

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



**“CARACTERIZACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI DURANTE EL PERIODO 2016-2018”**

TRABAJO TERMINAL

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

SERGIO VELÁSQUEZ GAMBOA

Mexicali, Baja California

Marzo de 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

19 de Septiembre del 2023

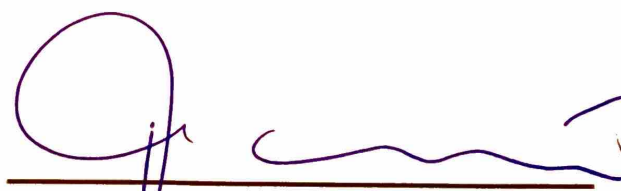
Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "CARACTERIZACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI DURANTE EL PERIODO 2016-2018" que para obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría, presenta el C. Sergio Velásquez Gamboa, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto aprobarlo por unanimidad.


Dra. Carmen Gorety Soria Rodríguez

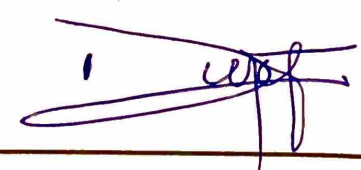
Presidente


Dra. Angélica María Aguilar Cenicerós

Secretario


Dr. Francisco José Arturo Calderón Mendieta

Sinodal


Dr. Daniel Filiberto Martín Tamayo

Sinodal


Dr. David Rafael Cañez Martínez

Sinodal

AGRADECIMIENTOS.-

Agradezco a la Dra. Carmen Soria por tanta enseñanza, paciencia y apoyo que me brindó durante la realización de este trabajo.

ABREVIATURAS.-

FMMR.- Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas.

R. rickettsii.- bacteria de la familia Rickettsiaceae.

NK.- Natural killer

IFI.- inmunofluorescencia indirecta

EIA.- ensayo inmuno-enzimático

PCR.- Reacción en cadena de la Polimerasa

CONTENIDO.-

Agradecimientos	3
Abreviaturas	4
Contenido	5
Índice de Tablas	6
Índice de Figuras	7
Resumen	8
1. Introducción	9
2. Marco Teórico	10
3. Antecedentes	18
4. Planteamiento del Problema	21
5. Justificación	23
6. Objetivos	24
6.1. Objetivo general	24
6.2. Objetivos específicos	24
7. Materiales y Métodos	25
7.1. Diseño del estudio	25
7.2. Descripción de la población	25
7.3. Criterios de selección	25
7.3.1. Criterios de inclusión	25
7.3.2. Criterios de exclusión	25
7.3.3. Criterios de eliminación	25
7.4. Variables de Resultado	26
7.4.1. Variables dependientes	26
7.4.2. Variables independientes	26
7.4.3. Variable de medición	26
7.5. Análisis estadístico	27
7.6. Aspectos éticos	27
8. Resultados	28
9. Discusión	38
10. Conclusiones	39
11. Bibliografía	40

ÍNDICE DE TABLAS.-

Tabla 1	Página 29
Tabla 2	Página 35
Tabla 3	Página 36
Tabla 4	Página 36
Tabla 5	Página 36
Tabla 6	Página 37

ÍNDICE DE FIGURAS.-

Figuras

Figura 1

Página 31

Figura 2

Página 32

Figura 3

Página 33

Figura 4

Página 33

Figura 5

Página 34

RESUMEN.-

Caracterización de la evolución clínica de pacientes pediátricos con diagnóstico de Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas atendidos en el Hospital General de Mexicali durante el periodo 2016-2018

Velásquez-Gamboa Sergio, Soria-Rodríguez Carmen Gorety, Aguilar-Ceniceros Angélica María, Rodríguez-Lomelí Moisés, De los Ríos-Mora Alberto, Cañez-Martínez David Rafael

Introducción: la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es la más frecuente y severa de las Rickettsiosis reportada en México. La localidad de Mexicali en Baja California, es una de las regiones más afectadas por esta zoonosis, es un problema de salud pública que tiene alta letalidad en población pediátrica.

Objetivo: identificar y describir las características de la evolución clínica, epidemiológica y de laboratorio de pacientes diagnosticados con FMMR tratados en el servicio de Pediatría del Hospital General de Mexicali durante el periodo de tiempo de enero del 2016 a diciembre del 2018.

Material y métodos: se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo realizado con registro de expediente electrónico de pacientes que recibieron el diagnóstico de fiebre maculosa en el periodo de tiempo del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018.

Aspectos éticos: de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, se trata de una investigación sin riesgo debido a que solo es descripción.

Resultados: se ingresaron un total de 32 pacientes con diagnóstico de probable rickettsiosis o fiebre maculosa. El índice de mortalidad registrado en este estudio fue de 3.2%. Los síntomas más frecuentes que se reportaron en este estudio fueron fiebre (100%), mal estado general (100%) y cefalea (96%). El signo clínico más frecuente fue el Rash o exantema el cual apareció en el 100% de la población al igual que la fiebre. Otros signos relativamente frecuentes fueron Taquicardia (51.6%) e Hipotensión (41.9%).

Conclusiones: se considera que, en la localidad, se debe de mejorar la capacidad diagnóstica de la enfermedad y la vigilancia epidemiológica con medidas claras como el fortalecimiento de la capacitación del personal de salud, control poblacional del vector y una adecuada educación sobre la tenencia de mascotas.

Palabras clave: fiebre maculosa, rickettsiosis, características clínico-epidemiológicas, FMMR: fiebre manchada de las montañas rocosas.

INTRODUCCIÓN.-

La Rickettsiosis o fiebre manchada es una entidad considerada como infrecuente y rara a nivel mundial, aunque no para las zonas endémicas como la ciudad de Mexicali, donde se sabe que la fiebre manchada es una enfermedad transmitida por vector que ha ido presentándose con mayor frecuencia.

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es la Rickettsiosis más grave y frecuente en este país.¹ Existen registros en México desde la década de los 40, pero por razones inciertas no se cuenta con estudios de relevancia clínica hasta los principios del 2000 cuando en varios estados del país remergió esta enfermedad. Anualmente se describe que la incidencia va desde 4.0 y 12.6/100,000 habitantes en estados como Sonora, Coahuila y Baja California.²

La Rickettsiosis es una enfermedad considerada como emergencia epidemiológica y amerita notificación inmediata obligatoria al SNVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica). Durante 2007 y 2014 se registraron 3978 casos de la enfermedad y se obtuvo una mortalidad de 2.9%, aunque reportes de investigación en población pediátrica han registrado tasas de mortalidad mayores, que van desde 20% y 30%.²

Durante el período de 2008-2010 se presentó con una mortalidad significativa un brote de Rickettsiosis en el estado de Baja California, ya que al inicio no se sospechó el diagnóstico de FMMR y sí en otros padecimientos de diversa índole, existió una elevada morbi-mortalidad de un padecimiento 100% prevenible.³

La localidad de Mexicali en Baja California, es una de las regiones más afectadas por esta zoonosis lo cual se atribuye a la alta población canina, regiones en condiciones precarias, hacinamiento, bajo nivel socio-cultural. Posterior al primer brote registrado en el periodo 2008-2010, la enfermedad continuó presente en la localidad, por lo que se considera de relevancia indagar datos actuales sobre el diagnóstico y evolución clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con FMMR en un período de tiempo más actual.

Este estudio pretende caracterizar pacientes pediátricos confirmados con Rickettsiosis en el servicio de Pediatría del Hospital General de Mexicali durante el período 2016-2018 ya que aún se trata de un problema de salud pública de alta letalidad.

En nuestro medio, es un problema de salud pública que tiene alta letalidad por lo cual es necesario caracterizar la evolución clínica, epidemiológica y de laboratorio de los pacientes que ingresan al servicio de Pediatría del Hospital General de Mexicali con diagnóstico de FMMR.

MARCO TEÓRICO.-

Según estudios de Hidalgo et. al, la FMMR es el padecimiento más serio del grupo de las fiebres manchadas provocadas por bacterias de la familia Rickettsiaceae⁴. *R. rickettsii* es la especie más patógena con tasas de letalidad documentadas entre 23 - 85 % en la era pre-antibiótica y posterior al descubrimiento de antimicrobiano dirigido, esta tasa disminuyó hasta el 5 %.

Se ha descrito que la FMMR es difícil de diagnosticar durante los primeros días, ya que presenta sintomatología muy inespecífica, también se debe a la falta de especificidad de los estudios de laboratorio que existen actualmente.⁵

Las rickettsia es responsable de muchas enfermedades infecciosas y puede ser transmitida por medio de mordedura, picadura, rasguños e inclusive alimentos contaminados llegando a provocar el tifus clásico tras la picadura de piojo, tifus murino por la picadura de pulgas y la fiebre de la las montañas rocosas por picadura de garrapatas del género *Rhipicephalus sanguineus*.

