas vectores (*Xenopsylla cheopis*). En zonas del sur de Texas y de California también es un vector la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*). Los casos ocurren a lo largo de todo el año, con un pico de prevalencia entre abril y junio en Texas y en los meses cálidos de verano y comienzo del otoño en el resto de las zonas.

La transmisión se produce por inoculación de heces de pulgas infectadas en una herida cutánea causada por la picadura de la pulga. Las células infectadas en la pulga vector son, las del tracto digestivo, lo que provoca que se mantenga un reservorio entre las

pulgas por transmisión horizontal, desde la pulga al vertebrado y de éste a otra pulga no infectada. La pulga mantiene la rickettsia a lo largo de toda su vida, esta rickettsia puede infectar sus órganos reproductivos y los tejidos proximales del tubo digestivo; la infección de estos órganos de la pulga no afecta su supervivencia.

Patogenia y anatomía patológica ⁽⁷⁾

La mortalidad es entre 1-4%. Anatomopatológicamente se caracteriza por infección endotelial sistémica, vasculitis linfocítica, neumonitis, nefritis o miocarditis intersticiales y meningoencefalitis.

Las principales alteraciones clinicopatológicas derivan de la vasculitis subyacente y de la lesión vascular producida por las rickettsias, a medida que aumenta el número de estas lesiones se va perdiendo una cantidad sustancial de volumen intravascular, albúmina y electrolitos, se consumen leucocitos y plaquetas en los focos infecciosos. Se genera un estado de hipovolemia no compensada, que compromete la perfusión tisular, provocando insuficiencia renal. Puede presentarse alteración hepática leve a moderada por existencia de múltiples focos infecciosos en los sinusoides hepáticos o endotelio portal.

Como consecuencia de la lesión vascular diseminada y de la hipoperfusión secundaria a la pérdida de volumen puede aparecer insuficiencia renal o respiratoria, alteraciones del sistema nervioso central o falla multiorgánica.

Signos y síntomas ⁽⁷⁾

Aproximadamente solo 4% de los pacientes recuerdan una picadura de pulga o exposición a este parásito. Periodo de incubación de 1 a 2 semanas. El inicio de los síntomas es brusco, inespecífico, con fiebre (93-100%), cefalea (10-91%), mialgias (8-10%) y náuseas o vómitos (14-59%). Exantema cutáneo aparece máximo en el 18% de los casos como signo inicial, pero durante la evolución de la enfermedad puede surgir del 3 al 80%. Hepatomegalia 24%, esplenomegalia 10%. Complicaciones neurológicas (17%): confusión, estupor, convulsiones o ataxia.

El exantema se describe como macular o maculopapular (75-80%), el exantema petequeal es menos frecuente (13%). Inicia en tronco (88%), afecta extremidades (>45%), así como plantas y palmas (<3%).

Iniciado el tratamiento antibiótico, la fiebre cede rápidamente (promedio 3 días). Los hallazgos asociados con el curso grave de la enfermedad son leucocitosis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina y de la relación BUN-creatinina en plasma.

Hallazgos de Laboratorio ⁽⁷⁾

En los primeros 7 días se observa leucopenia asociada a trombocitopenia (25-50%). Posteriormente se agrega leucocitosis (30%). Ocasionalmente hay aumento de los tiempos de protrombina. Elevación leve a moderada de la aspartato aminotransferasa sérica (67-92%). La lesión vascular causada por las rickettsias puede producir hipoproteinemia (45%) o hipoalbuminemia (89%), hiponatremia (60%) e hipocalcemia (79%).

Diagnóstico ⁽⁷⁾

El diagnóstico precoz se basa en la sospecha clínica. La confirmación diagnóstica se basa en pruebas serológicas, que son retrospectivas ya que los anticuerpos no suelen detectarse en la fase aguda; la detección es por inmunofluorescencia indirecta con la que se detectan títulos diagnósticos de anticuerpos en el 50% de los pacientes a la semana y prácticamente en todos ellos a los 15 días del inicio de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial ⁽⁷⁾

Comprende las demás rickettsiosis y ehrlichiosis, meningococemia, sarampión, fiebre tifoidea, meningitis bacteriana y viral, sífilis secundaria, leptospirosis, síndrome del shock tóxico y enfermedad de Kawasaki.

Tratamiento ⁽⁷⁾

Tratamiento de elección son las tetraciclinas (doxiciclina). La terapia debe continuar hasta 2-3 días después de que el paciente quede afebril, lo cual suele ocurrir a los 3 días del inicio de la antibioterapia. Se ha descrito la administración de una dosis única de doxiciclina con una eficacia en el 80% de los pacientes, pero no debe aconsejarse de forma habitual debido al riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Prevención ⁽⁷⁾

La prevención de la enfermedad va dirigida principalmente al control de las pulgas que actúan como vectores y de sus huéspedes potenciales. La curación tras una infección ocurrida de forma natural confiere una inmunidad de larga duración sólida contra la reinfección.

JUSTIFICACIÓN

Rickettsiosis es una enfermedad transmisible, prevenible, con buen pronóstico si se diagnostica e inicia tratamiento oportuno. La población mexicalense ha presentado desde el 2008 tal enfermedad llegando a considerarse enfermedad endémica y emergencia epidemiológica por el número de fallecimientos. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

En el periodo de 2010 y 2011 se reportaron 38 defunciones a consecuencia de esta patología, principalmente en Baja California, Coahuila, Sinaloa y Sonora, con grupos de edad afectadas entre 5-14 años, 1-4 años y 24-44 años. Por lo que en la ciudad de Mexicali se realizaron esfuerzos dirigidos al control vectorial, aplicando insecticida de acción residual en viviendas intra y peridomiciliar, ectodesparasitación de perros a través de la colocación de collares de amitraz y aplicación de Ivermectina subcutánea. ⁽⁶³⁾

La complicación más grave de Rickettsiosis es la muerte, de no ser diagnosticada y tratada tempranamente a pesar de un manejo avanzado de Terapia Intensiva Pediátrica. De acuerdo a los estudios presentados a nivel nacional e internacional se ha comentado que dentro de los principales factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad es la sospecha clínica de la misma para así iniciar el tratamiento antibiótico, algo que en la práctica clínica es complicado ya que en las primeras horas y días de sintomatología ésta es inespecífica, por lo que puede ser tratada de forma ambulatoria como una faringitis aguda hasta manejo intrahospitalario con tratamiento para meningoencefalitis.

El impacto ha llegado a tal grado que en la práctica, la mínima sospecha de rickettsiosis en el Hospital General de Mexicali lleva a iniciar un tratamiento ambulatorio o intrahospitalario con base en la sintomatología del paciente, utilizando como primera línea de antibiótico la doxiciclina, lo cual no ha sido documentado y analizado aún en la Institución. Así mismo, en el Hospital General de Mexicali se han reportado casos de muerte por Rickettsiosis con diagnóstico confirmado por laboratorio, datos clínicos y el

manejo de la enfermedad en el área de pediatría del Hospital General de Mexicali, no han sido analizados, a pesar de ello se ha considerado que el retraso en el manejo ideal de la Rickettsiosis es debido a un diagnóstico incorrecto y por lo tanto un tratamiento inefectivo; siendo así, variables que se pueden controlar al conocer cómo se comporta tal enfermedad en nuestro medio con base en el análisis clínico y estadístico de los casos y a su vez, la óptima capacitación de todo el personal de salud de la región.

Por lo anterior, es considerado como necesario el análisis y reporte estadístico de los casos que se han presentado en los últimos años en el servicio de pediatría, y que estos datos sean de utilidad para la implementación de medidas preventivas para disminuir la morbilidad de la enfermedad por Rickettsia así como para estandarización en el manejo de los casos que se presenten en el futuro no solamente en el Hospital General de Mexicali sino también en las regiones en donde existan casos de enfermedad por Rickettsia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer las características socioeconómicas, geográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos ingresados al Hospital General de Mexicali en el área de pediatría entre enero del 2014 a diciembre del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas previo al ingreso de los pacientes con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos.
- Determinar el tipo y número de disfunciones orgánicas al ingreso de los pacientes con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos .
- Establecer la necesidad del manejo oportuno en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño:

- Corte Transversal.

Universo

- Muestreo por conveniencia.
- Se incluyen todos los pacientes ingresados durante el periodo de estudio.

Población

- Pacientes ingresados al Hospital General de Mexicali al Servicio de Pediatría o a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos del 1º de enero del 2014 al 31 diciembre del 2015.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Metodología

- Se realizó un estudio de corte transversal, descriptivo, con muestreo por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes ingresados durante el periodo de estudio, de los pacientes pediátricos ingresados al Hospital General de Mexicali con diagnóstico de rickettsiosis confirmado por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos.

Lugar y duración

- La investigación se realizó de 01 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015 en el Hospital General de Mexicali.

Método de muestreo

A todo paciente que haya sido hospitalizado en Sala General de Pediatría o Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con cuadro sospechoso de Rickettsiosis y haya recibido tratamiento médico para tal patología, se recabó información en formulario escrito y posteriormente se subió a tabla de registros Excel donde incluía fecha de ingreso, fecha de egreso, nombre, edad, género, número de expediente, domicilio, tiempo de evolución, presencia o no de atención previa, fiebre, malestar, cefalea, dolor abdominal, odinofagia, exantema, petequias, vómito, alteraciones neurológicas, ictericia, tratamiento previo, administración de medicamentos previos, diagnóstico otorgado previo a su hospitalización; así como número de citas previas, servicio de ingreso (sala general de pediatría o unidad de cuidados intensivos pediátricos); presencia o no a su ingreso de disfunción renal, hematológica, neurológica, cardiovascular, hepática, respiratoria; necesidad de colocación de catéter venoso

central, ventilación mecánica, diálisis o hemodiálisis; así mismo si el paciente presentó secuelas, complicaciones o falleció.

Además de lo anterior se registraron los laboratorios a su ingreso, a las 72hrs y cuando el número de plaquetas se recuperó por arriba 100,000, registrando el día de estancia intrahospitalaria cuando esta recuperación se llevó a cabo. De los laboratorios se registraron leucocitos, linfocitos, monocitos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, bilirrubina total y sodio sérico.

Con respecto al diagnóstico confirmatorio, se registró el reporte positivo, negativo o la ausencia de reporte escrito de los estudios de Ensayo inmunofluorescente indirecto (IFI) para la detección de anticuerpos humanos IgG contra antígenos de *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi* y *Rickettsia prowazekii* así como Reacción en cadena de polimerasa para *Rickettsia*.

Del tratamiento endovenoso otorgado se reportaron los antibióticos doxiciclina, ciprofloxacino, esteroides metilprednisolona e hidrocortisona, y sus dosis ponderales.

