

## Factores relacionados con la mortalidad en niños con fiebre manchada de las montañas rocosas: análisis de 14 años en Sonora, México

Norberto Gómez-Rivera,<sup>1,\*</sup> Isaac Albéniz Gómez-Jiménez,<sup>1</sup> Ignacio Fonseca-Chon,<sup>2</sup> María Guadalupe García-Zárate,<sup>1</sup> César Omar Gómez-Figueroa,<sup>3</sup> Luis Villalobos-García,<sup>1</sup> María Sandra de la Herrán-Villapudua<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Sonora, México; <sup>2</sup> Universidad de Sonora, Sonora, México;

<sup>3</sup> Universidad Durango Santander, Durango, México.

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir la frecuencia de mortalidad en niños con fiebre manchada de las montañas rocosas (FMMR) atendidos en el Hospital Infantil del estado de Sonora durante 14 años, así como identificar variables relacionadas con la mortalidad.

**Material y métodos:** Es una cohorte retrospectiva de 203 niños, atendidos entre 2003 y 2016. Se compararon datos clínicos y de laboratorio, así como esquema de tratamiento antimicrobiano entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron. La comparación estadística fue con Chi-cuadrada y t de Student; se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . **Resultados:** La mortalidad global fue del 26.6%, siendo el periodo de 2003 a 2008 cuando hubo mayor número de fallecimientos, hasta 66% en un año. En años recientes la mortalidad ha disminuido hasta 14.3%. Las características clínicas de mal pronóstico fueron: edema de muñecas, vasculitis, dolor abdominal, insuficiencia renal y elevación de transaminasas (TGO y TGP). En años más recientes, el tiempo de inicio de antibióticos ha disminuido, pero en promedio, no se ha logrado que sea  $\leq 5$

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the frequency and factors related to mortality in children with Rocky Mountain fever spotted (RMSF) treated for 14 years at the Hospital Infantil del estado de Sonora. **Material and methods:** This is a retrospective cohort of 203 children, treated between 2003 and 2016. Clinical and laboratory data were compared between patients who died and those who survived. Chi-square and Student's t were used for comparison between groups; a p value  $< 0.05$  was considered statistically significant. **Results:** The overall mortality was 26.6%, in the period 2003-2008 happened the highest number of deaths, up to 66% in one year. In recent years, mortality has decreased to 14.3%. Statistically significant clinical features of poor prognosis were: edema of wrists, vasculitis, abdominal pain, renal failure and elevation of transaminases (SGOT and TGP). In recent years, the time of antibiotic initiation has decreased, but it has not been achieved on average  $\leq 5$  days. **Conclusions:** In children with RMSF, in this 14-year experience, an important decrease in mortality has been observed; however, more efforts should

\* Correspondencia: NGR, gomez\_rivera@yahoo.com.mx

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen.

**Citar como:** Gómez-Rivera N, Gómez-Jiménez IA, Fonseca-Chon I, García-Zárate MG, Gómez-Figueroa CO, Villalobos-García L, de la Herrán-Villapudua MS. Factores relacionados con la mortalidad en niños con fiebre manchada de las montañas rocosas: análisis de 14 años en Sonora, México. Rev Mex Pediatr 2019; 86(1):8-12. [Factors related to mortality in children with Rocky Mountain spotted fever: 14-year analysis in Sonora, Mexico]

días. **Conclusiones:** Durante los 14 años se ha observado disminución importante de la mortalidad en niños con FFMR; sin embargo, se deberán hacer más esfuerzos para lograr que sea del 3 al 7%, como ya ha sido reportado.

**Palabra clave:** Rickettsiosis, fiebre manchada de las montañas rocosas, doxiciclina, *Rickettsia rickettsii*, niños.

be made to achieve mortality between 3 and 7%, as has already been reported.

**Key words:** Rickettsiosis, Rocky Mountains spotted fever, doxycycline, *Rickettsia rickettsii*, children.

## INTRODUCCIÓN

La alta mortalidad en niños previamente sanos que condiciona la fiebre manchada de las montañas rocosas (FFMR) causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii* (*R. rickettsii*), continúa siendo inadmisibles,<sup>1</sup> a pesar de que se cuenta con doxiciclina (tetraciclina de segunda generación). Éste se considera el antibiótico más eficaz para su tratamiento, cuando se emplea durante los primeros cinco días de iniciado el cuadro. Habitualmente, doxiciclina como monoterapia es eficaz antes de que se manifiesten los signos y síntomas de sepsis severa y choque séptico. De esta forma se entienden los reportes de algunos autores que describen la mortalidad entre el 3 y 7%,<sup>2-4</sup> lo que contrasta con nuestras publicaciones, donde se reporta letalidad del 28.3%.<sup>5</sup>

Como lo hemos publicado previamente, por el estado crítico en el que llegan los niños a nuestro hospital (89.6%), aparte del abordaje del manejo de soporte (vasopresores-inotrópicos-esteroide-hemoderivados) se administran inmediatamente antibióticos de cobertura amplia.<sup>6</sup>

En esta ocasión, nuestro estudio se centra en describir la frecuencia de mortalidad en niños con FFMR, atendidos en el Hospital Infantil del estado de Sonora, así como identificar aspectos clínicos, de laboratorio y de tratamiento relacionados con la mortalidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de una cohorte retrospectiva de 203 pacientes de menores de 18 años que ingresaron al hospital con diagnóstico de FFMR, de éstos se obtuvo la información clínica y de laboratorio del expediente clínico.