Algunos de los transmisores de la enfermedad se encuentran las garrapatas, piojos, pulgas, ácaros y arácnidos los cuales pueden utilizar a huéspedes primarios como los gatos, perros, ratas e incluso cierto género de ardillas para entrar en contacto con el hombre.⁶

Las garrapatas son artrópodos hematófagos que se hospedan y parasitan a diferentes animales mamíferos (incluyendo el hombre), aves y reptiles. Aunado a esta capacidad, también actúan como huéspedes intermediarios en diferentes procesos microbianos de gran importancia en salud pública.⁷

Además de la enfermedad sistémica que provoca la FMMR, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad en el punto de la picadura, así como reacciones sistémicas de tipo anafiláctico parálisis neurotóxica mediante la inoculación de toxinas. Todo esto, provocado por un traumatismo local a nivel de piel y tejido celular subcutáneo, favorece una posterior sobreinfección piógena en el sitio de la picadura o mordedura.⁷

Es necesario saber que el ciclo vital de las garrapatas (vector trasmisor principal) depende de la especie y condiciones ambientales, puede durar entre 1 y 3 años, pasan por tres fases: larva, ninfa y adulto. El hombre puede ser atacado en cualquiera de estas fases y sufrir alguna de las enfermedades que son capaces de transmitir.⁷

Para que se produzca una determinada afección transmitida por picadura de garrapatas en una determinada zona, al menos deben concurrir tres factores:

1. Debe existir la especie de garrapata competente para la transmisión de la enfermedad en ese medio (especificidad de vector).
2. La garrapata debe estar infectada por el agente causal, para lo cual es necesario la presencia del reservorio de la enfermedad (pequeños roedores, aves o el reservorio puede ser la propia garrapata).
3. Como en el resto de las enfermedades infecciosas, la víctima (paciente) debe ser susceptible al agente causal (o neurotoxina).

La familia Rickettsiae se describe como un grupo de bacterias gramnegativas de tamaño pequeño, son pleomórficas y tienen la característica de que se comportan como patógenos intracelulares obligados, es decir, no pueden vivir fuera de un vector o reservorio durante largos periodos de tiempo. Durante los últimos años, se han descubierto un amplio número de especies dentro del mismo género, lo que ha permitido desarrollar técnicas de análisis de ácidos nucleicos las cuales apoyan al diagnóstico.⁸

Las bacterias de la familia Rickettsiae tienen una pared celular con péptidoglucano y lipopolisacárido, difíciles de identificar en la tinción Gram. En su membrana externa, contiene las proteínas transportadoras que les permiten el paso al interior celular. Su genoma se encuentra altamente conservado y es de los más pequeños entre las diferentes especies.

La bacteria se une a la célula endotelial gracias a un receptor celular específico llamado prot ku70, el cual, a través de su fosfolipasa D y hemolisina C produce cambios de conformación en la membrana y facilita la fagocitosis de la bacteria.

Una vez afectado el citosol, se inicia la multiplicación celular y posteriormente se presenta un mecanismo de expulsión activo el cual produce la inoculación directa en células vecinas de la célula contagiada. También se ha descrito que se inhibe la apoptosis de las células infectadas y favorecen la producción de algunas proteínas celulares. Mientras que todo esto ocurre, clínicamente aparecen focos de vasculitis y un estado pro-coagulante endovascular.

Existen diferentes mecanismos que regulan la infección: los anticuerpos dirigidos contra las proteínas transportadoras de membrana (los cuales no tienen papel significativo clínicamente), y

las células Natural Killer (NK) que inhiben la proliferación de las rickettsias y activan su eliminación intracelular mediante la síntesis de INF- γ , la inmunidad celular y las células CD8+ necesarias para la eliminación de la infección mediante fagocitosis de células infectadas.

En el ciclo de la Rickettsia, el ser humano forma toma un papel como hospedero portador incidental y puede transmitir la enfermedad por medio de la saliva y heces, aunque también puede existir posibilidad de entrada por medio de mucosas.⁹

Una vez dentro del hospedero, la infección se disemina principalmente por medio del sistema linfático y secundariamente por medio de la vía hematógena. Las célula endotelial principalmente es la célula blanco de las Rickettsias, seguido de los macrófagos.¹⁰

Se ha demostrado que las Rickettsias tienen moléculas (quinasas dependientes de DNA) conocidas como Ku70 que utilizan las proteínas de membrana externa como ligandos para su penetración al citoesqueleto. Las proteínas de membrana externa que hasta la fecha se conocen son OmpA, OmpB, péptido B, Adr1 o Adr2.

Dentro del citoesqueleto, se produce un re-arreglo genómico que resulta en la entrada de la bacteria por mediode un fagosoma, posteriormente se inicia su multiplicación por medio de fisión binaria y lisa la membrana fagosomal para escapar al citoplasma sobreviviendo de manera intracelular. En la célula infectada, inicia una liberación de factores de secreción IV, los cuales desencadenan síntesis y secreción de nutrientes.¹⁰

La célula endotelial infectada produce muchos diferentes tipos de citocinas (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-11, IL-14, IL-15, TGF- β , GM-CSF, M-CSF, PDGF, TNF- α , ICAM-1, prostaglandinas, IL-8, MCP-1, entre otras). Se conoce que existen 2 citocinas con capacidad bactericida contra las Rickettsias, el INF- γ y el TNF- α , estas actúan estimulando la producción de óxido nítrico.¹¹

Posterior a la amplia secreción de citoquinas y factores inflamatorios, inicia la respuesta inmune tipo Th1 (característica de micro-organismos intracelulares) y se produce un aumento en la síntesis de INF- γ y el TNF- α por parte de los linfocitos T CD 8+ y la células NK. Estas células producirán la respuesta citotóxica que estimula la apoptosis de la célula infectada.

La lesión endotelial secundaria a la invasión de la célula endotelial se traduce en fuga capilar por aumento de la permeabilidad vascular, lo que causa edema a nivel del tejido afectado, produciendo hipovolemia, hipotensión y en ocasiones hasta estado de choque.

El edema producido por el aumento de la permeabilidad vascular puede causar grandes estragos en la vida del paciente, más cuando se presenta a nivel pulmonar y cerebral. Se asocia también a afección del drenaje linfático, lo cual empeora el edema y por consiguiente, baja la perfusión sanguínea, pudiendo afectar daños a órgano blanco como los riñones o provocar isquemia a nivel de extremidades inferiores por pérdida de la irrigación y posteriormente propiciar una falla multi-orgánica.¹¹

Una característica importante de esta bacteria es que tiene un período de incubación en humanos de 10 a 14 días, posteriormente aparecen las manifestaciones clínicas las cuales en la fase aguda, se pueden presentar como fiebre alta ($>38^{\circ}\text{C}$), cefalea intensa, lesiones dérmicas de tipo petequiral, equimóticas, hemorrágicas a nivel de tronco, extremidades y palma de las manos. Usualmente aparecen después de los primeros 5 a 7 días de la enfermedad.

El diagnóstico temprano de la FMMR es un reto clínico debido a que la enfermedad se traduce como un conjunto inespecífico de signos y síntomas, para lo cual se debe de tener una sospecha empírica ya que son comunes en una amplia diversidad de padecimientos infecciosos.

En cuanto a la clínica, la tríada compuesta por fiebre, cefalea y malestar general, es el conjunto de signos y síntomas más frecuente de la FMMR, puede estar acompañado o no de exantema característico, el cual no se encuentra presente en un alto número de casos. La exploración física tampoco proporciona datos clínicos certeros, a excepción del exantema característico el cual también puede ser variable. Este espectro clínico es poco orientador si no es vinculado a diferentes datos epidemiológicos como el antecedente de haber tenido contacto con garrapatas o animales domésticos potencialmente infectados.¹²

Las manifestaciones clínicas de la Rickettsiosis puede ser variable, desde un cuadro leve e inespecífico hasta un cuadro grave e incluso fatal. Posterior al período de incubación, que oscila entre 2 a 14 días posteriores a la mordedura de la garrapata infectada, con una mediana de 7 días, inicia un conjunto de síntomas poco específicos de amplio espectro como fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, dolor abdominal, vómito y diarrea.¹²

Aunado al cuadro clínico, es necesario realizar una búsqueda intencionada de rastros o vestigios de la mordedura de la garrapata al contar con la sospecha diagnóstica, estos datos son difíciles de identificar y es de vital importancia bajo la sospecha empírica.

En general, se pueden identificar 2 fases clínicas diferentes: una etapa temprana (primeros 5 días) y una etapa tardía (mayor o igual al 5to día). Se ha demostrado que el inicio del tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad tiene un mejor pronóstico en cuanto a la evolución clínica e idealmente debe de iniciarse antes del 5to día.

La etapa o fase temprana, es caracterizada por síntomas poco específicos que dificultan el diagnóstico. Inicialmente los pacientes pueden presentar fiebre de inicio súbito, suele acompañarse de bradicardia relativa y escalofríos; así mismo, es común que ocurra cefalea intensa, sin ubicación en particular.¹²

Puede o no haber artralgias y mialgias, las cuales tiene predominio dorsal, en pantorillas y cuello (lo cual debe diferenciarse con rigidez de cuello). En cuanto al abdomen, los pacientes pueden presentar dolor abdominal localizado en parte superior o cuadrante superior derecho que fácilmente puede confundirse con un cuadro de colecistitis o apendicitis aguda, lo cual podría generar una incorrecta intervención quirúrgica.

Clásicamente la enfermedad progresa y posterior a 48-72 horas de evolución, se puede presentar edema el cual se cataloga como doloroso, localizado en manos y pies inicialmente y se ha considerado como un signo clave ya que solo ocurre en solo 2 patologías: síndrome de choque tóxico en adultos y la Enfermedad de Kawasaki en niños.