En el último apartado de la tabla de datos se registró el diagnóstico otorgado a su ingreso y al egreso, dentro de los cuales se encontraba Rickettsiosis.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Inclusión:

- Paciente pediátrico hospitalizado en Sala general o Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del Hospital General de Mexicali con caso confirmado de Rickettsiosis por laboratorio que incluye todo caso probable de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en el que mediante pruebas de laboratorio (Inmunofluorescencia indirecta [IFI], ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas [ELISA], Reacción en cadena de polimerasa [PCR]) se detecta la infección por *Rickettsia rickettsii*.⁽²⁾
- Paciente pediátrico hospitalizado en Sala general o Unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital General de Mexicali con caso confirmado de Rickettsiosis por criterios clínicos y epidemiológicos que incluye todo caso probable de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en el que no se confirmó por técnicas de laboratorio la infección por *Rickettsia rickettsii*, pero que además presenta dos o más de los siguientes datos: edema de muñecas, tobillos o párpados, hiponatremia $<135\text{mEq/l}$, elevación de transaminasas hepáticas, trombocitopenia $\leq 100,000/\text{mm}^3$, residir en un área con casos confirmados de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas o historia de exposición a la garrapata transmisora de la enfermedad.⁽²⁾

Exclusión:

- Paciente pediátrico hospitalizado en Sala general o Unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital General de Mexicali que no cumplen criterios para caso confirmado de Rickettsiosis por laboratorio o por criterios clínicos y epidemiológicos.⁽²⁾

- Paciente pediátrico hospitalizado en Sala general o Unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital General de Mexicali que no cumple criterios clínicos y epidemiológicos para caso confirmado de Rickettsiosis y que no se reportó de forma física o electrónica los estudios de laboratorio (IFI, ELISA o PCR).⁽²⁾

Eliminación:

- No encontrar expediente físico y/o electrónico.
- Expediente físico y/o electrónico incompleto.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES EN EL ESTUDIO

Tabla 2. Definición operacional de las variables en el estudio			
Variable	Definición	Tipo de variable	Codificación
Edad	Tiempo que ha vivido una persona ⁽⁸⁾	Cuantitativa discreta	Años.
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico. ⁽⁸⁾	Cualitativa nominal	1. MASCULINO 2. FEMENINO
Fecha de ingreso	Tiempo en que se hace o sucede algo. ⁽¹¹⁾	Cuantitativa discreta	01.01.2014 – 31.12.2015
Fecha de egreso	Tiempo en que se hace o sucede algo. ⁽¹¹⁾	Cuantitativa discreta	01.01.2014 – 31.12.2015
Diagnóstico de ingreso	1. Determinación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas ⁽⁸⁾ a su ingreso a urgencias. 2. Calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte ⁽⁸⁾ a su ingreso a urgencias	Cualitativa nominal	CIE-10 ⁽⁶²⁾
Zona geográfica	Distribución geopolítica con base a delegaciones municipales pertenecientes a Mexicali ⁽¹⁵⁾	Cualitativa nominal	1,2,3,4,5..... (tabla) ⁽¹⁸⁾ (XVI Ayuntamiento de Mexicali Sesión de Cabildo. Estatuto territorial de las demarcaciones administrativas interiores del municipio de Mexicali, Baja California. 26 de octubre 2001. pp1-24.)
Atención previa	Valoración médica previo a su ingreso a urgencias.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Tiempo de evolución	Tiempo en días desde el inicio de los síntomas de la enfermedad hasta su ingreso a urgencias pediátricas.	Cuantitativa discreta	Número de días
Fiebre	Temperatura corporal central sobre 38°C ⁽⁹⁾	Cualitativa nominal	1. Si 2. no

Malestar general	Sensación generalizada de molestia, enfermedad o falta de bienestar ⁽¹⁰⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Cefalea	Dolor de cabeza ⁽⁸⁾	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Dolor abdominal	Dolor que se siente en el área entre el pecho y la ingle, a menudo denominada región estomacal o vientre ⁽¹¹⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Odinofagia	Dolor en garganta al tragar. ⁽¹⁴⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Exantema	Erupción de la piel, de color rojo más o menos subido, que desaparece momentáneamente con la presión del dedo, va acompañada o precedida de calentura, y termina por descamación; como el sarampión, la escarlatina y otras enfermedades. ⁽⁸⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Petequias	Mancha pequeña en la piel, debida a efusión interna de sangre. ⁽⁸⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Vómito	Arrojar violentamente por la boca lo contenido en el estómago. ⁽⁸⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Alteración neurológica	Alteración en el nivel de consciencia o del estado de alerta: constituyen clínicamente un espectro continuo de estados en el que se distinguen con fines descriptivos cuatro situaciones puntuales: alerta, letargo, estupor y coma. ⁽¹²⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Ictericia	Coloración amarilla de la piel y las mucosas, debida a un incremento de pigmentos biliares en la sangre. ⁽⁸⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no
Tratamiento previo	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. ⁽⁸⁾	Cualitativa nominal	1. si 2. no

Medicamento	Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta. ⁽⁸⁾ Se registró tipo y número de medicamentos administrados.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno. 2. Antipirético. 3. Antibiótico. 4. Antihistamínico. 5. Antiemético. 6. Antiviral. 7. Esteroide.
Diagnóstico previo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Determinación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas⁽⁸⁾ en atención previa. 2. Calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte⁽⁸⁾ en atención previa. 	Cualitativa nominal	CIE-10 ⁽⁶²⁾
Falla renal	- Creatinina sérica \geq dos veces del límite normal para la edad o aumento del doble del valor basal. ⁽¹³⁾	Cuantitativa continua	0.1 – 10 mg/dL
Falla hematológica	- Plaquetas $<80,000/mm^3$ o disminución del 50% del recuento plaquetario más alto en los últimos 3 días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos). - INR >2 . ⁽¹³⁾	Cuantitativa continua	1000 a 800 000 /mm ³
Falla neurológica	-Score de coma de Glasgow <11 . - Cambios agudos del estado de conciencia con disminución de ≥ 3 puntos de la escala de coma de Glasgow basal. ⁽¹³⁾	Cuantitativa discreta	3- 15 puntos

Falla cardiovascular	Después de la administración de bolos de fluido isotónico $\geq 40\text{mLkg}$ en 1 hora: - Hipotensión $< p_5$ para la edad o PA sistólica $< 2\text{ DS}$ para la edad, - Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina $> 15\text{ mcgkgmin}$ o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis), - Dos de los siguientes: _ Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base $> 0.5\text{ mEq/l}$ _ Aumento del lactato arterial > 2 veces del valor normal. _ Oliguria: diuresis $< 0.5\text{mLkgh}$. _ Llenado capilar > 5 seg. _ Diferencia de temperatura central/periférica $> 3^\circ\text{C}$. ⁽¹³⁾	Cuantitativa discreta	1. 10 – 180 mmHg 2. Unidades
Falla hepática	- Bilirrubina total $\geq 4\text{mg/dL}$ (no aplicable a recién nacido). - Alanina transaminasa dos veces mayor del límite normal para la edad. ⁽¹³⁾	Cuantitativa continua	mg/dL
Falla respiratoria	- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente. - $\text{PaCO}_2 > 65\text{torr}$ o 20mmHg mayor del valor basal de pCO_2 . - Aumento de requerimientos de O_2 más de 50% de FiO_2 para mantener SatO_2 92%. - Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. ⁽¹³⁾	Cuantitativa continua	1. Unidades. 2. Necesidad de ventilación mecánica.
Cita previa	Número de valoraciones médicas previo a su ingreso al Hospital General de Mexicali.	Cuantitativa discreta	1, 2, 3, 4...
Servicio de ingreso	Servicio médico hospitalario al que fue ingresado el paciente.	Cualitativa nominal	1. Sala general. 2. Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

Ventilación mecánica	La ventilación mecánica es el soporte avanzado a la respiración que de manera artificial introduce gas en el sistema respiratorio del paciente, por medio de un sistema mecánico externo o ventilador ⁽⁴⁶⁾	Cualitativa nominal	1. Si. 2. No.
Diálisis peritoneal	Todas aquellas técnicas de diálisis que utilizan el peritoneo como membrana de diálisis y su capacidad para permitir, tras un periodo de equilibrio, la transferencia de agua y solutos entre la sangre y la solución de diálisis ⁽⁴⁷⁾	Cualitativa nominal	1. Si. 2. No.
Hemodiálisis	Es una técnica de depuración extracorpórea de la sangre que suple parcialmente las funciones renales de excretar agua y solutos, y de regular el equilibrio ácido-básico y electrolítico. No suple las funciones endocrinas ni metabólicas renales. ⁽⁴⁸⁾	Cualitativa nominal	1. Si. 2. No.
Defunción	Muerte de una persona ⁽¹¹⁾	Cualitativa nominal	1. Si. 2. No.
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a una enfermedad, el procedimiento o el tratamiento, o puede no tener relación con ellos. ⁽⁴⁹⁾	Cualitativa nominal	1. Si. 2. No.
Secuelas	Trastorno, anomalía o lesión que queda a consecuencia de haber padecido una enfermedad o un traumatismo. ⁽⁵⁰⁾	Cualitativa nominal	1. Si. 2. No.
Leucocitos	Células conocidas como glóbulos blancos, producidos por la médula ósea, con actividad clave en el sistema inmunológico del cuerpo ⁽⁵¹⁾	Cuantitativa continua	x10 ³ /mL

Linfocitos	Principales células funcionales del sistema linfático o inmunitario. Son los agranulocitos más comunes y representan casi el 30% del total de leucocitos sanguíneos. Son instruidos durante su maduración para responder a antígenos específicos. ⁽⁵¹⁾	Cuantitativa continua	%
Monocitos	Tipo de leucocito o glóbulo blanco que desempeñan un papel en la función del sistema inmunológico. Penetra en el tejido conectivo durante la inflamación y se transforma en macrófago que fagocitan células y restos tisulares, fibrina, bacterias remanentes y neutrófilos. ⁽⁵¹⁾	Cuantitativa continua	%
Plaquetas	Son fragmentos citoplasmáticos anucleados limitados por membrana. Derivan de grandes células poliploides (múltiples juegos de cromosomas) de la médula ósea, denominados megacariocitos. Tiene vida media de 10 días. ⁽⁵¹⁾	Cuantitativa continua	10 ³ /mL
Tiempo de protrombina	(<i>Test de Quick</i>) Tiempo que tarda en coagular el plasma de un paciente al añadirle un reactivo que contiene tromboplastina y fosfolípidos. Este reactivo se une al factor VII del plasma y activa a la llamada clásicamente vía extrínseca de la coagulación, que comprende los factores VII, X, V y II. El factor II es la protrombina que, una vez activado se convierte en trombina que actúa sobre el fibrinogéno para formar la fibrina. ⁽⁵²⁾	Cuantitativa continua	Segundos

<p>Tiempo de tromboplastina parcial activada</p>	<p>(<i>Tiempo de cefalina activada</i>) mide el tiempo que tarda en coagular una muestra de plasma del paciente con un reactivo que contiene fosfolípidos y un activador de sílice que proporciona una superficie que participa en un cambio conformacional del factor XII plasmático, lo que produce su activación. El factor XIIa forma un complejo con otros dos componentes plasmáticos, el cininógeno de alto peso molecular (factor Fitzgerald) y la precalicreína (factor Fletcher). Estas tres glucoproteínas plasmáticas denominadas factores de activación por contacto, inician la formación del coágulo in vitro, pero no participan en la coagulación in vivo.⁽⁵²⁾</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>segundos</p>
<p>Aspartato aminotransferasa (TGO/AST)</p>	<p>Enzima intracelular, se encuentra en niveles altos en el músculo del corazón, las células del hígado, las células del músculo esquelético y en menores cantidades en otros tejidos. Cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α-cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato ⁽⁵³⁾</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>U/L</p>

Alanina aminotransferasa (TGP/ALT)	Cataliza la formación de ácido glutámico a partir de 2-oxoglutarato mediante la transferencia de grupos amino. La ALT se encuentra en diferentes tejidos aunque sus mayores concentraciones se hallan en hígado y riñón. Se observan concentraciones séricas elevadas de ALT en hepatitis y otras enfermedades hepáticas asociadas con necrosis: mononucleosis infecciosa, colestasis, cirrosis, carcinoma metastásico del hígado, delirium tremens, así como después de la administración de algunos medicamentos como opiáceos, salicilatos o ampicilina. También pueden encontrarse concentraciones séricas elevadas de ALT en enfermedades del músculo esquelético o cardíaco. ⁽⁵⁴⁾	Cuantitativa continua	U/L
Bilirrubina total	La bilirrubina es un producto de deshecho proveniente del metabolismo de la hemoglobina. Los hematíes viejos, defectuosos o dañados, son retirados por unas células fagocíticas (macrófagos). Dentro de estas células la hemoglobina se metaboliza y el hemo se transforma en bilirrubina, que es liberada a la sangre. ⁽⁵⁵⁾	Cuantitativa continua	mg/dL
Sodio sérico	Electrolito sérico encargado de la osmolalidad extracelular. ⁽⁵⁶⁾	Cuantitativa continua	mEq/L
Rickettsia rickettsii IgG	Estudio realizado para la detección y semi-cuantificación de la clase IgG humana de anticuerpos contra la fiebre manchada y el grupo tifus exantemático Rickettsia, como una ayuda in vitro en el diagnóstico de las enfermedades causadas por estos organismos. ⁽⁵⁷⁾	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No reporte. 2. Positivo. 3. Negativo