Los criterios para definir un caso confirmado de FFMR fueron: 1. Niños con fiebre, cefalea y mioartralgias, con o sin exantema, 2. Que en sus antecedentes hubiesen estado en contacto con garrapatas, 3. Que tuviesen al menos una prueba positiva de anticuerpos específicos para *Rickettsia rickettsii*, mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), y 4. Que tuvieran una

prueba positiva de reacción de cadena de la polimerasa (PCR).

Para determinar la gravedad de los pacientes, se utilizaron los criterios de la *International Sepsis Definitions Conference*.<sup>7</sup>

En los 14 años de estudio se utilizaron tres tipos de tratamiento. Tratamiento 1: doxiciclina vía oral-cloranfenicol intravenoso de 2003 a 2008; tratamiento 2: doxiciclina intravenosa-ceftriaxona de 2009 a 2012 y tratamiento 3: doxiciclina intravenosa-ciprofloxacino de 2013 a 2016 (*Figura 1*).

Análisis estadístico. Los datos obtenidos se analizaron con el *software* JMP 11.0. Se presentan los datos como promedio, desviación estándar, frecuencias simples y proporciones. La prueba de  $\chi^2$  se usó para comparar proporciones de grupos; mientras que la prueba t de Student para comparar promedios entre grupos. Análisis de varianza para comparar promedios entre los tres tratamientos. El nivel de significancia estadística se estableció a  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

Del total de 203 pacientes atendidos durante los 14 años, fallecieron 54 (26.6%). Como se muestra en la *Figura 1*, a lo largo de todo este tiempo ha habido diferencias; siendo en el periodo 2003-2008 donde se observó la mayor mortalidad, hasta 66%. Pero, a partir de este momento, progresivamente fue menor, hasta el 14.3% en el año 2016.

En cuanto a la comparación de los datos clínicos entre quienes sobrevivieron con respecto a quienes fallecieron, los datos se presentan en la *Tabla 1*. Se observa que todos los pacientes de ambos grupos presentaron fiebre y exantema centrípeto; además, que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sexo, cefalea, presencia de mialgias, trombocitopenia y de hiponatremia. Mientras que el edema de muñecas, vasculitis, dolor abdominal, insuficiencia renal y la elevación de las aminotransferasas (TGO-TGP) fue más frecuente en los pacientes que

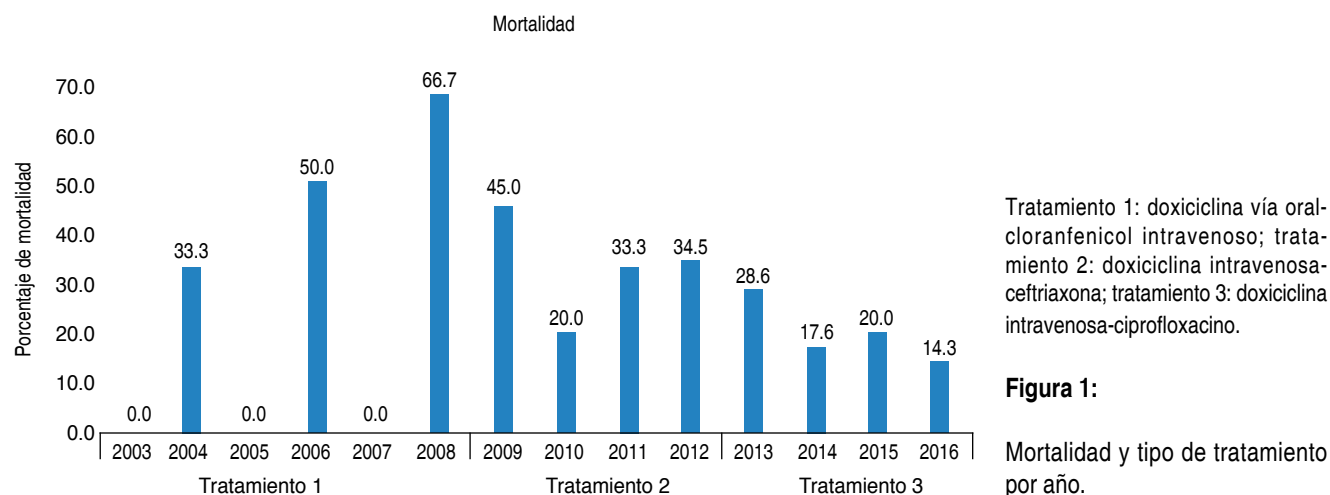


Figura 1:

Mortalidad y tipo de tratamiento por año.

fallecieron, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1).