También se ha descrito la presencia de sintomatología gastro-intestinal como náusea, vómito y diarrea. Es posible encontrar otras manifestaciones secundarias al daño vascular como hiperemia conjuntival, edema peri-orbitario bilateral, edema conjuntival y fotofobia.¹²

Un signo clínico característico y muy importante es el exantema que presenta la FMMR, pues muestra una gran variación de presentación. Algunos estudios han descrito que puede aparecer en un amplio rango, afectando desde un 18 a un 100% de pacientes y en caso de presentarse, aparece alrededor de los días 3 y 5 de la enfermedad.

El exantema tiene sus propias características morfológicas en donde se describe que la lesión inicia apareciendo de una manera sutil, con un tamaño pequeño (1-5 mm de diámetro). Es un exantema evanescente (desaparece a la digito-presión), máculo-papular, generalizado, de difícil identificación, especialmente en individuos de piel oscura. Tras 48 horas posterior a su aparición, se puede localizar en muñecas, tobillos y puede tornarse petequiral o de aspecto purpúrico.

Es característico que el exantema de esta patología se encuentre en palmas de manos y plantas de pies, aunque puede afectar también tronco y cara. Una vez identificado el exantema, puede ser una señal de deterioro clínico incipiente o un incremento en la severidad de la enfermedad, ya que se traduce en lesión endotelial periférica.

Las manifestaciones tardías de la FMMR reflejan daño vascular en etapas avanzadas. En esta fase, la tríada clásica de fiebre, cefalea y exantema ocurre en el 60 a 70% de los pacientes. En casos muy graves, el exantema puede evolucionar a necrosis y gangrena en las partes distales de las extremidades, mientras en otras regiones se forman grandes placas equimóticas.²

Las complicaciones más severas de la Rickettsiosis es la falla renal aguda, que incrementa considerablemente la morbilidad y mortalidad de los pacientes. En los pacientes con falla renal, se presenta como consecuencia de múltiples factores una necrosis tubular aguda inducida por hipotensión, trombosis intravascular y la inflamación intersticial vascular causada por la infección directa de las células endoteliales renales.

En la fase tardía, aparecen complicaciones frecuentemente a nivel de sistema nervioso, dentro de las cuales se reportan crisis convulsivas, amaurosis transitoria, pérdida del estado de alerta y pueden confundirse con cuadros de meningitis. También se pueden presentar manifestaciones oculares aun más graves que la conjuntivitis como hemorragias en vitrea en retina y papiledema, secundarias a fuga capilar local.¹²

Debido a que se trata de una enfermedad sistémica, se han registrado complicaciones graves como insuficiencia cardíaca, falla ventilatoria, hipoxemia, enfermedad isquémica, infarto, miocarditis, inestabilidad hemodinámica secundaria a hipovolemia y choque. Entre otras complicaciones se han registrado falla hepática, hemorragia en sitios múltiples y falla orgánica múltiple. En necropsias, se ha encontrado también la presencia de miocarditis, encefalitis, neumonitis intersticial y linfadenitis generalizada, lo cual evidencia la vasculitis sistémica.

La letalidad asciende durante la fase tardía. Se ha descrito en estudios latino-americanos que durante esta fase, las muertes oscilan entre 20 y 40%, aunque en algunos estudios se ha reportado que a nivel mundial la muerte puede alcanzar hasta el 95%. Se ha identificado también que el grupo de edad con mayor riesgo de morbi-mortalidad son los menores a 10 años de edad.

Se considera sumamente importante recalcar que los resultados fatales de la FMMR pueden evitarse si se sospecha tempranamente el diagnóstico y se inicia tratamiento específico con Doxiciclina, incluso a niños pequeños y embarazadas, dentro de los primeros 5 días de comenzado el cuadro.

Los síntomas de gravedad se catalogan como hipotensión, insuficiencia respiratoria, choque, insuficiencia renal, derrame pericárdico, derrame pleural, manifestaciones hemorrágicas (necrosis de falanges ditalas, orfejos o del pabellón auricular, compromiso neurológico (convulsiones, disminución del estado de alerta, parestesias, rigidez de extremidades y debilidad muscular. Estos síntomas se presentan en aproximadamente 25% de los pacientes con FMMR y en un porcentaje menor, los casos terminan en un desenlace fatal, producido por insuficiencia respiratoria o falla orgánica múltiple.

En cuanto al diagnóstico de la Rickettsiosis, se trata de un reto clínico para el cual se cuenta con diferentes pruebas inmuológicas tanto directas como indirectas para la identificación de infección por este género bacteriano.¹³

Entre las pruebas directas, se debe mencionar la prueba de inmuno-histoquímica (IHQ), la cual consiste en su detección mediante biopsia de piel en la zona lesionada o con brote. En segundo lugar, se encuentra la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con un anticuerpo policlonal conjugado a fluoresceína (reacciona con *R. rickettsii*, *R. conorii* y *R. akari*) y se ha mostrado útil en muestras con lesiones congeladas, fijadas en formalina. La IFI es considerada como la prueba de oro.

Para las pruebas indirectas podemos mencionar las pruebas serológicas, como las pruebas de inmuno-peroxidasa indirecta, aglutinación en látex y el ensayo inmuno-enzimático (EIA). La prueba comercial de IFI para detección de anticuerpos contra *Rickettsia*, contiene todas las proteínas antigénicas sensibles al calor y los lipopolisacáridos comunes al grupo antigénico.

Por último, también existen pruebas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) aplicada en amplificación del DNA de *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. japónica*, *R. typhi*, *R. prowazekii*, *R. africae*, *R. felis*, *R. helvetica*, *R. belli* y *R. slovacica*. El blanco principal para la amplificación de las diferentes especies de *Rickettsia* es el gen de la Citrato Sintetasa de la bacteria. La prueba se realiza a partir de una muestra de tejido fresco (congelado o embebido en parafina) usualmente una muestra de sangre periférica.¹⁴

El tratamiento de elección para la FMMR es la Doxiciclina a dosis de 200 mg/día, durante 10 días, aunque también se ha reportado el uso de otras tetraciclinas. Otras alternativas que se han sugerido en la bibliografía incluyen las Fluoroquinolonas y la Claritromicina, pero su efecto es controvertido.

Estudios de Parola y colaboradores, compararon el uso de diferentes antibióticos para el tratamiento de FMMR (Doxiciclina, Claritromicina, Cloranfenicol, Azitromicina y Josamicina) y fueron empleados en diferentes grupos etarios y estados fisiológicos (mujeres embarazadas). Se debe tener en cuenta que estos medicamentos tienen contra-indicaciones específicas y deben ser utilizados solo cuando el paciente tiene contra-indicado el uso de Doxiciclina.¹⁵

Las tetraciclinas están contra-indicadas en mujeres gestantes, neonatos y niños menores de 8 años. En algunos países como Estados Unidos, el uso de Cloranfenicol y Josamicina ha sido discontinuado por controversia es su respuesta. En estos casos, se han estudiado diferentes alternativas como las Fluoroquinolonas, Cefalosporinas y Aminoglucósidos pero se ha demostrado que son ineficaces en el tratamiento contra la FMMR.

Existe poca evidencia en la actualidad sobre las secuelas en pacientes sobrevivientes a FMMR, en una pequeña serie mexicana descrita por Álvarez et. al de 7 niños sobrevivientes; 3 de ellos presentaron secuelas neurológicas (déficit motor con dificultad para la marcha, el habla, deglución e indiferencia a estímulos externos) lo que coincide con datos de otros reportes.

También se han descrito secuelas como daño de la piel y del tejido secundario a vasculitis generalizada que puede evolucionar hasta necrosis y gangrena, lo cual puede requerir la amputación de dedos, ortijos y pabellones auriculares principalmente. La sordera bilateral también ha sido reportada como secuela fatal, pero su incidencia es poco conocida debido a la falta de estudios de seguimiento.¹⁶

ANTECEDENTES.-

La epidemiología de la Rickettsiosis siempre ha mostrado una relación directa entre el círculo formado por la interacción reservorio–artrópodo-vector-hombre con las diferentes costumbres sociales, medio ambiente, situación geográfica y socio-económica de los pacientes que presentan esta enfermedad.¹⁷

Durante la era pre-antibiótica (1909) se estimó que la mortalidad en Estados Unidos era de un 65-90% y en México de un 77-91%. Actualmente, los reportes del noroeste de México señalan una variación de aproximadamente un 20-50%, colocándola como la Rickettsiosis más severa tasa de mortalidad.¹⁸

Desde el año 1930 se tienen registros de la presencia clínica de la enfermedad en México y actualmente se presenta, con mayor prevalencia, en los estados del norte del país con climas cálidos y áridos. En los pacientes no tratados el desenlace puede ser fatal, la tasa de mortalidad alcanza hasta 35%.¹⁹

La FMMR es difícil de diagnosticar durante los primeros días de la enfermedad debido al cuadro clínico inespecífico y porque las pruebas de diagnóstico carecen de sensibilidad durante este tiempo. Por lo tanto, los estudios de Álvarez y asociados, han propuesto emplear tratamiento empírico tan pronto como se sospeche la enfermedad para evitar aumento en la tasa de mortalidad.