Rickettsia typhi IgG	Estudio realizado para la detección y semi-cuantificación de la clase IgG humana de anticuerpos contra la fiebre manchada y el grupo tifus exantemático Rickettsia, como una ayuda in vitro en el diagnóstico de las enfermedades causadas por estos organismos. ⁽⁵⁷⁾	Cualitativa nominal	1. No reporte. 2. Positivo. 3. Negativo
Rickettsia prowazekii IgG	Estudio realizado para la detección y semi-cuantificación de la clase IgG humana de anticuerpos contra la fiebre manchada y el grupo tifus exantemático Rickettsia, como una ayuda in vitro en el diagnóstico de las enfermedades causadas por estos organismos. ⁽⁵⁷⁾	Cualitativa nominal	1. No reporte. 2. Positivo. 3. Negativo
Rickettsia PCR LESP	Reacción en Cadena de la Polimerasa en sangre para detección de ácidos nucleicos de la bacteria, indicada idealmente en los primeros 7 días del inicio de la enfermedad. ⁽⁵⁸⁾	Cualitativa nominal	1. No reporte. 2. Positivo. 3. Negativo
Días plaqueta	Tiempo en días de recuperación de las plaquetas desde su ingreso a >100,000	Cuantitativa continua	1, 2, 3, 4...
Doxiciclina	Antibiótico tetraciclínico de larga duración derivado de la oxitetraciclina. Es bacteriostática frente a una gran variedad de microorganismos tanto gram-positivos como gram-negativos. ⁽⁵⁹⁾	Cuantitativa continua	Dosis reportada en miligramo por kilogramo de peso por día.
Ciprofloxacino	Antibiótico perteneciente al grupo de las Fluoroquinolonas. Bactericida, interfiere con la replicación de ADN bacteriano por inhibición de la ADN-girasa y topoisomerasa IV bacterianas. ⁽⁶¹⁾	Cuantitativa continua	Dosis reportada en miligramo por kilogramo de peso por día.

Metilprednisolona	Corticosteroides para uso sistémico. Interacciona con unos receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide, éste penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana que, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del corticoide. ⁽⁶¹⁾	Cuantitativa continua	Dosis reportada en miligramo por kilogramo de peso por día.
Hidrocortisona	Corticosteroides para uso sistémico. Interacciona con unos receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide, éste penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana que, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del corticoide. ⁽⁶¹⁾	Cuantitativa continua	Dosis reportada en miligramo por kilogramo de peso por hora.

RESULTADOS

Se registraron 42 expedientes del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015 con diagnóstico de ingreso de Rickettsiosis probable, recibiendo tratamiento para la enfermedad, de los cuales se eliminaron 7 expedientes y excluyeron 6 expedientes. Por lo que se completó una muestra de 29 pacientes con caso confirmado por laboratorio para Rickettsiosis o Caso confirmado por criterios clínicos y epidemiológicos.

- 7 por no encontrar expediente físico y/o electrónico completo para recabar datos.

- 4 por no cumplir criterios de Caso confirmado por criterios clínicos y epidemiológicos o no reportarse de forma física o electrónica los estudios de Reacción en cadena de polimerasa para Rickettsiosis y/o estudios de Ensayo inmunofluorescente indirecto (IFI) para la detección de anticuerpos humanos IgG contra antígenos de *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi* y *Rickettsia prowazekii* IgG.

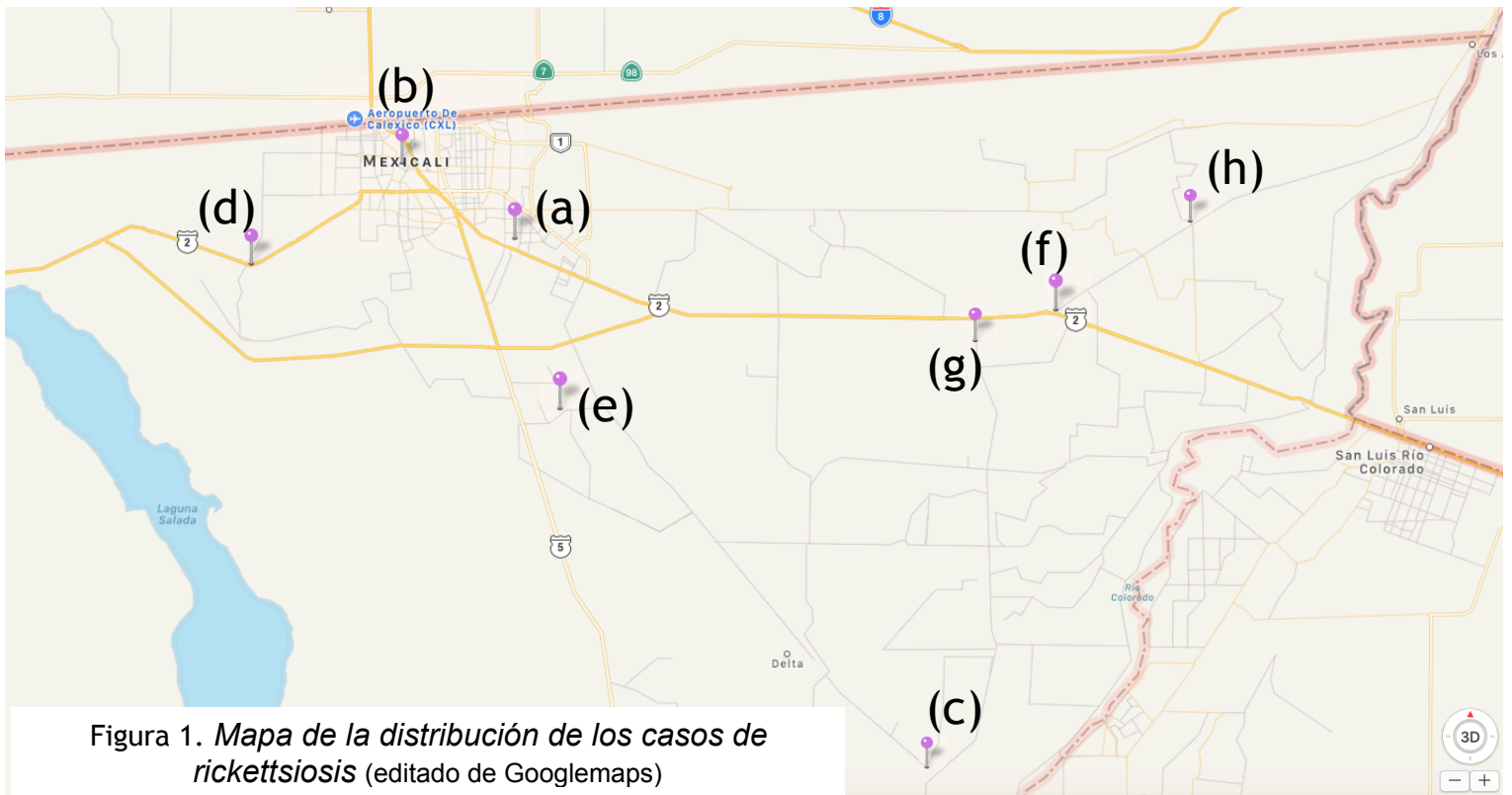
- 2 por no cumplir criterios para Caso confirmado por laboratorio o Caso confirmado por criterios clínicos y epidemiológicos.

Características sociodemográficas de los pacientes y ubicación geográfica de los casos

De 42 casos con diagnóstico a su ingreso de caso probable de Rickettsiosis, se incluyeron en el análisis final un total de 29 pacientes con rickettsiosis confirmada por laboratorio o con criterios clínicos y epidemiológicos ingresados al Hospital General de Mexicali. Se eliminaron 7 casos por no encontrar expediente físico y/o electrónico completo para recabar datos; 6 excluidos, 4 por no cumplir criterios de Caso confirmado por criterios clínicos y epidemiológicos o no reportarse de forma física o electrónica los estudios de PCR para rickettsiosis y/o estudios de IFI para detección de anticuerpos humanos IgG contra antígenos de *Rickettsia*, y 2 excluidos por no cumplir criterios para Caso confirmado por laboratorio o Caso confirmado por criterios clínicos y epidemiológicos.

La edad promedio de los pacientes fue 8 ± 3.7 años (rango 11 meses - 14 años), moda de 10 años. Con respecto al género, el 62.1% fueron masculinos y el 37.9% femeninos.

La ubicación geográfica de los casos se presenta en la Tabla 3 (p.56). Los sitios con mayor número de casos fueron González Ortega con 7 casos (24.1%), Mexicali cabecera municipal con 5 casos (17.2%), Guadalupe Victoria con 5 casos (17.2%) y Progreso con 5 casos (17.2%). De Cerro Prieto fueron 3 pacientes (10.3%), de Benito Juárez 2 casos (6.9%) y de Batáquez y Morelos un caso en cada sitio (3.4 y 3.4%).



(Figura 1. Describe la distribución geográfica de los casos de rickettsiosis, la cual se realizó con base en la división política de Mexicali en delegaciones)

Tiempo de Evolución

El tiempo de evolución promedio del padecimiento actual fue de 6.2 días con desviación estándar de ± 2.6 días, una moda de 5 días, con un rango de 2 a 14 días.

Diagnósticos y tratamientos previos de los pacientes

Durante la evolución del cuadro clínico, los pacientes habían recibido diversos diagnósticos distintos a rickettsiosis, los cuales se presentan en la Figura 2. Los más frecuentes fueron faringoamigdalitis e infección de vías urinarias (IVU). Sin embargo, el 44.8% de los pacientes ingresaron con diagnóstico desconocido.