Por otro lado, se determinó que el tiempo de estancia hospitalaria fue diferente entre los tres tipos de tratamiento (Tabla 2). Así, los pacientes que recibieron doxiciclina-ciprofloxacina tuvieron una estancia promedio menor que los que recibieron los otros dos esquemas de tratamiento ( $p = 0.04$ ). Sin embargo, no hubo diferencia entre los otros dos grupos de tratamiento. Asimismo, hubo menor tiempo para el inicio de antibióticos entre los pacientes donde se utilizó doxiciclina-ciprofloxacina (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

En cuanto a los aspectos clínicos existen muchos dilemas<sup>8</sup> que impiden sospechar de esta enfermedad para un tratamiento oportuno, ya que es indispensable la asociación clínica (Figura 2), epidemiológica y de laboratorio. Como se pudo determinar en este estudio, las manifestaciones en los primeros dos a tres días de inicio de la enfermedad fueron similares entre quienes sobrevivieron y fallecieron (Tabla 1).

Tanto la fiebre, mioartralgias, náuseas y/o vómitos pueden confundir hasta al médico clínico más experimentado. Sin embargo, hay ciertas características que se tienen que considerar para la sospecha de FMMR: 1. Tener en mente las áreas geográficas; en este caso, se conoce a Sonora como zona endémica de FMMR desde hace años; 2. La presencia de casos es durante todo el año, incluyendo la época invernal; 3. El antecedente de contacto con garrapatas es importante, pero no necesariamente que haya sido mordido, ya que sólo alrededor del 50% tiene este antecedente;<sup>9</sup> 4. En la exploración

física, el signo sobresaliente es el síndrome febril y, a pesar de que generalmente no hay signos de focalización, los niños presentan aspecto tóxico; 5. Los datos de laboratorio anormales incrementan la sospecha clínica de FMMR y; 6. Esperar a la aparición del exantema o vasculitis (datos muy sugestivos de esta enfermedad) puede retrasar la prescripción del tratamiento específico, ya que ambas condiciones se presentan entre el quinto y sexto día del inicio del padecimiento.

En la FMMR ocurren signos o complicaciones pero que se manifiestan de manera más tardía: edema de muñecas, dolor abdominal e insuficiencia renal. Estas tres condiciones, de acuerdo con nuestros resultados, resultaron de mal pronóstico, ya que se presentaron en prácticamente todos los pacientes que fallecieron y en una proporción menor en el otro grupo. Es de señalar que en el caso de la elevación de transaminasas (TGO-TGP), la diferencia en las proporciones entre los dos grupos no fue significativa. (Tabla 1).

La bacteria *R. rickettsii* que produce la enfermedad de la FMMR es la más letal de todas las Rickettsiosis,<sup>10</sup> al igual que nuestras publicaciones, otros investigadores de países en vías de desarrollo reportan porcentajes altos de letalidad (62.7%) y estancias prolongadas.<sup>11-15</sup>

Con respecto al tratamiento, en el presente estudio los datos se dividieron de acuerdo con el tipo de tratamiento antimicrobiano prescrito. En los primeros años no se contaba con la doxiciclina intravenosa, por lo cual se empleó la presentación vía oral y, cuando los niños ingresaban en choque séptico, se asociaba con cloranfenicol intravenoso. Sin embargo, la mortalidad era alta y con estancia hospitalaria prolongada. Posteriormente, con la inclusión de doxiciclina intravenosa observamos disminución progresiva en la mortalidad (Figura 1).

**Tabla 1: Comparación de características clínicas y de laboratorio entre los paciente con fiebre manchada de las montañas rocosas que sobrevivieron y quienes fallecieron.**

Variable	Sobrevivió N = 149 n (%)	Falleció N = 54 n (%)	Total N = 203 n (%)	p*
Sexo				0.08
Masculino	84 (56.3)	23 (42.6)	107 (52.7)	
Femenino	65 (43.6)	31 (57.4)	96 (47.3)	
Fiebre	149 (100)	54 (100)	203 (100)	1.0
Cefalea	123 (82.5)	43 (79.6)	166 (81.7)	0.63
Mialgias	124 (83.2)	43 (79.6)	167 (82.3)	0.53
Exantema	149 (100)	54 (100)	203 (100)	1.0
Edema en muñecas	32 (21.5)	27 (50.0)	59 (29.1)	< 0.0001
Vasculitis	127 (85.2)	54 (100)	181 (89.2)	< 0.0001
Dolor abdominal	73 (48.9)	46 (85.2)	119 (58.6)	< 0.0001
Insuficiencia renal	25 (16.8)	54 (100)	79 (38.9)	< 0.0001
Trombocitopenia	137 (91.9)	53 (98.1)	190 (93.6)	0.11
TGO-TGP elevadas	123 (82.5)	54 (100)	177 (87.2)	< 0.001
Hiponatremia	121 (81.2)	44 (81.5)	165 (81.3)	0.96

\*  $\chi^2$ .