Masters et al.²¹ menciona que, en los Estados Unidos, la FMMR sigue siendo la enfermedad más letal producida por garrapatas. Por lo tanto, describe diferentes dilemas a los que se enfrenta el médico al evaluar a un paciente con posible FMMR. Las siguientes son consideradas como fallas en el diagnóstico y tratamiento: 1) Esperar a que aparezca exantema característico o lesiones petequiales antes del diagnóstico; 2) Realizar un diagnóstico erróneo de gastroenteritis; 3) Descartar el diagnóstico cuando no hay antecedente de exposición a garrapata; 4) Exclusión geográfica inapropiada; 5) Exclusión estacional inapropiada; 6) No iniciar tratamiento al tener sospecha clínica; 7) No obtener una adecuada historia clínica; 8) No tratar con Doxiciclina.

A mediados de la década de 1970 Bernabeu-Wittela y asociados evaluaron casos fatales y no fatales de FMMR hasta principios de la década de 1990. Se identificaron como factores de riesgo de mortalidad la edad mayor del paciente, raza negra, retraso o falta de tratamiento y la falta de tratamiento con Doxiciclina, individualmente o en combinación.²²

En México, se han reportado registros históricos desde la década de los 40, por razones desconocidas, no se registraron casos hasta el año 2000 aproximadamente, donde se reportaron estudios en diferentes estados, con una incidencia anual que fluctuaba desde 4.0 – 12.6/100,000 habitantes en estados del norte del país, incluido Baja California.

Actualmente en México, la FMMR se considera una enfermedad de vigilancia epidemiológica y amerita notificación obligatoria al sistema nacional. Durante el período de 2007 – 2014 se han reportado 3978 casos, donde se presenta una letalidad de 2.9% (SSA, 2014), aunque existen reportes de investigación en población pediátrica que han reportado tasas de mortalidad mayores, que oscilan entre 20 y 32%.²³

Estados Unidos ha reportado información diferente a la bibliografía mexicana, registrando una incidencia anual de 250 – 1,200 casos nuevos de la enfermedad. Es relevante mencionar que, a diferencia de México y a pesar de contar con informes desde principios del siglo XX, la incidencia del padecimiento es mucho menor lo cual se atribuye en gran parte al recurso diagnóstico²⁴.

Durante el período de 2008 – 2010 en Baja California, se presentó un brote significativo de Rickettsiosis con registro de una mortalidad significativa. A partir del brote, en la ciudad de Mexicali, Baja California, se estudiaron numerosos casos desde el 2008 pero no fue hasta marzo del 2009 donde se reportó la primera publicación de un caso confirmado por medio de ELISA y Weil Felix.^{15,26}

Otro estudio realizado en Mexicali, Baja California por Álvarez et. al en 2008, reportó 275 casos en donde el agente causal de la Fiebre Manchada fue *Rickettsia rickettsi* en un 96% de los casos y solo en 3 casos por *Rickettsia prowazeki*.

Se contabilizaron un total de 13 defunciones en casos sospechosos y 8 en casos confirmados por la CDC (Center for Disease Control and Prevention) en Estados Unidos. Según estadísticas de la III Jurisdicción de Servicios de Salud de Baja California, el género masculino fue afectado en un 42% y el sexo femenino en un 58%.

En cuanto a la mortalidad, se reportó una tasa de 2.9%, la cual comparada con otras áreas geográficas del país, es mucho menor a las reportadas en el resto de México las cuales oscilan entre 22 – 33.5%. En zonas con cercanía a la frontera sur del país, otros autores reportan una mortalidad del 5 – 8%.

El 50% de las defunciones eran originarios de zonas marginadas de la ciudad de Mexicali (Los Santorales) y el resto en distintos puntos de la misma ciudad. Las defunciones no presentaron picos exponenciales y se presentaron durante todo el año.²⁵

En otro estudio Estadounidense publicado en 2010, se aplicó una herramienta de tipificación genética previamente desarrollada para caracterizar el ADN de *R. rickettsii* en muestras humanas y de garrapatas de Mexicali, revelan que en una evaluación de 783 sitios de nucleótidos, se demostró que *R. rickettsii* de Mexicali tiene un genotipo único que difiere del de *R. rickettsii* transmitido por la garrapata marrón del perro, y causa FMMR en Arizona.

Por lo mencionado anteriormente, se considera que los brotes de FMMR en Arizona y Mexicali, fueron episodios independientes, a pesar de haber sido simultáneos e involucran cepas genéticamente diferentes de *R. rickettsii*.²⁷

El agente no se introdujo recientemente de un área a otra a pesar de las similitudes climáticas, ecológicas y climáticas entre los sitios, y los escenarios de brotes epidemiológicos congruentes. Declaran que se necesita una reevaluación exhaustiva del estado taxonómico de las garrapatas y comprender mejor su papel en la transmisión a humanos y animales, no solo de *R. rickettsii*, sino también de otras cepas como *R. massiliae*, entre otras del complejo *rhhipicephali*.²⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

La mordedura de garrapata es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la atención de urgencias pediátricas del Hospital General de Mexicali y se considera que se debe a múltiples factores demográficos, geográficos y sociales considerados como riesgo.

La ciudad de Mexicali es una zona endémica de FMMR, catalogada como re-emergente por lo que la región cuenta con una alta incidencia de mordedura de garrapata, razón por la cual los pacientes acuden con mayor frecuencia a consulta en muchas ocasiones refiriendo factores de riesgo positivos como como el antecedente de exposición, localidad, casos previos en la familia, tratamiento previo, entre otros.

Se sabe que el manejo dentro de los primeros 5 días es de vital importancia para el pronóstico de los pacientes pediátricos con FMMR, por lo que el diagnóstico se convierte en el reto principal debido a sus variantes clínicas, el grupo de edad y la falta de recurso diagnóstico. Por lo mencionado anteriormente, en la mayoría de los pacientes con antecedente de exposición, acuden referidos a segundo nivel ya con un tratamiento instaurado a base de Doxiciclina o algún otro antibiótico.

El difícil diagnóstico, la alta incidencia y la alta mortalidad son factores que propician al personal de salud a justificar el uso de tratamiento simple o combinado en diferentes situaciones para evitar complicaciones fatales, independientemente si los pacientes presentan presentar factores de severidad o no.

La pregunta de investigación se estructuró de la siguiente forma:

P: población pediátrica de 0-15 años con diagnóstico de FMMR.

I: no hay intervención.

C: comparación de las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales durante la evolución de los días 0-2-5-10 y el egreso hospitalario.

O: descripción de las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.-

¿Cuáles son las características de la evolución clínica, epidemiológica y de laboratorio de pacientes pediátricos con diagnóstico de Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas atendidos en el Hospital General de Mexicali durante el periodo 2016-2018?

JUSTIFICACIÓN.-

Se considera necesario establecer una pauta más clara en cuanto a qué pacientes se debe de aplicar terapia combinada o simple, así como la indicación de aplicación y tiempo de uso. De igual forma se debe instaurar cuáles pacientes son los reconocidos como de alto riesgo e identificar los datos considerados como factores de severidad.

Es importante conocer la evolución clínica y laboratorial que presenta la enfermedad en nuestro medio, el cual es considerado como una zona endémica y re-emergente, ya que se conoce el manejo de primera línea, debido que el curso natural de la enfermedad es muy variable y la mortalidad en el Hospital General de Mexicali continua siendo similar a la bibliografía publicada en zonas no re-emergentes.

Poco se sabe de los factores pronósticos de pacientes con FMMR en la localidad a excepción de la relación directa entre la administración temprana de Doxiciclina (primeros 5 días) y la posibilidad de desenlaces mortales. No existe certidumbre acerca de la función de factores adicionales como: estado nutricional e inmunológico de los pacientes infectados, además del tamaño del inóculo introducido.

Este estudio busca principalmente identificar las diferentes irregularidades que se pueden presentar en el manejo de un paciente con FMMR dentro de una misma unidad, sin mencionar las limitaciones en el diagnóstico, éstas pueden repercutir por sí mismas en el manejo, estado de salud, evolución y pronóstico del paciente atendido en el Hospital General de Mexicali.

OBJETIVOS.-

OBJETIVO GENERAL

Identificar y describir las características de la evolución clínica, epidemiológica y de laboratorio de pacientes diagnosticados con FMMR tratados en el servicio de Pediatría del Hospital General de Mexicali durante el periodo de tiempo de enero del 2016 a diciembre del 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una base de datos con información de las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes diagnosticados con FMMR.
- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con FMMR.
- Comparar las características clínicas de pacientes con FMMR durante su evolución los días 0-2-5-10 y egreso hospitalario.
- Analizar las características de los hallazgos de laboratorio de pacientes con FMMR durante los días 0-2-5-10 y egreso hospitalario.
- Conocer los esquemas de tratamiento empleados en pacientes con FMMR durante su estancia hospitalaria.
- Identificar las principales complicaciones clínicas en pacientes con FMMR durante su estancia hospitalaria.
- Calcular el porcentaje de letalidad en pacientes con FMMR tratados durante el periodo de estudio.

METODOLOGÍA.-

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El marco muestral está constituido por la población de pacientes pediátricos atendidos y hospitalizados en el Hospital General de Mexicali con diagnóstico confirmado de Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR).

Se incluyeron la totalidad de pacientes detectados durante el periodo de estudio, correspondiendo a un muestreo no probabilístico por conveniencia. Solamente se incluyen los pacientes que recibieron el diagnóstico de fiebre maculosa de las montañas rocosas o fiebre maculosa no especificada, códigos A77.0 y A77.9, respectivamente de la 10ma Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud.