Tabla 3. Ubicación geográfica de los casos con rickettsiosis		
<i>Ubicación</i>	<i>Número de casos, n</i>	<i>Porcentaje, %</i>
González Ortega (a)	7	24.1
Cabecera municipal Mexicali (b)	5	17.2
Guadalupe Victoria (c)	5	17.2
Progreso (d)	5	17.2
Cerro Prieto (e)	3	10.3
Benito Juárez (f)	2	6.9
Batáquez (g)	1	3.4
Morelos (h)	1	3.4

(Tabla 3. Distribución geográfica con base en división política de Mexicali, de las 14 delegaciones, 8 (57.14%) presentaron casos diagnosticados con rickettsiosis)

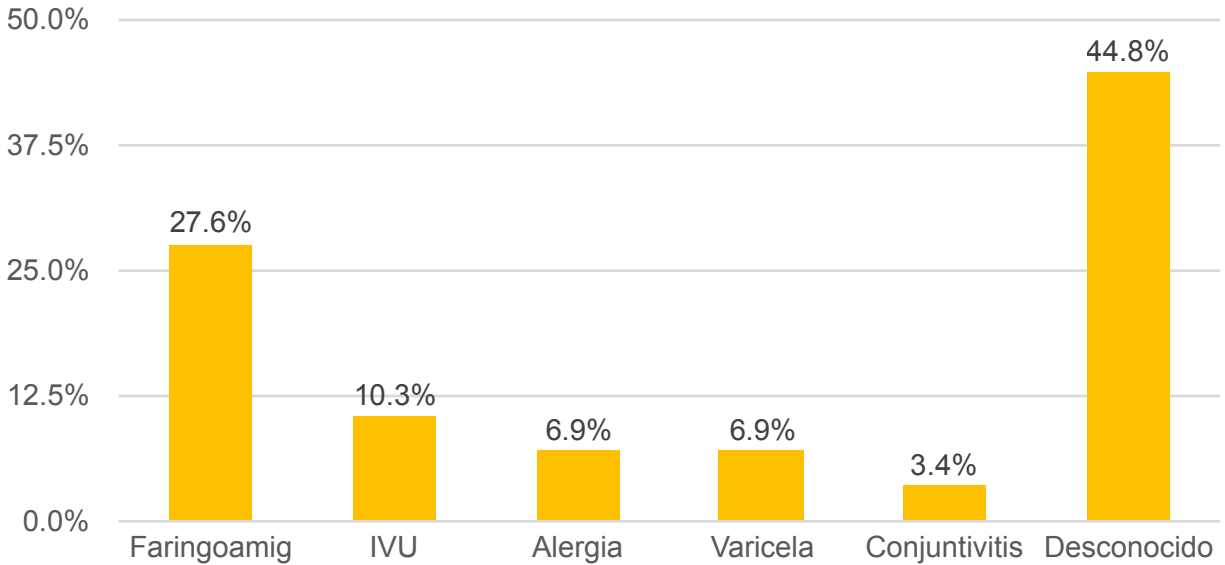


Figura 2. Diagnósticos previos de los pacientes.

(En la barra de "Desconocido" se interrogó al familiar respondiendo que no le dijeron el diagnóstico en las consultas previas o que no supo para qué le dieron el tratamiento recibido)

El 89.7% de los pacientes habían recibido tratamiento previo, de los cuales el 62.1% (n=18) habían recibido antiinflamatorios no esteroideos, el 58.6% (n=17) antibiótico, el 20.7% (n=6) antihistamínicos, el 3.4% (n=1) antiviral y el 10.3% (n=3) otro (Figura 3).

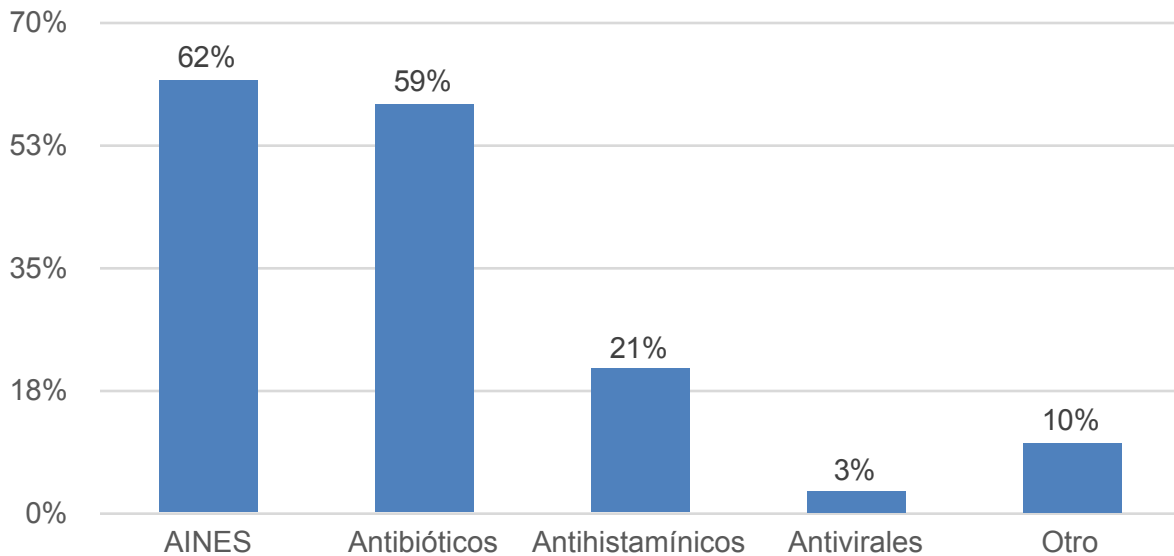


Figura 3. Tratamiento previo que habían recibido los pacientes.

(El porcentaje es mayor al 100% ya que un paciente pudo haber recibido más de 1 medicamento recetado)

Los tipos de antibióticos prescritos a los pacientes se presentan en la Tabla 3. Los más frecuentemente prescritos fueron las cefalosporinas con 24.1%, el cloranfenicol con 10.3% y las penicilinas con 10.3%. El 6.9% de los casos no conocían el antibiótico prescrito. El 6.9% recibieron trimetoprim/sulfametoxazol, otro 6.9% aminoglucósidos y otro 6.9% doxiciclina. Un paciente (3.4%) recibió un macrólido. El apartado de desconocido, el familiar refería que le dijeron que el medicamento recetado era antibiótico, y al momento de hacer el interrogatorio no contaba con la receta.

Tabla 4. Tratamiento antibiótico previo al ingreso al Hospital General de Mexicali

	<i>Número de casos, n</i>	<i>Porcentaje, %</i>
Cefalosporinas	7	24.1
Cloranfenicol	3	10.3
Penicilinas	3	10.3
Desconocido	2	6.9
Trimetoprim/Sulfametoxazol	2	6.9
Aminoglucósidos	2	6.9
Doxiciclina	2	6.9
Macrólidos	1	3.4

Características clínicas al ingreso hospitalario

El tiempo promedio de evolución de la sintomatología de los pacientes fue 6.2 ± 2.6 días (2-14 días). Al ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o sala general, el 96.6% presentaron fiebre y exantema, el 72.4% presentaron malestar general y el 65.5% petequias. Otras características clínicas (con menos del 50% de frecuencia) se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con rickettsiosis al ingreso		
<i>Características</i>	<i>Número de casos, n</i>	<i>Porcentaje, %</i>
Fiebre	28	96.6
Exantema	28	96.6
Malestar general	21	72.4
Petequias	19	65.5
Cefalea	13	44.8
Vómito	10	34.5
Alteraciones neurológicas	10	34.5
Dolor abdominal	8	27.6
Odinofagia	6	20.7
Ictericia	1	3.4

(La diferencia entre el apartado de exantema y petequias fue identificado al momento del ingreso a la sala de urgencias, aquellos pacientes con exantema incluyen exantema maculopapular y petequial, se hizo la diferencia del exantema petequial ya que refleja mayor severidad dentro de la bibliografía consultada)

Frecuencia de disfunción orgánica y requerimiento de manejo intensivo durante hospitalización

El 31.0%(n=9) de los pacientes presentaron disfunción renal al ingreso, el 86.2%(n=25) disfunción hematológica, el 37.9%(n=11) disfunción neurológica, el 58.6%(n=17) disfunción cardiovascular, el 44.8%(n=13) disfunción hepática, el 48.3%(n=14) disfunción respiratoria (Figura 3). El 55.2%(n=16) de los pacientes requirieron de la colocación de catéter venoso central (CVC), el 51.7%(n=15) requirieron ventilación mecánica (VM), el 17.2%(n=5) diálisis peritoneal y el 3.4% hemodiálisis (n=1), Figura 4.

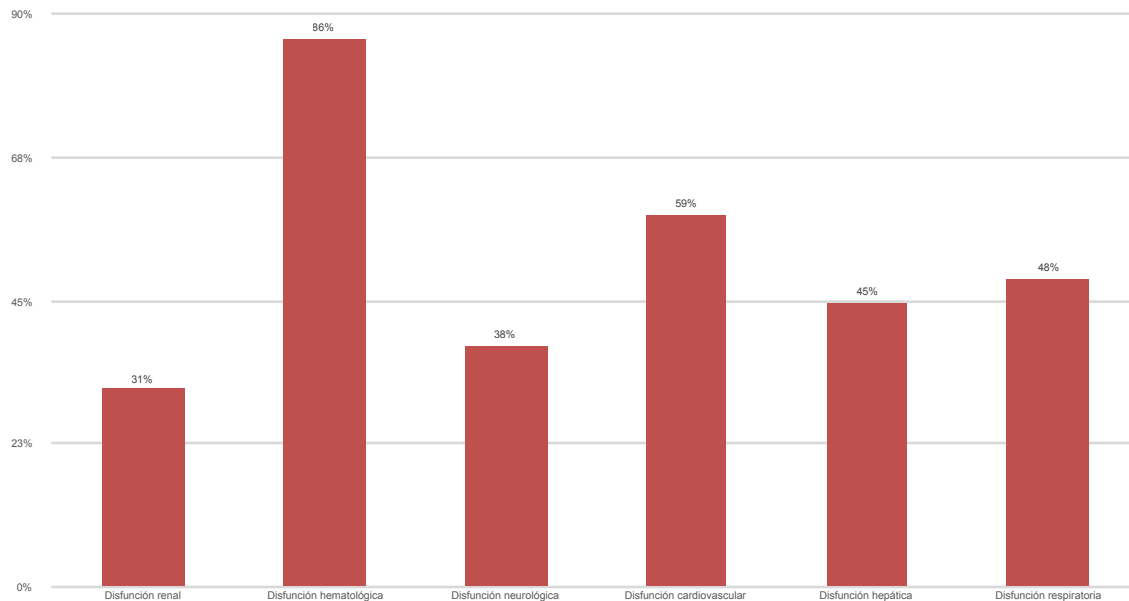


Figura 4. Porcentaje de pacientes con disfunción orgánica.
(Se describe el porcentaje de cada disfunción orgánica por paciente)

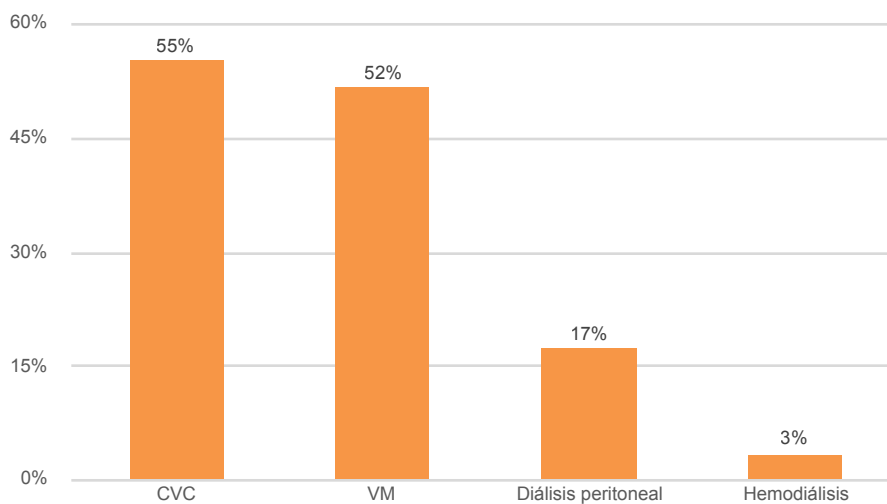


Figura 5. Requerimiento de manejo invasivo de los pacientes.
(CVC: catéter venoso centro. VM: Ventilación mecánica)

Características bioquímicas de los pacientes

Se realizaron a los pacientes pruebas bioquímicas al ingreso, a las 72 horas y se registraron los mismos parámetros cuando los pacientes recuperaron las cifras de plaquetas por encima de 100,000/cm³. (Tabla 6).