PERIODO DE ESTUDIO

Del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 0 a 15 años
- Atendidos en el Hospital General de Mexicali durante el periodo de estudio
- Independientemente de género

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pérdida de expedientes

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pérdida de información necesaria para la caracterización

VARIABLES DE RESULTADO

- Características clínicas
- Características epidemiológicas
- Características sociodemográficas
- Hallazgos de laboratorio
- Tiempo del diagnóstico
- Tiempo de inicio del tratamiento
- Tipo de tratamiento
- Estancia hospitalaria
- Letalidad

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Fiebre maculosa de las montañas rocosas

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

- Hoja de vaciamiento de datos
- Base de datos

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.-

Debido a las dificultades para realizar el diagnóstico, se incluyeron pacientes si la enfermedad fue confirmada mediante la titulación de anticuerpos IgM $\geq 1:64$ y/o IgG $\geq 1:320$ contra *R. rickettsii* en una muestra sanguínea única examinada con inmunofluorescencia indirecta (IFI), el método estándar para confirmar los casos de FMMR, o si fue positiva la prueba Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), de acuerdo con protocolos y recomendaciones ya aceptadas. Los datos fueron recolectados de manera retrospectiva de los registros médicos. Se recabó información sociodemográfica, clínica y de laboratorio al ingreso hospitalario. Se buscó el tiempo transcurrido entre el inicio del padecimiento y el comienzo de del tratamiento e información sobre la atención médica previa a la hospitalización.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

Se realizará estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central media, mediana, moda, desviación estándar según corresponda y de acuerdo con las variables analizadas. Se reportarán frecuencia y/o porcentaje de variables y las comparaciones se establecerán mediante el uso de X2 Chi cuadrada de Mantel-Haenzel.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.-

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, se trata de una investigación sin riesgo debido a que solo es descripción. Se apega a los lineamientos de la declaración de Helsinki. Se mantendrá la confidencialidad de los datos. No se requiere de hoja de consentimiento informado debido a que se analizan expedientes clínicos. El Comité de Ética de Investigación del Hospital General de Mexicali aprobó el proyecto.

No. Registro: 02-01-HGMXL/PED//2018-11-12-222

RESULTADOS.-

Durante el periodo de estudio del 2016 al 2018, se ingresaron un total de 32 pacientes con diagnóstico de probable rickettsiosis o fiebre maculosa por rickettsia, de las cuales 12 se registraron en el año 2016, seguido de 14 durante el año 2017 y solo seis en el 2018.

De acuerdo con la variable sexo, la proporción fue de 1:1 pues se encontró un 50% fue para cada uno de los sexos. El promedio de edad de los 31 pacientes fue de 8.32 ± 3.90 años, con un rango de 1 a 15 años. El promedio de edad para el sexo femenino fue de 8.37 ± 4.51 y para el masculino de 8.87 ± 3.87 años. Siete de los pacientes quedaron en el grupo de probables porque no fue posible confirmación mediante PCR-Rickettsia o Inmunofluorescencia. Las razones fueron: PCR no reportada, PCR negativa, alta voluntaria antes de realizar la PCR o serología, identificación de *R. tify*, sin registro de laboratorios.

El índice de mortalidad registrada durante el período de análisis fue de 3 defunciones de 32 pacientes (9.32%), aunque cabe destacar que existió 1 registro de un paciente considerado como caso probable, sin confirmación diagnóstica.

Los síntomas más frecuentes que se reportaron en este estudio fueron fiebre (100%), mal estado general (100%) y cefalea (96%) de los pacientes evaluados. Otros síntomas relativamente frecuentes fueron alteración del estado de alerta (41.9%), dolor abdominal (35.4%) y náuseas o vómito (16.1%). El signo clínico más frecuente que se presentó en la población estudiada fue el Rash o exantema el cual apareció en el 100% de la población al igual que la fiebre. Otros signos relativamente frecuentes fueron Taquicardia (51.6%) e Hipotensión (41.9%). El antecedente de mordedura o de lesión única fue registrado solamente en 4 pacientes (12.9%). Los días de sintomatología previa promedio fueron 5.8 días. Gráfico 1.

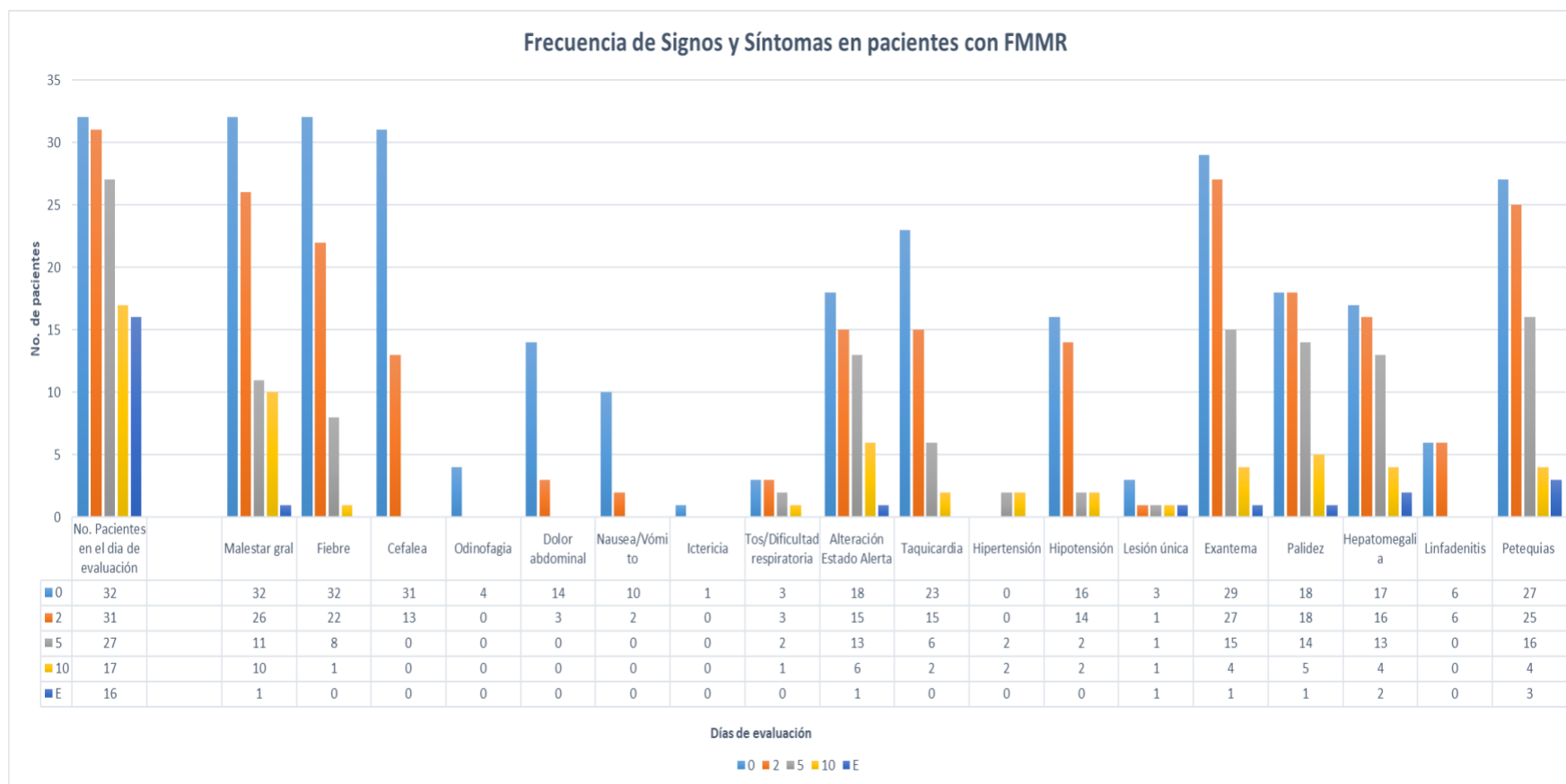


Gráfico 1. Se muestra la frecuencia de signos y síntomas en pacientes con FMMR de acuerdo con los días en que fue evaluada su presencia. Días 0, 2, 5, 10 y egreso.

EL promedio de duración de los síntomas y signos previos al ingreso al hospital fue de 5.56 ± 2.67 días con un mínimo de duración de los signos y síntomas que van de 1 a 15 días.

El 53.1% de los pacientes (17/32) no tuvieron consultas previas al ingreso. De los 32 pacientes, 11 recibieron antibióticos (32%) previo al ingreso. El 28.1% de los pacientes (9/32) tuvieron una consulta previa al ingreso y 7 de 9 recibieron antibióticos (77.7%). El 6.25% (2/32) de los casos tuvieron 2 consultas y ambos recibieron antibióticos. El 12.5% (4/32) tuvieron 3 consultas y 2 de los 4 recibieron antibiótico. El tipo de antibióticos previo incluyó los del grupo de betalactámicos (aminopenicilinas, cefalosporinas), macrólidos, sulfas y solo un paciente recibió doxiciclina. El 100% de los pacientes recibieron además antitérmicos.

El tratamiento específico a base de doxiciclina se inició en el 71.8% al momento del ingreso con base en la definición operacional de caso probable. En el 28.2% se inició en las primeras 24 horas de ingreso del paciente.

Los días de estancia intrahospitalaria fueron en promedio de 15.84 ± 15.8 lo que traduce una gran dispersión de los días de estancia que se observaron desde 1 día hasta 54 días.

En la Figura No. 1 se resume la información de los días previos al ingreso, el inicio del tratamiento específico y la estancia hospitalaria de los pacientes.