Tabla 6. Parámetros bioquímicos al ingreso, a las 72 horas y tras la recuperación del recuento plaquetario			
<i>Parámetro</i>	<i>Ingreso</i>	<i>72 horas</i>	<i>Post-recuperación plaquetaria</i>
Leucocitos (células/uL)	11171 ± 8384	17124 ± 11540	14833 ± 6180 ^{&}
Linfocitos (%)	21 ± 7.9	20.3 ± 9.9	24.7 ± 8.1
Monocitos (%)	17.8 ± 13	13.2 ± 8.1	12.2 ± 7
TP	13.6 ± 1.8	11.9 ± 1.3	12.6 ± 0.8
TTP	41 ± 8.8	28.3 ± 5.2	34.86 ± 11.4
TGO	161.3 ± 132.5	129.4 ± 86.4	58.3 ± 31.1
TGP	66.5 ± 35.6	72.9 ± 36.7	56.8 ± 19.3
BT	1.7 ± 1.8	2.1 ± 2.3	1.95 ± 2
Na ⁺	129.7 ± 5.2	142.3 ± 6.9	139.5 ± 8.9

En la tabla 7 se describe el comportamiento de las plaquetas a su ingreso y a las 72 horas, predominando en un 85.7% aquellos pacientes con plaquetas < 99,999/cm³.

Tabla 7. Plaquetas al ingreso y a las 72 horas		
<i>Plaquetas</i>	<i>Ingreso</i>	<i>72 horas</i>
0 - 49,999	39.3%	16%
50,000 - 99,999	46.4%	28%
100,000 - 149,999	10.7%	12%
>150,000	3.6%	44%

En la tabla 8 se registra el único paciente menor de 1 año ingresado con diagnóstico de rickettsiosis confirmada, registrando los leucocitos a su ingreso, 72 horas y al recuperar plaquetas >100,000 cm³.

Tabla 8. Leucocitos en menores de 1 año al ingreso, 72h y al recuperar plaquetas >100,000			
<i>11 meses (n1)</i>	<i>Ingreso</i>	<i>72 horas</i>	<i>Plaquetas >100,000</i>
6,000 - 17,500	31,490	28,790	16,560 (5to día)

De la tabla 9 a la tabla 12 la distribución de los leucocitos se realizó por edad con base en el libro de Harriet Lane 19a edición⁽⁸⁰⁾. Incluye leucocitos al ingreso, a las 72 horas y el resultado de leucocitos cuando los pacientes presentabas plaquetas >100,000 cm³.

Tabla 9. Leucocitos en pacientes de 2 a 3 años al ingreso, 72h y al recuperar plaquetas >100,000 (n4)			
<i>N4</i>	<i>Ingreso</i>	<i>72 horas</i>	<i>Plaquetas >100,000</i>
< 5,999	0%	0%	0%
6,000 - 17,000	75%	75%	75%
>17,001	25%	25%	25%

Tabla 10. Leucocitos en pacientes de 4 a 5 años al ingreso, 72h y al recuperar plaquetas >100,000 (n3)			
<i>N3</i>	<i>Ingreso</i>	<i>72 horas</i>	<i>Plaquetas >100,000</i>
< 5,499	0%	0%	0%
5,500 - 15,500	100%	66.6%	66.6%
>15,501	0%	33.3%	33.3%

Tabla 11. Leucocitos en pacientes de 6 a 7 años al ingreso, 72h y al recuperar plaquetas >100,000 (n3)			
<i>N3</i>	<i>Ingreso</i>	<i>72 horas</i>	<i>Plaquetas >100,000</i>
< 4,999	33.3%	0%	0%
5,000 - 14,500	33.3%	66.6%	66.6%
> 14,501	33.3%	33.3%	33.3%

Tabla 12. Leucocitos en pacientes de 8 a 14 años al ingreso, 72h y al recuperar plaquetas >100,000 (n18)

N18	Ingreso	72 horas	Plaquetas >100,000
< 4,499	27.8%	6.6%	0%
4,500 - 13,500	61.1%	53.4%	40%
> 13,501	11.1%	40%	60%

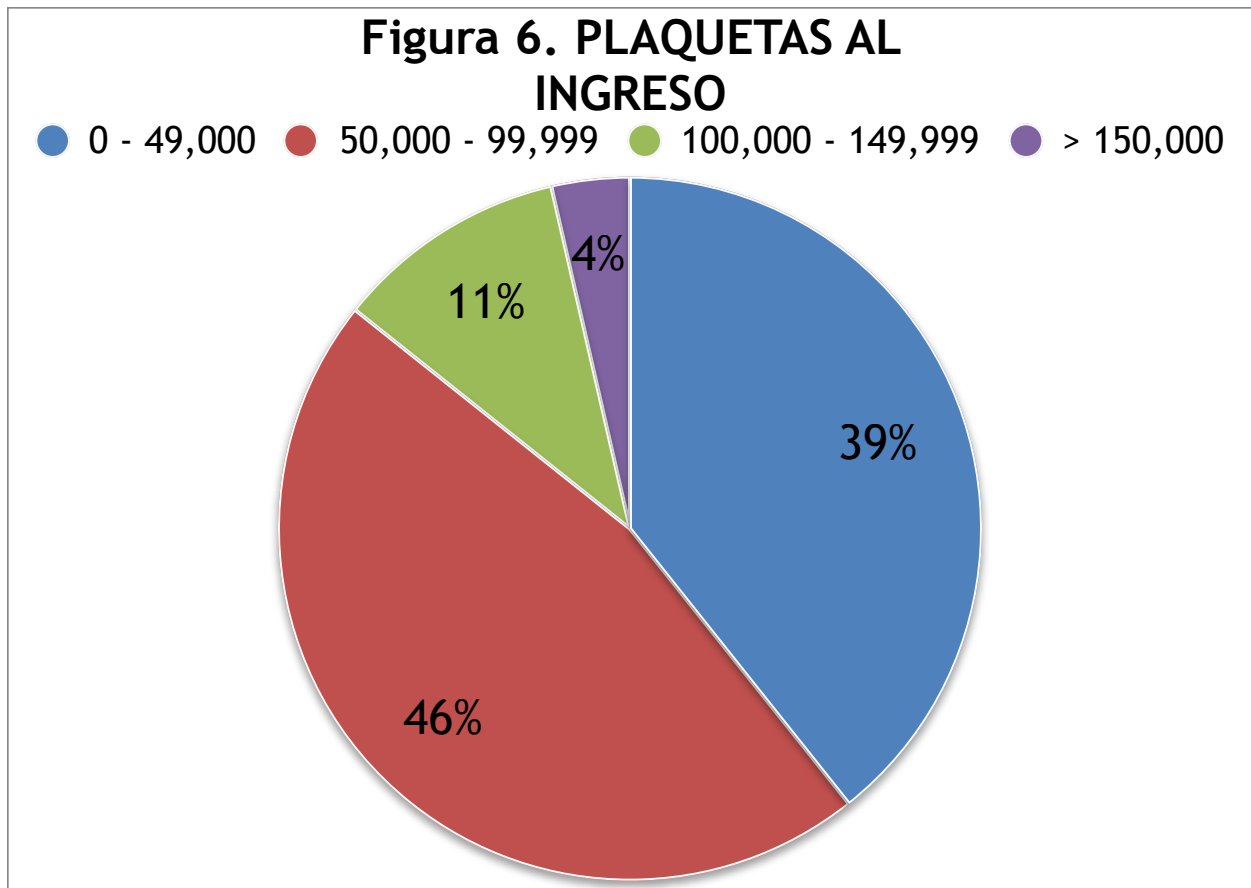


Figura 6. Registra la distribución de las plaquetas al ingreso a la sala de urgencias.

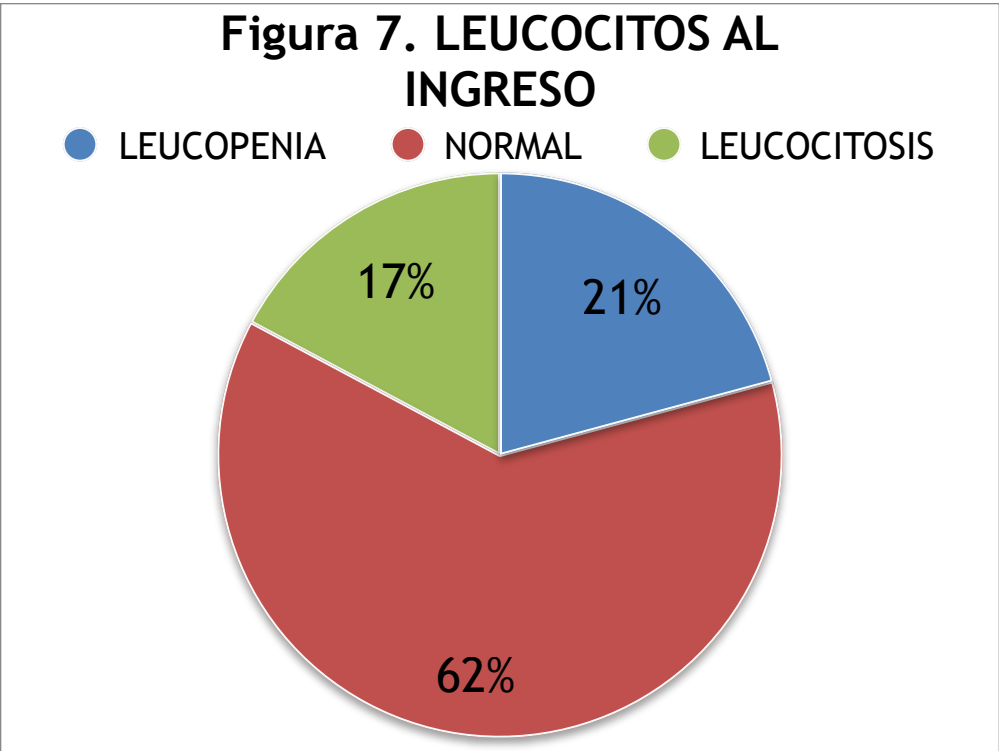


Figura 7. Registro de leucocitos al ingreso del paciente a la sala de urgencias.

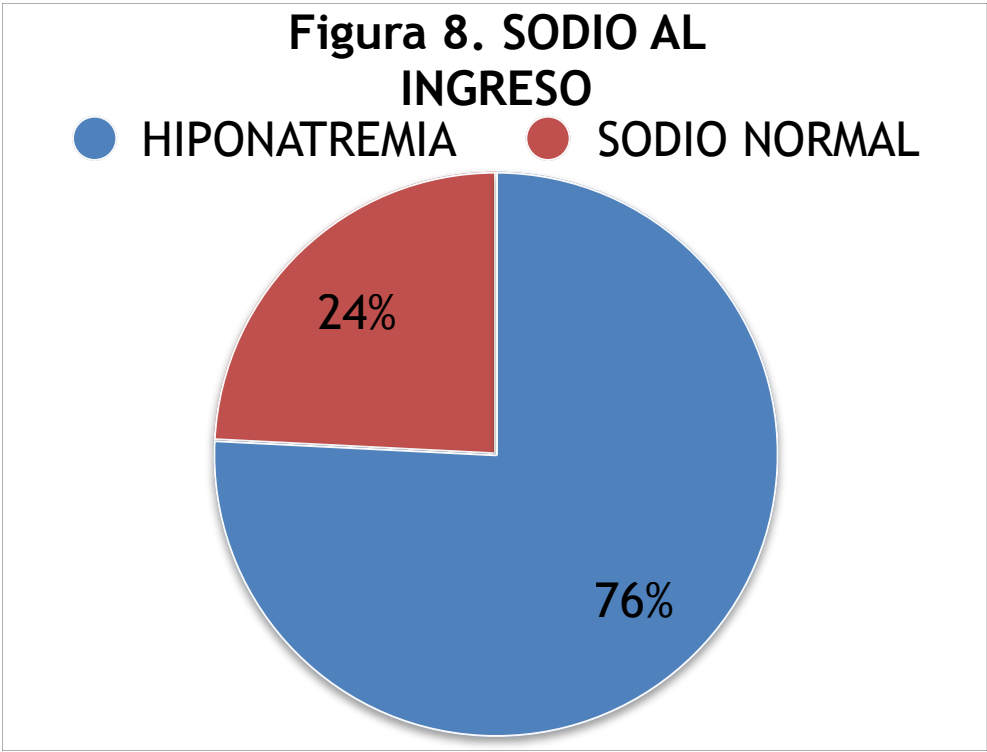


Figura 8. Distribución de sodio sérico al ingreso de los pacientes con diagnóstico de rickettsiosis, no se registró paciente con hipernatremia al ingreso.

El 85.7% ingresó con plaquetas menores a 100,000, y a las 72 horas el 56% había recuperado plaquetas mayor a 100,000. La duración de la recuperación de plaquetas promedio fue de 5.6 días, con una moda de 5 días y desviación estándar de ± 3 días. 3 pacientes jamás reportaron plaquetas menores a 100,000. 2 pacientes solo se reportó el valor de ingreso ya que fallecieron en las primeras 24h de estancia intrahospitalaria. El rango de recuperación de las plaquetas fue desde 2 hasta 12 días.

Pruebas confirmatorias de rickettsiosis

Se realizaron pruebas diagnósticas de rickettsiosis por IFI (inmunofluorescencia indirecta), encontrándose que el 20.7% de los pacientes fueron positivos para *Rickettsia rickettsii*, el 0.0% fueron positivos para *Rickettsia typhi* por IFI y el 0.0% fueron positivos para *Rickettsia prowazeki* por IFI. Mientras que, el 72.4% fueron positivos para *Rickettsia* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Tabla 13. Solo 2 casos fueron positivos para estudio de IFI y PCR.

Tabla 13. Perfil diagnóstico de los pacientes con rickettsiosis.			
<i>Tipo de prueba</i>	<i>%Positivos</i>	<i>%Negativos</i>	<i>%No reportados</i>
<i>Rickettsia rickettsii (IFI, IgG)</i>	20.7	13.8	65.5
<i>Rickettsia typhi (IFI, IgG)</i>	0.0	31.0	69.0
<i>Rickettsia prowazeki (IFI, IgG)</i>	0.0	6.9	93.1
<i>PCR para Rickettsia</i>	72.4	6.9	20.7

Tabla 13. El registro de los reportes positivos o negativos de los estudios de laboratorio específicos reportan por fila 100%, pero por columna el porcentaje total puede ser mayor al 100% ya que un paciente se le pudo haber realizado tanto PCR o IFI. Solo 3 pacientes no tuvieron registro de laboratorio ya sea por IFI o por PCR (no se le realizaron o no se registró).

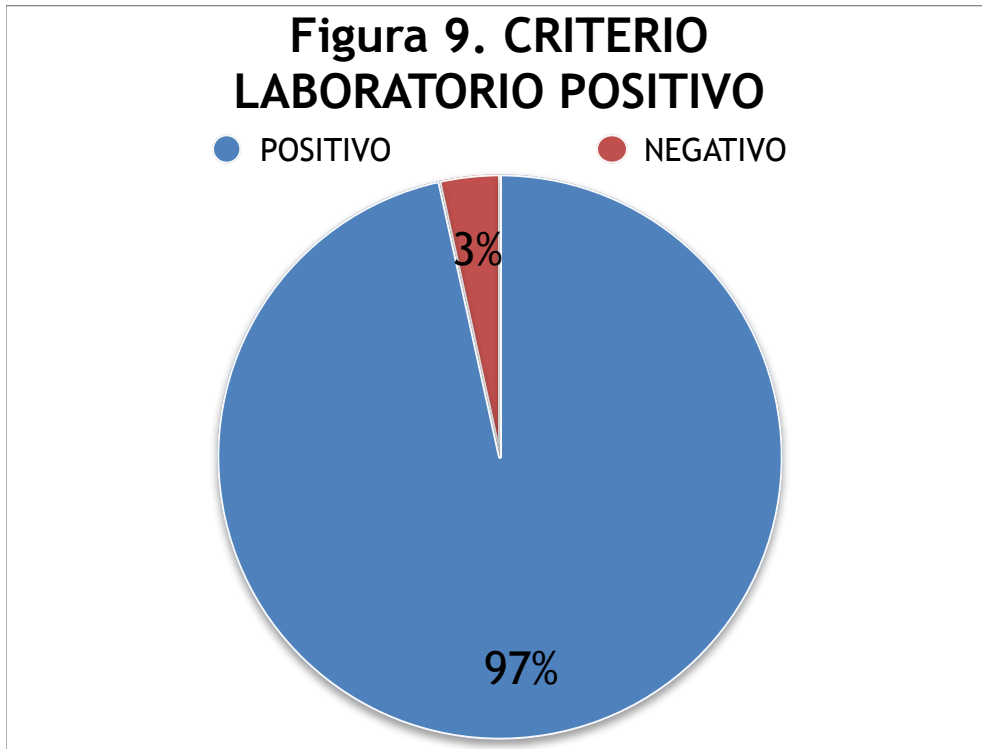


Figura 9. A 26 pacientes de los 29 se recabó reporte positivo o negativo de PCR para *Rickettsia* o IFI. Aplicando un estudio confirmatorio se logró diagnosticar en un 96% (n25).

Evolución y desenlace de los pacientes

El 10.3% (n3) de los pacientes presentaron complicaciones, el 17.2% (n 5) desarrollaron secuelas y el 10.3% (n 3) fallecieron (Figura 5).

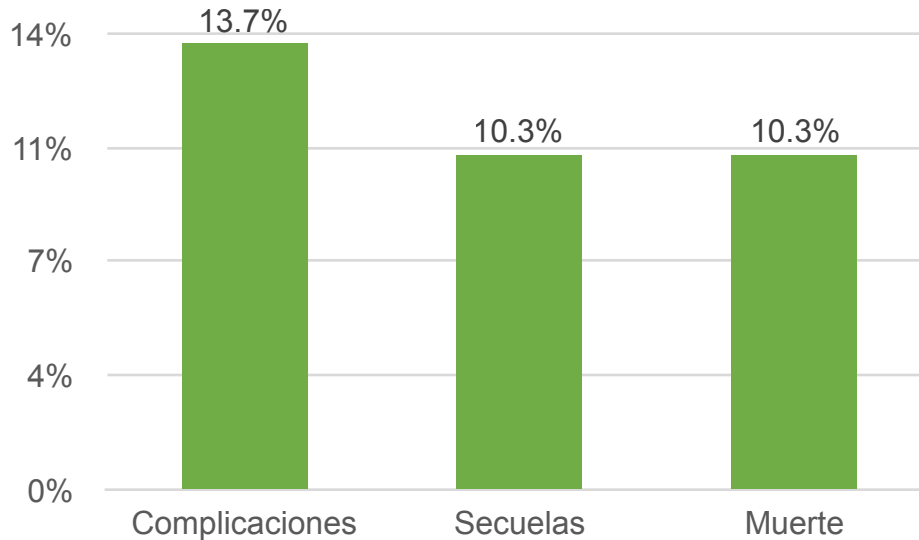


Figura 10. Evolución y desenlace de los pacientes.

De las complicaciones se encuentran perforación intestinal (colón sigmoides) asociada a uso de catéter de Tenckhoff; 2 pacientes con úlcera por presión, 1 en talón izquierdo remitiendo al mes de haberse egresado, 1 paciente con úlcera por presión en sacro y talón. Un cuarto paciente presentó neumonía nosocomial.

Las secuelas que se describen son: soplo cardiaco que posteriormente se resolvió con seguimiento por consulta externa de cardiología y dándose de alta del mismo servicio. Un paciente con exantema residual, persistiendo hasta 3 meses posterior a su egreso hospitalario, dándose de alta de la consulta externa de infectología pediátrica. 1 paciente con secuela neurológica caracterizado por hemiparesia derecha a su egreso.

3 pacientes con rickettsiosis confirmada por PCR (2) o IFI-IgG para *Rickettsia rickettsi* (1) fallecieron, un paciente falleció en menos de 24h, un segundo paciente a las 24h y el tercer paciente 10 días posterior a su ingreso (IFI-IgG positiva).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se caracterizaron los casos confirmados de ricketsiosis en pacientes pediátricos residentes del Municipio de Mexicali atendidos en el Hospital General de Mexicali. La edad promedio de los pacientes del presente estudio fue de 8 años con un rango de edad de 11 meses a 14 años. Es de destacar que en el brote identificado y publicado por Field y Seijo entre 2009 y 2010 en Mexicali, se encontró mayor incidencia en pacientes de 5 a 9 años, con rango de 1 a 19 años, haciendo notar que el estudio comentado registraba a pacientes de hasta 50 años de edad⁽³⁾; así mismo, los reportes en el estado de Sonora México denotan una edad pediátrica en rango de 5 a 8 años con sus derivaciones estándar.⁽⁷⁹⁾

En relación con el género, en el presente estudio la ricketsiosis afectó con mayor frecuencia a masculinos que a femeninos (62.2 vs 37.9%), mientras que, en el estudio de Field y Seijo realizado en población de Mexicali, la afectación por género fue opuesta, afectando con mayor frecuencia al género femenino que al masculino (42% vs 58%)⁽³⁾, en el estado de Sonora no se registró diferencia en el género de los pacientes pediátricos afectados.⁽⁷⁹⁾

Las zonas con mayor cantidad de casos fueron la cabecera municipal, la delegación González Ortega (ubicada en el sureste de Mexicali a 10 Km de la cabecera municipal) Guadalupe Victoria (Ubicada a 55 Km al sur de la cabecera municipal) y delegación Progreso (Ubicado al Oeste de Mexicali, en el Km. 14.2 de la Carretera Libre a Tecate-La Rumorosa). Estas delegaciones representaron en conjunto el 75.7% de los casos. Por lo tanto, la distribución geográfica es amplia, pero permite ubicar “spots” de alerta, en los que valdría la pena la búsqueda sistemática de más casos. A diferencia del inicio del reporte de la enfermedad en el año de 2009 a 2010, se registró la principal zona afectada a Los Santorales conteniendo el 50% de las defunciones dentro de la fecha comentada.⁽³⁾

Un grupo de expertos en rickettsiosis que fueron consultados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de Salud (OMS) para emitir recomendaciones para la lucha contra la rickettsiosis en América, en su informe final recomiendan: 1) Implementar y perfeccionar sistemas específicos de vigilancia epidemiológica de rickettsiosis que respeten las características epidemiológicas locales y, de acuerdo a estas, cuando corresponda den énfasis a: a. tifo endémico, b. fiebre maculosa, c. tifo murino. 2) Incluir al problema de las rickettsiosis en las agendas de prioridades de la salud pública y de investigaciones. 3) Caracterizar de las áreas de transmisión de las diferentes rickettsiosis. 4) Apoyar e incentivar estudios de evaluación de medidas de control con énfasis en vectores y en el manejo ambiental. 5) Diseminar el conocimiento de las rickettsiosis y su impacto en salud. ⁽⁶⁶⁾

Si bien, en el área de Mexicali se han estado haciendo esfuerzos en la última década para detectar y tratar efectivamente la rickettsiosis, medidas como el control de vectores y el manejo ambiental, así como mayor educación a la comunidad médica y a la población para que mediante el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y sus mecanismos de transmisión se mejore la detección y manejo oportunos.