Evolución de los síntomas y signos

Los principales síntomas y signos que forman parte de la definición operacional y se observaron al ingreso de los pacientes fueron: fiebre, malestar general, cefalea, exantema y petequias correspondientes al 100% para fiebre y malestar general, 96.8% para cefalea, 90.6% para exantema y 84.3% para petequias. La evolución de la fiebre mostró en promedio una duración durante la estancia de los pacientes de 2.56 ± 1.93 días. Figura No.2

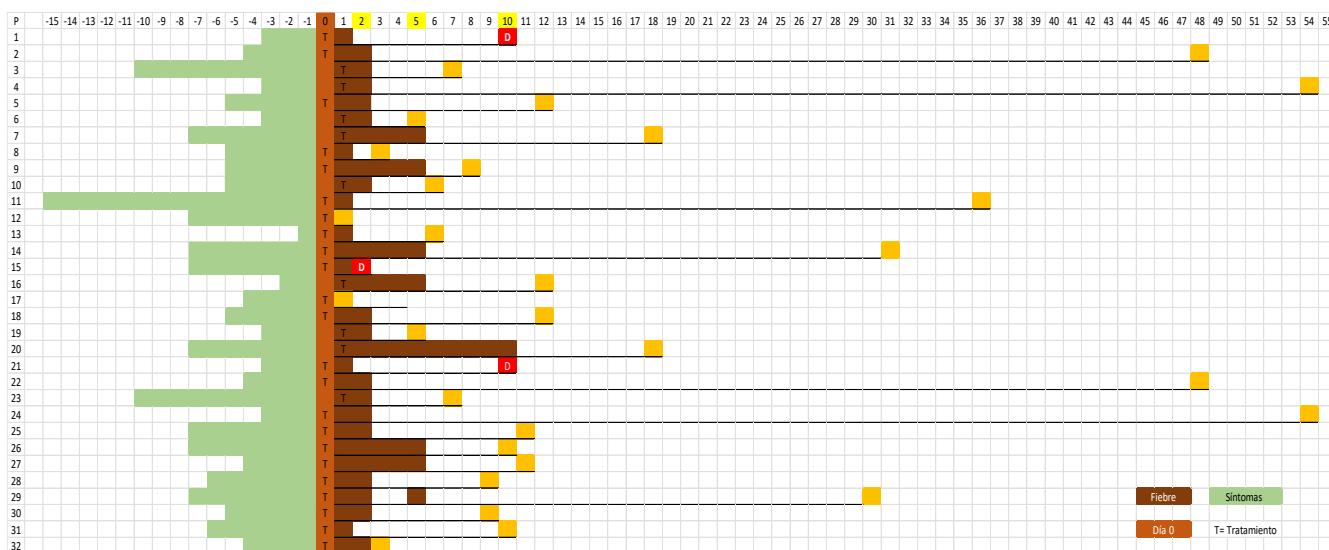


Figura 2. Se muestra la distribución de los días de duración de la fiebre a partir del ingreso del paciente e inicio del tratamiento antibiótico específico (doxiciclina).

La evolución de la cefalea mostró un promedio de duración durante la estancia de los pacientes de 1.29 ± 0.64 días. Figura No. 3

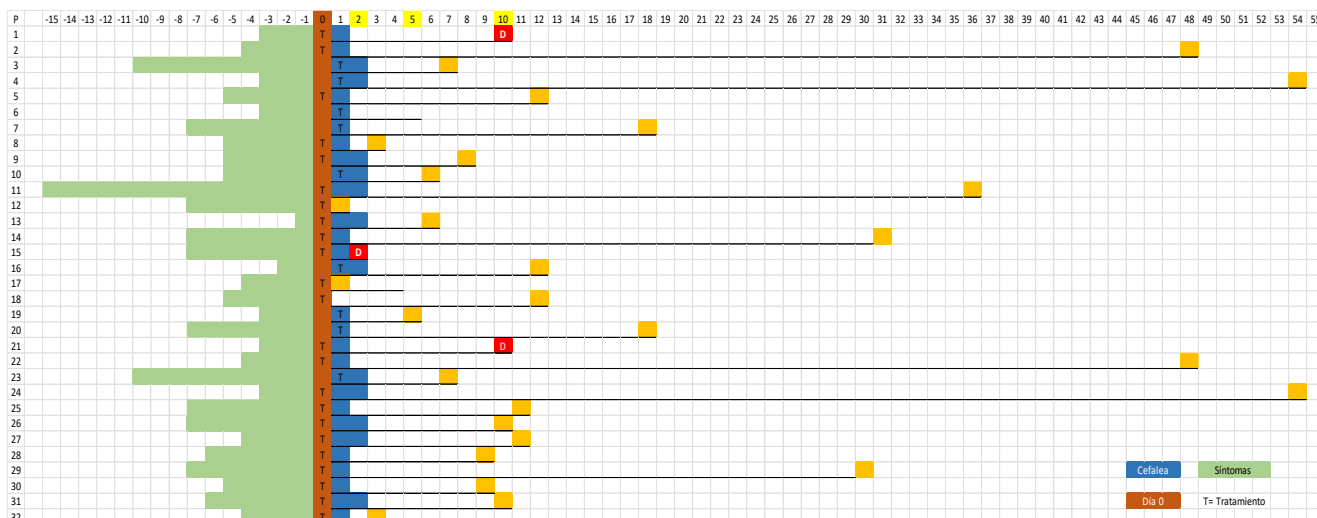


Figura 3. Se muestra la distribución de los días de duración de la cefalea a partir del ingreso del paciente e inicio del tratamiento antibiótico específico (doxiciclina).

La evolución del malestar general se observó con una duración en promedio de 1.81 días $\pm$ 0.54. Figura 4.

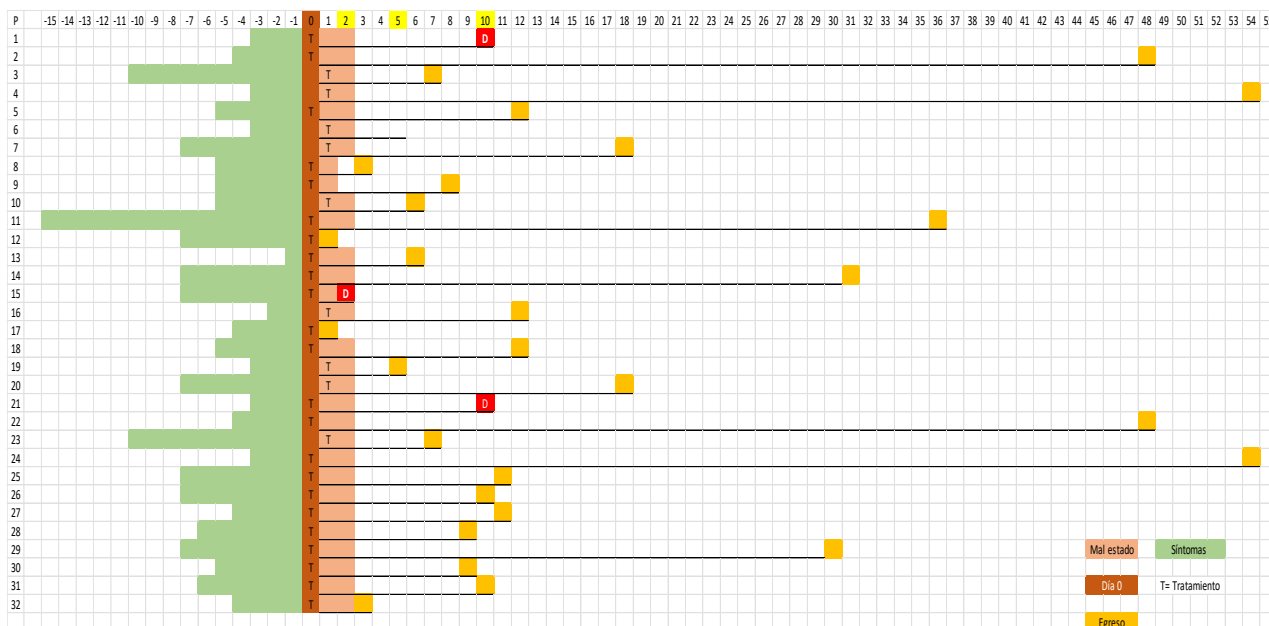


Figura 4. Se muestra la distribución de los días de duración del mal estado general a partir del ingreso del paciente e inicio del tratamiento antibiótico específico (doxiciclina).