Se ha demostrado que la rickettsiosis es difícil de diagnosticar, ya que cursa con un cuadro clínico inespecífico y originado en múltiples órganos y tejidos incluyendo fiebre, malestar general y cefalea, en especial si no se conoce la historia natural de la enfermedad; a partir del quinto día cuando aparecen eritema, exantema (que respeta rostro, palmas y plantas) y alteraciones neurológicas el diagnóstico puede ser más evidente. En el presente estudio el exantema estuvo presente en el 96.6% de los pacientes en comparación con el 79% reportado en la literatura. Mientras que las alteraciones neurológicas se encontraron en el 34.5% en comparación con el 48% reportado en la literatura.⁽⁷⁾

En los pacientes pediátricos estudiados, con frecuencia la rickettsiosis fue confundida con otros diagnósticos incluyendo faringoamigdalitis, infección de vías urinarias, alergia, varicela, conjuntivitis o incluso, un grupo de pacientes fueron clasificados con

diagnóstico desconocido, lo que confirma las dificultades en su diagnóstico, en especial entre los pacientes pediátricos, tal como lo han reportado grupos de expertos⁽⁶⁷⁾; comparando los resultados con el estado de Sonora⁽⁷⁹⁾ registró 3 principales diagnósticos: Infección de vías respiratorias (33%), fiebre exantemática inespecífica (12.5%) y síndrome febril (12.5%); la principal causa en Mexicali es similar a la de Sonora, descrita como faringoamigdalitis (27.6%) e Infección de vías respiratorias, respectivamente.

Además, dada la severidad del cuadro clínico, los pacientes desarrollan con frecuencia disfunción orgánica, como encontramos entre los pacientes del presente estudio, quienes presentaron disfunción renal, hematológica, neurológica, cardiovascular, hepática y respiratoria. En consecuencia, un alto porcentaje de pacientes requieren ingreso a cuidados intensivos pediátricos y requieren manejo invasivo, incluida la colocación de CVC, ventilación mecánica y diálisis. ^(68,69)

En comparación con el reporte de Field y Seijo (realizado en niños y adultos), la fiebre y el exantema tuvieron una frecuencia similar cercana al 100%, sin embargo, la cefalea fue menos frecuente en nuestro estudio (44.8%) y podría guardar relación con la menor capacidad de los pacientes pediátricos de indicar su presencia o de referirla por parte del familiar.⁽³⁾ También, náusea, vómito y dolor abdominal fueron menos frecuentes entre los pacientes pediátricos del presente estudio que en la serie de casos reportados por Field y Seijo. ⁽³⁾ Cabe señalar que el reporte que incluía 100% pacientes pediátricos del estado de Sonora⁽⁷⁹⁾, reporta 4 síntomas como predominantes que son fiebre, cefalea, exantema y mialgias, con mismo porcentaje en tercer lugar cefalea y mialgias. Por lo tanto, es valioso contar con el conocimiento del cuadro clínico característico de rickettsiosis en pediatría para un diagnóstico oportuno.

Entre las alteraciones bioquímicas características de la rickettsiosis se encuentran las hematológicas, incluidas trombocitopenia (que se asocia con importante morbimortalidad) y leucocitosis y/o leucopenia (entre el ingreso y las 72 horas), tal como se encontró en el presente estudio. Estas alteraciones son de origen multifactorial

incluidos mecanismos humorales, celulares y efectos adversos por fármacos que causan reducción en la producción o aumento de la destrucción plaquetaria.⁽⁷⁰⁾ En comparación directa al estado de Sonora⁽⁷⁹⁾ es similar la afección al ingreso incluyendo trombocitopenia menor a 100,000 e hiponatremia, el comportamiento de los leucocitos al ingreso en Sonora y en nuestro estudio es similar, predominando la cifra normal de leucocitos de 12,659/uL y 11,171/uL respectivamente, por lo que ante un reporte normal de leucocitos no descarta una enfermedad potencialmente grave.

Por otro lado, no existen pruebas rápidas para la detección de rickettsiosis y el diagnóstico confirmatorio se realiza mediante inmunofluorescencia *in situ*, inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) y/o mediante la identificación de material genético bacteriano por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La sensibilidad de estas pruebas dependen del momento en que se realizan, y están expuestos a falsos negativos por errores técnicos durante el procesamiento de las muestras. En los primeros días de infección es baja la sensibilidad, entre los 7 y 10 días aumenta, y a los 14 días puede alcanzar una sensibilidad de 90-100%, por lo que se consideraba en el pasado el estándar de oro de las pruebas serológicas y por ello se utilizó en el presente estudio. Sin embargo, dada la heterogenicidad en el momento de toma de la muestra, solamente se pudieron detectar 20.7% de los casos por IFI, que correspondieron a *Rickettsia rickettsii*.⁽⁷¹⁾

Otras pruebas se han diseñado para la confirmación de infección por rickettsias, en especial la PCR en tiempo real, que en el presente estudio permitió la identificación del 72.4% de los casos mediante una prueba genérica para la detección de *Rickettsia* spp. que si bien no permite identificar el subtipo específico, permitió la detección de un alto número de casos.

Finalmente, dada la dificultad para su detección y debido al daño multiorgánico que ocasiona, la rickettsiosis produce secuelas (17.2%), complicaciones (10.3%) y muerte (10%) de los pacientes pediátricos del Municipio de Mexicali. Conformando una mayor letalidad (10%) en comparación al estudio de brote de la enfermedad en Baja California

(2.5%) y menor a la reportada en Sonora (20.2%), la diferencia se puede basar en 2 situaciones: la publicación del brote incluía a pacientes adultos los cuales la severidad del cual a una edad mayor a 20 años es menor; y la menor letalidad en comparación a Sonora, como el estudio lo describe, es porque la mayoría de los pacientes fueron trasladados al hospital donde se realizó el estudio después de un tratamiento sin éxito en su hospital de origen; el Hospital General de Mexicali, durante el estudio realizado el 100% de los pacientes pertenecen al municipio propio del hospital, siendo que en ocasiones puede llegar a recibir pacientes de la ciudad de Tecate o de San Luis Río Colorado Sonora, lo que hace una estadística 100% local.

CONCLUSIONES

Entre pacientes pediátricos del Municipio de Mexicali, fue posible la detección de rickettsiosis principalmente mediante PCR en tiempo real, aunque solo se pudo identificar el subtipo específico en el 20% de los casos.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes (>50%) entre los pacientes fueron fiebre, exantema, malestar general y petequias. Otras menos frecuentes fueron cefalea, vómito, alteraciones neurológicas, dolor abdominal, odinofagia e ictericia.

Es posible que, esta heterogeneidad clínica y las manifestaciones inespecíficas presentes en los primeros días del cuadro infeccioso, sean responsables de una clasificación diagnóstica y tratamiento incorrecto, que dificulta el diagnóstico y contribuye a la hospitalización por la presencia de complicaciones en múltiples órganos y tejidos, incluidos disfunción renal, hematológica, neurológica, cardiovascular, hepática y respiratoria. Lo que genera el manejo oportuno en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, así como el requerimiento del uso de procedimientos invasivos de manejo, incluido el CVC, ventilación mecánica y diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Por lo anterior, es de fundamental importancia la educación médica continua y la divulgación entre la población de signos y síntomas de alarma, con la finalidad de lograr una detección y un manejo oportunos que reduzca el riesgo de hospitalización, complicaciones, secuelas y muerte; y en caso de presentarse las complicaciones, es de vital importancia dar tratamiento intensivo como lo presentado en este trabajo, que muestra disminución de la letalidad con respecto a lo reportado en la literatura de hasta un 63%.

Pero aún más, es vital la implementación sistemática de medidas de control de vectores y zoonosis incluyendo fumigación y promoción de limpieza de los hogares, así como el control de animales callejeros con garrapatas para evitar la transmisión de la infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al. "Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis – United States." *MMWR Recomm Rep* 65 (No. RR-2) (2016): 1-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6502a1>
2. Guía de Práctica Clínica: "Prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pediatría y adulta, en el primer y segundo nivel de atención." México: Secretaria de Salud; 21/Marzo/2013.
3. Field-Cortazares J. y Seijo J. "Rickettsiosis en Baja California." *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 28.2 (2011): 44-50.
4. Rodríguez-Lomelí et al. "Brote no controlado de Rickettsiosis en Mexicali B.C., México." *Revista Biomédica, Mesas redondas*. Suplemento 1. (2015) Pág. 29-31.
5. Rodríguez-Lomelí et al. "Ruta crítica para diagnóstico y manejo de Rickettsiosis." Conferencia de Rickettsia en Tijuana. <http://conferenciaderickettsiaentijuana.com/Ruta%20critica%20para%20diagnostico%20y%20manejo%20de%20rickettsiosis.pdf>
6. Eremeeva ME. *Rickettsia rickettsii* in Rhipicephalus Ticks, Mexicali, Mexico. *J. Med. Entomol.* 48(2): (2011) 418-421 DOI: 10.1603/ME10181.
7. Raoult, D. "Introducción a las rickettsiosis, las ehrlichiosis y las anaplasmosis. Sección E Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis." Capítulo 186. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, 7ª Edición*. ELSEVIER España. 2012. pp. 2498-2501.
8. Walker, D. "*Rickettsia rickettsii* y otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y otras fiebres maculosas)." Sección E Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Capítulo 188. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, 7ª Edición*. ELSEVIER España. 2012. pp. 2502-2508.
9. Raoult, D. "*Rickettsia prowazekii* (tifus epidémico o transmitido por piojos)." Sección E Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Capítulo 190. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, 7ª Edición*. ELSEVIER España. 2012. pp. 2522-2525.
10. Dumler, J.S. "*Rickettsia typhi* (tifus murino). Sección E Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis." Capítulo 191. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, 7ª Edición*. ELSEVIER España. 2012. pp. 2526-2528.
11. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española © 2016.
12. Ruíz, R. "Fiebre en pediatría." *Revista Mexicana de Pediatría* 2010; Vol. 77, Supl. 1; Julio-Agosto 2010. pp S3-S8.

13. Vorvick L. Medline Plus Información de salud para usted. Actualizado 1/31/2015. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003089.htm>
14. Lal K. Medline Plus Información de salud para usted. Actualizado 1/28/2016. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003120.htm>
15. Berger JR. "Estupor y Coma." *Neurología Clínica*. Barcelona: Elsevier España 2010. pp 41-62.
16. Dellinger, Phillip. "Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, 2012." *Critical Care Medicine. Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine*. Febrero de 2013. Volumen 41. Número 2. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
17. Odinofagia.org. 2015. <http://odinofagia.org/>
18. XVI Ayuntamiento de Mexicali Sesión de Cabildo. "Estatuto territorial de las demarcaciones administrativas interiores del municipio de Mexicali, Baja California." 26 de octubre 2001. pp1-24.
19. Álvarez-Hernández G. "Clinical Profile and Predictors of Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in Children from Sonora." México. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volume 34, Number 2. February 2015. Pp 126-128.
20. Woods C. "Rocky Mountain Spotted Fever in Children." *Pediatric Clinics of North America*. Vol 60 (2013), pp 455-470.
21. Todd S. "No visible Dental Staining in Children Treated with Doxycycline for Suspected Rocky Mountain Spotted Fever." *The Journal of Pediatrics*. Vol. 166, No. 5. May 2015. pp 1246-1251.
22. Hidalgo M. "Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico." *Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud*. Vol. 33 (Supl.1): Marzo 2013. pp 161-178.
23. De Lara-Huerta J. Y Cárdenas R. "Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría Revisión clínica de una serie de 115 casos." *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. Vol. XXII. Núm. 85. Julio-septiembre 2008. pp 4-9.
24. Davis P. "An Evidence-Based Approach To The Diagnosis And Treatment Of Rocky Mountain Spotted Fever In The Emergency Department." *Emergency Medicine Practice*. Volume 9, Number 4. April 2007. pp 1-18.