La presencia de exantema tuvo una duración promedio a partir del ingreso de 3.9 ± 2.43 días, con valores mínimos de 1 hasta el día 10 en que se evaluó. Un paciente al egreso aún presentaba lesiones en involución que al ingreso correspondió a un exantema maculopapular rojo, con puntilleo petequial y al egresar algunas lesiones papulares pequeñas color café y descamación fina en algunos sitios, mismo que ya no se observó en palmas ni las plantas al egreso. Figura No. 5

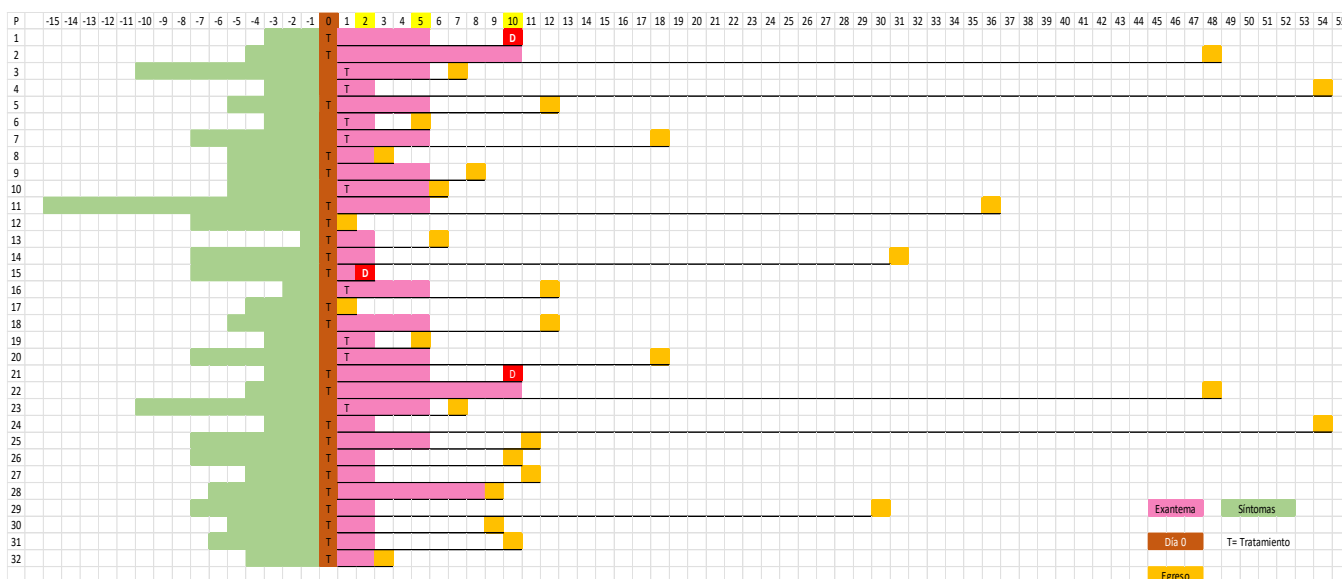


Figura 5. Se muestra la distribución de los días de duración del exantema a partir del ingreso del paciente e inicio del tratamiento antibiótico específico (doxiciclina).

El resto de los síntomas se presentaron con menor frecuencia. Cinco pacientes presentaron alteraciones neurológicas sin tener alteraciones específicas en LCR para documentar meningitis. Cinco pacientes cursaron con alteraciones de la función renal. Siete mostraron datos de síndrome de dificultad respiratoria al ingreso. Tres mostraron datos de coagulopatía. En un paciente se documentó infección asociada a la atención a la salud. Dos paciente tuvieron necrosis distal en extremidades.

Evolución de las alteraciones de laboratorio

El abordaje diagnóstico de los pacientes con probable FMMR incluye la realización de exámenes de laboratorio como biometría hemática completa con cuantificación de plaquetas, electrolitos séricos, química sanguínea (urea, creatinina), pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de coagulación y otros como DHL. A la totalidad de los pacientes se les realizaron los exámenes comentados. Se cuenta con los resultados al momento del ingreso de todos los paraclínicos, sin embargo, en la evaluación a los días 2, 5 y 10 no todos los pacientes tuvieron determinaciones, lo anterior debido a que egresaron o por la evolución adecuada no se realizaron. En la Tabla No. 1 se muestran los datos de laboratorio consistentes en medias $\pm$ desviación estándar o porcentajes según el parámetro que se midió, de los pacientes a quienes se les realizaron los paraclínicos.

Evolución de las alteraciones de laboratorio					
Parámetro	Ingreso	2	5	10	Egreso
Tabla 2. Biometría hemática Media $\pm$ (Desviación Estándar), * porcentaje					
	n = 31	n = 27	n = 18	n = 11	n = 23
Hb (gr/dL)	11.04 (1.71)	10.93 (3.7)	10.54 (5.17)	10.89 (5.07)	11.16 (4.32)
Hto	32.15 (5.33)	31.63 (9.72)	31.09 (15.2)	32.36 (16.86)	33.03 (12.7)
Leucocitos (X10 ³)	8.70 (4.24)	12.87 (8.82)	11.85 (7.77)	8.78 (4.79)	9.56 (4.90)
* Neutrófilos %	82.5	82.1	71.17	72.84	64.53
* Linfocitos %	10.92	12.23	20.85	19.8	27.7
* Monocitos %	3.64	3.9	4.11	3.5	4.6
Plaquetas (X10 ³)	61.1 (62.09)	73.12 (95.99)	115.01 (114.83)	128.27 (76.85)	323.52 (162.38)

Tabla 3. Electrolitos séricos (mEq/L), **mg/dL
Media $\pm$ (Desviación Estándar)

	n = 27	n = 25	n = 15	n = 11	n = 7
Na	130.49 (25.85)	137.05 (50.70)	142.26 (72.29)	141.3 (71.94)	133.21 (60.27)
K	4.26 (0.46)	4.24 (1.70)	3.97 (2.05)	4.13 (2.03)	4.12 (1.88)
Cl	91.95 (25.98)	101.1 (37.5)	102.14 (52.42)	101.7 (49.7)	97.2 (43.99)
Ca**	7.84 (2.18)	7.81 (3.4)	8.88 (4.59)	9.16 (4.48)	8.77 (3.97)
Magnesio**	2.26 (0.91)	2.5 (1.57)	2.21 (1.21)	1.97 (0.91)	1.86 (0.82)

Tabla 4. Química sanguínea (mg/dL), * U/L**
Media $\pm$ (Desviación Estándar)

	n = 27	n = 22	n = 14	n = 10	n = 10
Glucosa	99.92 (34.17)	133.09 (58.43)	149.21 (84.16)	105.5 (54.58)	97.1 (48.65)
Urea	48.73 (58.32)	51.21 (55.19)	73.02 (66.83)	61.28 (65.26)	28.16 (26.62)
Creatinina	1.05 (0.96)	0.85 (0.86)	0.76 (0.56)	0.56 (0.40)	0.38 (0.25)
Albúmina	3.21 (1.76)	2.54 (1.35)	3.18 (1.62)	3.37 (1.27)	3.99 (1.73)
DHL***	1544.26 (978.08)	1399.9 (1285.01)	1437.75 (1227.24)	867.5 (318.45)	497.16 (286.85)

Tabla 5. Pruebas de Función Hepática (UI, mg/L)
Media $\pm$ (Desviación Estándar)

	n = 27	n = 22	n = 14	n = 7	n = 11
TGO	206.33 (158.65)	180.77 (244.164)	122.57 (127.54)	54.28 (34.27)	53.36 (35.62)
TGP	95.77 (69.67)	82.81 (56.33)	70.85 (48.23)	64.28 (44.31)	48.27 (31.89)
GGT	94.8 (76.41)	71.42 (51.03)	132.5 (100.07)	174.6 (80.16)	156.16 (100.06)
BD	1.33 (1.09)	2.04 (2.08)	2.28 (1.72)	2.02 (1.24)	0.46 (0.25)
BI	0.58 (0.82)	0.69 (0.71)	1.09 (0.69)	1.05 (0.51)	0.32 (0.17)
BT	1.87 (1.57)	2.53 (2.52)	3.29 (2.37)	3.08 (1.75)	0.78 (0.41)

Tabla 6. Pruebas de coagulación (seg) Media $\pm$ (Desviación Estándar)					
	n = 27	n = 22	n = 12	n = 6	n = 4
TP	15.8 (2.11)	14.68 (5.52)	15.75 (8.14)	15.45 (6.68)	15.7 (5.81)
TTP	42.99 (15.62)	35.7 (16.13)	44.37 (31.35)	30.64 (12.43)	33.1 (12.36)
INR	1.22 (0.30)	1.1 (0.42)	1.2 (0.62)	1.23 (0.50)	1.21 (0.5)
* Corresponde a porcentaje ** mg/dL ***UI/L					

Tratamiento

Al 100% de los paciente se les indicó doxiciclina a dosis de 4.4 mg/kg/día en dos dosis intravenosa en los caso graves, disminuyendo la dosis a 2.2 mg/kg/día en dos dosis posterior a las 48 horas de tratamiento hasta completar 7 a 10 días o cuando la fiebre remitió posterior a 72 hr.

Otros tratamientos otorgados fueron la transfusión de hemoderivados que se indicó en 22 pacientes (68.75%), consistente básicamente en concentrados plaquetarios. De acuerdo con la evolución, la duración de las hemotransfusiones fue hasta el décimo día en 6 pacientes que correspondió a aquellos pacientes graves con estancias prolongadas.

DISCUSIÓN.-

El presente estudio corrobora que la FMMR es una infección de elevada letalidad en Mexicali, Baja California, México pero que ha disminuido considerablemente y esto se atribuye a una mayor conciencia por parte del personal de salud en la localidad.

Por otra parte, comparando la tasa de mortalidad obtenida en este estudio con las tasas publicadas de población pediátrica en la literatura previamente publicada, se considera bastante amplia la diferencia de 3.2% contra 20% - 30%. A comparación de otras publicaciones, se obtuvo una razón de sexo similar a la literatura ya publicada, no habiendo relación entre la aparición de la enfermedad y el sexo del huésped.