25. Dahlgren S. "Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999-2007." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* Vol. 86. No 4. Abril 2012. pp 713-719.
26. Folkema A. "Trends in Clinical Diagnoses of Rocky Mountain Spotted Fever among American Indians, 2001-2008." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* Vol. 86. No 1. Abril 2012. pp 152-159.
27. Martínez-Medina MA. "Fiebre manchada de las montañas rocosas. Informe de dos casos." *Gaceta Médica de México.* Vol. 141. No. 4. 2005.
28. Gómez-Rivera N. "Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños. Informe de 18 casos." *Revista Mexicana de Pediatría.* Vol. 76. Núm. 6. Noviembre-Diciembre 2009. pp 245-250.
29. Gómez-Rivera N. "Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: experiencia hospitalaria." *Revista Mexicana de Pediatría.* Vol. 80. Núm. 6. Noviembre-Diciembre 2013. pp 227-231.
30. Zavala-Castro JE. "An Increase in Human Cases of Spotted Fever Rickettsiosis in Yucatan, México, Involving Children." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* Vol. 79. No 6. 2008. pp 907-910.
31. Argüello AP. "Case Report: A Fatal Urban Case of Rocky Mountain Spotted Fever Presenting an Eschar in San José, Costa Rica." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* Vol. 87. No 2. April 2012. pp 345-348.
32. Mosites E. "Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Rocky Mountain Spotted Fever among Healthcare Providers, Tennessee, 2009." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* Vol. 88. No 1. September 2012. pp 162-166.
33. Nesbit RM. "Myocarditis, Pericarditis, and Cardiac Tamponade Associated With Rocky Mountain Spotted Fever." *Journal of The American College of Cardiology.* Vol. 57, No. 24. 2011.
34. Clarck TR. "Complementation of *Rickettsia rickettsii* RelA/SpoT Restores a Nonlytic Plaque Phenotype." *Infection and Immunity, American Society for Microbiology.* Vol. 79, No. 4. Apr. 2011, p. 1631-1637.
35. Clarck TR. "Transformation Frequency of a mariner-Based Transposon in *Rickettsia rickettsii*." *Journal of Bacteriology, American Society for Microbiology.* Vol. 193, No. 18. Sept. 2011. p. 4993-4995.
36. Da Silva-Costa et al.: "Distribution of *Rickettsia rickettsii* in ovary cells of *Rhipicephalus sanguineus*" (Latreille 1806) (Acari: Ixodidae)." *Parasites & Vectors* 2011 4:222.

37. Gerarden KP. "Solution structure of the cold-shock-like protein from *Rickettsia rickettsii*." *Acta Crystallographica Section F, Structural Biology and Crystallization Communications*. F68, 2012. p. 1284-1288.
38. Rydkina E. "Rickettsia rickettsii Infection of Human Macrovascular and Microvascular Endothelial Cells Reveals Activation of Both Common and Cell Type-Specific Host Response Mechanisms." *Infection and Immunity, American Society for Microbiology*. Vol. 78. No. 6. June. 2010. p. 2599-2606.
39. Trout R. "Rickettsiae in Gulf Coast Ticks, Arkansas, USA." *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 16, No. 5, May 2010. p. 830-831.
40. Trigo JN. "Urbanization of Brazilian spotted fever in a municipality of the southeastern region: epidemiology and spatial distribution." *REV BRAS EPIDEMIOL*. Apr-Jun 2015; 18(2): 299-312.
41. Atkinson SF. "Modelling spatial concordance between Rocky Mountain spotted fever disease incidence and habitat probability of its vector *Dermacentor variabilis* (American dog tick)." *Geospatial Health* 7(1), 2012, pp. 91-100.
42. Romer Y. "Rickettsia parkeri Rickettsiosis, Argentina." *Emergency Infectious Disease*. Vol. 17, No. 7, July 2011. p. 1169-1173.
43. Mays RM. "Rocky Mountain Spotted Fever in a patient treated with anti-TNF-alpha inhibitors." *Dermatology Online Journal, University of California*. 19 (3): 7.
44. Ren V. "Why sulfonamides are contraindicated in Rocky Mountain spotted fever." *Dermatology Online Journal, University of California*. Vol 20, No. 2. Febrero 2014.
45. Imigo FG. "Accesos venosos centrales." Artículo de actualización. *Cuad. Cir.* 2011; 25: 52-58.
46. Jarillo AQ. "Inicio de la ventilación mecánica invasiva convencional." Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Guías Clínicas*. <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/GInicioVMC.pdf>
47. Macía M. y Coronel F. "Diálisis peritoneal: definición, membrana, transporte peritoneal, catéteres, conexiones y soluciones de diálisis." *Nefrología al Día*. Fecha actualización: 08/06/2016. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-dialisis-peritoneal-definicion-membrana-transporte-peritoneal-cateteres-conexiones-soluciones-dialisis-50>
48. Lorenzo V. Hemodiálisis: "Principios básicos: definiciones y conceptos." *Nefrología al Día*. 2010. doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2818. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-principios-fisicos-definiciones-conceptos-31>

49. Diccionario de Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=463706>
50. Enciclopedia Salud. Definiciones. <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/secuela>
51. Ross MH. "Sangre" Histología Texto y Atlas Color. Capitulo 9. *Editorial Médica Panamericana*. 1997. México. pp. 186 – 198.
52. Fernández-Álvarez C. y González-Ordóñez A. "Hemostasia: De la teoría a la práctica." *Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas*.
53. Murray R. "Aspartate aminotransferase." Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1984; 1112-1116.
54. Bella FJ., Arenas J. Carreras J., Durbán R., Galán A. Y Moreno R. "Metódo recomendado para la determinación en rutina de la concentración catalítica de la alanina aminotransferasa en suero sanguíneo humano." Sociedad Española de Química Clínica, Comité Científico, Comisión de Enzimas. *Química Clínica* 1987; 6: 241-244.
55. Clínica Universidad de Navarra. 2015. "Enfermedades y tratamientos. Pruebas diagnósticas."
<http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/bilirrubina>
56. Albalate MR. "Alteraciones del sodio y agua." Nefrología digital. *Sociedad Española de Nefrología*. 2016. Actualización: 09/04/16. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-alteraciones-del-sodio-del-agua-19>
57. Focus Diagnostics. "Rickettsia IFA IgG." 19 abril 2011. *Cypress California*. <https://www.focusdx.com/pdfs/pi/US/IF0100G.pdf>
58. "LINEAMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA RICKETTSIOSIS POR LABORATORIO". VERSIÓN NO. 01. INDRE, 2015.
59. IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). Actualización 11 abril 2014. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d052.htm>
60. Monografía propiedad editorial de Vidal Vademecum. Vademecum.es. Monografías Principio Activo: 01/01/2015. <http://www.vademecum.es/principios-activos-ciprofloxacino-j01ma02>
61. Monografía propiedad editorial de Vidal Vademecum. Vademecum.es. Monografías Principio Activo: 26/01/2016. <http://www.vademecum.es/principios-activos-metilprednisolona-h02ab04>

62. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES 10.^a REVISIÓN, MODIFICACIÓN CLÍNICA. EDICIÓN ESPAÑOLA. © Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. eCIE10ES. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. 1^a Edición-Enero 2016.
63. “Prevención y Control de las Rickettsiosis.” Programa de Acción Específico. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. Secretaría de Salud. Primera edición, xxx 2014.
64. Sánchez-Zambrano, E. 2015. “Decretan alerta nacional por rickettsia; incluye Baja California.” La Jornada Baja California. 10 de mayo. Fecha de acceso: 01 septiembre 2016. <http://jornadabc.mx/tijuana/10-05-2015/decretan-alerta-nacional-por-rickettsia-incluye-baja-california>
65. Sistema de Información Legislativa de la Secretaría de Gobernación. “CON PUNTO DE ACUERDO, SOBRE EL BROTE EPIDEMIOLÓGICO DE RICKETTSIOSIS EN MEXICALI, BAJA CALIFORNIA, A CARGO DEL DIPUTADO JOSÉ ALFREDO FERREIRO VELAZCO, DEL GRUPO PARLAMENTARIO DEL PES”. Palacio Legislativo de San Lázaro, 10 de septiembre de 2015. Acceso 01 septiembre 2016. http://sil.gobernacion.gob.mx/Archivos/Documentos/2015/09/asun_3265612_20150910_1441900854.pdf
66. Consulta OPS/OMS de expertos sobre rickettsiosis en las Américas. Informe Final. Minas Gerais, Brasil. 2004.
67. Rathi N., Kulkarni A. y Yewale V. IAP “Guidelines on Rickettsial Diseases in Children.” *Indian Pediatrics*. 2017; 54: 223-229.
68. Kodama K., Senba T., Yamauchi H., Chikahira Y. y Fujita H. “Japanese spotted fever associated with multiorgan failure.” *J Infect Chemother*. 2001; 7(4):247-50.
69. Mansueto P., Seidita A., Bongioví A., Catalano T., Pirrone G., Cusimano C., D’Alcamo A. y Carroccio A. “Multiple Organ Failure as Onset of Mediterranean Spotted Fever: A Review Based on a Case.” *Ital J Medicine*. 2016; 10(3): 1-7.
70. Pantanowitz L. “Mechanisms of Thrombocytopenia in Tick-Borne Diseases.” *The Internet Journal of Infectious Diseases*. 2002; 2(2): 1-6.
71. Brouqui P., Bacellar F., Baranton G., et al. “Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe.” *Clin Microbiol Infect Dis* 2004;10:1108-32.
72. Eremeeva ME., Dasch GA. y Silverman DJ. “Evaluation of a PCR assay for quantitation of *Rickettsia rickettsii* and closely related spotted fever group rickettsiae.” *J Clin Microbiol*. 2003; 41(12):5466-72.

73. Stenos J., Graves SR. y Unsworth NB. "A highly sensitive and specific real-time PCR assay for the detection of spotted fever and typhus group Rickettsiae." *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73(6):1083-5.
74. Choi YJ., Lee SH., Park KH., Koh YS., Lee KH., Baik HS., Choi MS., Kim IS. y Jang WJ. "Evaluation of PCR-based assay for diagnosis of spotted fever group rickettsiosis in human serum samples." *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12(6):759-63.
75. Znazen A., Sellami H., Elleuch E., et al. "Comparison of two quantitative real time PCR assays for Rickettsia detection in patients from Tunisia." *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(2):e0003487.
76. Rojas EB. "Las garrapatas II parte." InfoMERIAL, La fuerza de la Innovación. *Información Técnica para el Médico Veterinario.* AC3/2001. www.merial.com
77. CONSEJO EUROPEO PARA EL CONTROL DE LAS PARASITOSIS DE LOS ANIMALES DE COMPAÑIA. "Ectoparásitos, Control de insectos y garrapatas que paralizan a perros y gatos". Guía ESCCAP No 3. Publicada en diciembre de 2006. Revisión y actualizada en diciembre de 2009. Adaptada al castellano en septiembre de 2010.
78. Santibañez S. "Rendimiento de diferencias métodos de PCR en el diagnóstico molecular de las Rickettsiosis humanas transmitidas por garrapatas (tesis doctoral)." Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2014, p197.
79. Alvarez-Hernandez, G., Murillo-Benitez, C., Del Carmen Candia-Plata, M., & Moro, M. (2015). Clinical profile and predictors of fatal rocky mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 125-130. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000496>.
80. The Harriet Lane Handbook: a manual for pediatric house officers / the Harriet Lane Service, Children's Medical and Surgical Center of the Johns Hopkins Hospital. - 19th ed. / editors, Megan M. Tschudy, Kristin M. Arcara. Chapter 14, Table 14-6. p.333.
81. Álvarez Hernández, G. Contreras Soto, J. Letalidad por fiebre manchada por Rickettsia rickettsii en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012. *Salud Pública de México.* Vol. 55. No. 2. 2013.