Con respecto a los resultados obtenidos sobre los signos y síntomas más frecuentemente presentados en la población pediátrica con FMMR, se considera que fueron similares a la literatura ya publicada. Se sabe que entre más días de evolución tenga el cuadro, más se asocia con letalidad y estancias intrahospitalarias prolongadas, por lo que se debe de hacer énfasis en el personal de salud para reconocer estos signos y síntomas (fiebre, exantema, cefalea, mal estado general, alteración del estado de alerta y dolor abdominal) para así poder sospechar y diagnosticar la enfermedad más rápidamente.

Al igual que estudios realizados previamente, se presentaron secuelas o complicaciones que involucran la vasculatura de diferentes órganos, en este estudio destacaron la insuficiencia renal crónica, necrosis vascular periférica y secuelas neurológicas secundarias a Encefalitis/Meningitis.

Es importante recalcar que la dificultad de la sospecha clínica y la falta de recursos diagnósticos siempre ha sido problemática en ciertas regiones en desarrollo como México, por lo que se considera de relevancia, más que nada en la localidad, la búsqueda intencionada de datos epidemiológicos como la historia de contacto con garrapatas que en esta revisión, aparece en 12.9% de la población estudiada.

En todos los pacientes estudiados en esta revisión se empleó Doxiciclina como tratamiento antibiótico, pero no todos fueron empleados dentro de los primeros 5 días de sintomatología, solo en un 38% fue utilizada. Es fundamental que los médicos de primera línea de regiones endémicas incluyan la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en su inventario diagnóstico. El diagnóstico clínico solo se debe establecer con la aparición del exantema petequeial y otras manifestaciones de gravedad y mal pronóstico.

CONCLUSIONES.-

La fiebre manchada por *R.rickettsii* es un problema de salud pública considerado como endémico en varias regiones del país. Aunque es una enfermedad de relevancia médica debido a su potencial letalidad, es un padecimiento prevenible y tratable mediante intervenciones de diversa complejidad.

Debido a la interacción de múltiples factores de orden biológico, ecológico y social, su abordaje requiere de enfoques integrados, centrados en la inclusión de la FMMR en el inventario diagnóstico regional, así como implementación de programas específicos para su prevención y control.

Se considera que, en la localidad, se debe de mejorar la capacidad diagnóstica de la enfermedad y la vigilancia epidemiológica con medidas claras como el fortalecimiento de la capacitación del personal de salud, control poblacional del vector y una adecuada educación sobre la tenencia de mascotas. De igual forma, se debe de realizar mayor promoción de salud y prevención de la enfermedad.

Es bastante evidente que se necesita fortalecer la educación médica para emprender una mejor práctica sobre los pacientes con FMMR, así como reconocer que la incidencia de la enfermedad ha ido en aumento debido a diferentes situaciones sociales y ecológicas que continúan alterando los sistemas de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.-

- 1.- Máximo Bernabeu-Wittel y Ferran Segura-Porta. Enfermedades producidas por Rickettsia. Servicio de Medicina Interna. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(3):163-72.
- 2.- Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MC, Bolado-Martínez E, Delgado-de la Mora J, Soto-Guzmán A, López-Soto LF. Fiebre manchada por Rickettsia rickettsii en las Américas: un problema creciente de salud pública. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2015; 47(3): 243-259.
- 3.- Jorge Field-Cortazares, Juan Luis Seijo-y Moreno. Rickettsiosis en Baja California, *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2011; 28(2); 44-50
- 4.- Hidalgo M, Faccini-Martínez ÁA, Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Biomédica* 2013;33(Supl.1):161-78.
- 5.- Juan Carlos Quintero Vélez, Marylin Hidalgo, Juan David Rodas González. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *SICI* 2012, Vol. 17 N° 1: 82-99. www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum
- 6.- Jorge Field-Cortazares, Juan Luis Seijo-y Moreno. Rickettsiosis en Baja California, *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2011; 28(2); 44-50
- 7.- Rodríguez Arranz C. Enfermedades transmitidas por garrapatas en pediatría. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención primaria. <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologiainfecciosa/contenido/doc>
- 8.- Delgado De la Mora, Licona Enríquez, Leyva Gastélum, Rascón Alcantar, ÁlvarezHernández. Una serie de casos fatales de fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Sonora, México. *Biomédica* 2018; 38:69-76.
- 9.- Westerman EL. Rocky Mountain spotless fever: a dilemma for the clinician. *Arch Intern Med* 1982; 142:1106-7.
- 10.- Santamaría-Arza C., Reyes-Gómez U., Reyes-Hernández K, López-Cruz G., López-Días A, Quero-Hernández A., Reyes- Hernández D., Santos-Calderón A., Lara-Huerta J., Matos-Alviso L. Rickettsiosis conceptos básicos. *Revista médico-científica de la secretaría de salud Jalisco*. Año 5, no.2, mayo-agosto 2018.
- 11.- Gustavo-Valbuena, Hui Min Feng, David H. Walker. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites. *Microbes and Infection*. Volume 4, Issue 6, May 2002, Pages 625-633. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01581-2](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01581-2)
- 12.- Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MC, Bolado-Martínez E, Delgado-de la Mora J,

Soto-Guzmán A, López-Soto LF. Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2015; 47(3): 243-259.

13.- 5.- Juan Carlos Quintero Vélez, Marylin Hidalgo, Juan David Rodas González. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *SICI* 2012, Vol. 17 N° 1: 82-99. www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum

14.- Elizabeth Anaya, Cecilia Morón, Patricia Arias, Johann Chauca, Raúl Román. Evaluación de pruebas de elisa e inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos IgM contra rickettsiosis. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública* v.25 n.3 Lima jul/sept 2008.

15.- Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clinical Microbiology Reviews* 2005;18(4):719-756

16.- Miguel Ángel Martínez-Medina, Gerardo Álvarez-Hernández, José Guillermo Padilla-Zamudio y María Guadalupe Rojas-Guerra. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gac Méd Méx* Vol. 143 No. 2, 2007.

17.- Marcelo B. Labruna, Salim Mattar V, Santiago Nava, Sergio Bermudez, Jose M. Venzal, Gaby Dolz, Katia Abarca, Luis Romero, Rita de Sousa, Jose Oteo, Jorge Zavala-Castro. Rickettsiosis en América Latina, el Caribe, España y Portugal. *Rev.MVZ Córdoba* 16(2):2435-2457, 2011.

18.- John J. Openshaw, David L. Swerdlow, John W. Krebs, Robert C. Holman, Eric Mandel, Alexis Harvey, Dana Haberling, Robert F. Massung, and Jennifer H. McQuiston. Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 2000–2007: Interpreting Contemporary Increases in Incidence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 83(1), 2010, pp. 174–182.

19.- 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. Páginas 4-9.

20.- Miguel Ángel Martínez-Medina, Gerardo Álvarez-Hernández, José Guillermo Padilla-Zamudio y María Guadalupe Rojas-Guerra. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gac Méd Méx* Vol. 143 No. 2, 2007.

21.- Marylin Hidalgo, Leonora Orejuela, Patricia Fuya, Pilar Carrillo, Jorge Hernandez, Edgar Parra, Colette Keng, Melissa Small, Juan P. Olano, Donald Bouyer, Elizabeth Castaneda, David Walker, and Gustavo Valbuena. Rocky Mountain Spotted Fever, Colombia. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 13, No. 7, July 2007.

22.- Máximo Bernabeu-Wittela y Ferran Segura-Porta. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica* 2005;23(3):163-72.

23.- Katia Abarca y José A. Oteo. Clinical approach and main tick-borne rickettsiosis present in Latin America. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (5): 569-576

- 24.- Mónica Cecilia Mercado Uribe. Rickettsiosis. Historia y actualidades. Enfermedades Infecciosas y Microbiología, vol. 30, núm. 1, enero-marzo 2010
- 25.- Joanna J Regan, Marc S Traeger, Dwight Humphreys. Risk Factors for Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in a highly endemic area, Arizona 2002-2011. Clin Infect Dis 2015 Jun 1;60(11):1659-66. DOI: 10.1093/cid/civ116.
- 26.- Eremeeva et al.: Rickettsia AND Rhipicephalus, Mexicali, México. Journal of Medical Entomology. March 2011 DOI: 10.1603/ME10181. Source: PubMed
- 27.- J.A. Herrero, E. García-Vázquez, A. Hernández y J. Gómez; Infecciones por rickettsias y fiebre Q. Medicine. 2010;10(57):3881-8
- 28.- Delgado de la Mora, J., Licona J.D., Candia Plata M. Discusión de factores pronóstico en dos casos familiares de fiebre manchada de las Montañas Rocosas
Acta Pediatr Mex. 2018 julio-agosto;39(4):323-327. DOI: 10.18233/APM39No4pp323-3271641
- 29.- 14.- Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas. Hidalgo M, Faccini-Martínez, Valbuena G.. Biomédica 2013;33(Supl.1):161-78
- 30.- Paddock CD, Fernandez S, Echenique GA, et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. Am J Trop Med Hyg 2008; 78: 687–92.
- 31.- Analysis of Risk Factors for Fatal Rocky Mountain Spotted Fever: Evidence for Superiority of Tetracyclines for Therapy. Robert C. Holman,¹ Christopher D. Paddock. The Journal of Infectious Diseases 2001;184:1437–44
- 32.- Martínez Medina, Álvarez Hernández, Padilla Zamudio, Rojas Guerra. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. Gac Méd Méx Vol. 143 No. 2, 2007