**Tabla 2: Tiempo de estancia hospitalaria y tiempo de retraso para inicio de tratamiento, de acuerdo al tipo de tratamiento.**

Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Días de estancia promedio	Días de retraso tratamiento promedio (IC 95%)
Doxiciclina vía oral-cloranfenicol intravenoso (periodo 2003-2008)	26	11.3	8.1 (7.5 – 8.6)
Doxiciclina intravenosa-ceftiaxona (periodo 2009-2012)	41	10.7	6.9 (6.5 – 7.3)
Doxiciclina intravenosa-ciprofloxacino (periodo 2013-2016)	136	9.7	6.2 (5.9 – 6.4)

Finalmente, un punto a destacar es el momento de iniciar con el esquema antimicrobiano. De acuerdo con los datos presentados en la *Tabla 2*, a lo largo de los 14 años se ha ido disminuyendo el tiempo para iniciarlos. De esta forma, en el primer periodo el promedio era de 8.1 de días de inicio en comparación a 6.2 días, en los últimos años. Sin embargo, aún deberemos esforzarnos para lograr que sea  $\leq 5$  días, lo cual podría ayudar a reducir más la mortalidad, hasta del 3 al 7% como ya ha sido reportado.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

En esta experiencia de 14 años se ha observado disminución importante de la mortalidad en niños con FFMR; sin embargo, se deberán hacer más esfuerzos para lograr que sea del 3 al 7%, como ya ha sido reportado. Es probable que si la sospecha diagnóstica se realiza más rápido, se pueda iniciar el esquema antimicrobiano dentro de los primeros cinco días y, así, disminuir la mortalidad.



Fuente: Servicio de urgencias. HIES.

**Figura 2:** Aspecto de «manchado» por fiebre manchada de las montañas rocosas. Vasculitis y necrosis de orfejos.

#### REFERENCIAS

- Gómez N, Álvarez G, García M, Fonseca I, Cano M, Villalobos L et al. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños. Informe de 18 casos. *Rev Mex Pediatr.* 2009; 76(6): 245-250.
- Mukkada S, Buckingham S. Recognition prompt treatment for tick-borne infections in children. *Infect Dis Clin N Am.* 2015; 29: 539-555.
- Zientek J, Dahlgren S, McQuiston J, Regan J. Self-reported treatment practices by healthcare providers could lead to death from Rocky Mountain Spotted Fever. *J Pediatr.* 2014; 164: 416-418.
- Centers for Disease Control and Prevention. Fatal cases of rocky mountain spotted fever in family clusters-Three States, 2003. *MMWR.* 2004; 53: 407.
- Gómez N, Álvarez G, García M, Fonseca I, Villalobos L, Cano M. Fiebre manchada de las montañas rocosas en niños: experiencia hospitalaria. *Rev Mex Pediatr.* 2013; 80(6): 227-231.
- Gómez N, Fonseca I, García M, Gómez C, Villalobos L. Contraste entre dos esquemas de antibióticos en niños con choque séptico por «fiebre manchada de las Montañas Rocosas». *Rev Mex Pediatr.* 2014; 81(6): 204-220.
- Dellinger R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36: 296-227.
- Masters E, Olson G, Weiner S, Paddock C. Rocky mountain spotted fever. A clinician's dilemma. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 769-774.
- Buckingham S, Marshall G, Gordon E, Schutze G, Woods C, Jackson M et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of rocky mountain spotted fever in children. *J Pediatr.* 2007; 150: 180-184.
- Wood D, Wood R, Tucker A. Genetic systems for studying obligate intracellular pathogens: an update. *Curr Opin Microbiol.* 2014; 17: 11-16.
- Bermúdez S, Lyons R, García G, Zaldívar L, Arteaga G. Serologic evidence of human Rickettsia infection found in three locations in Panamá. 2013; 33: 31-37.
- Bozar R. La fiebre manchada de las montañas rocosas en Costa Rica, una alerta al personal de salud. *Acta Médica Costarricense.* 2008; 50: 75-76.
- De Lara J, Cárdenas R. Fiebre manchada de las montañas rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 2008; 22: 4-9.
- Field J, Seijo L. Rickettsiosis en baja california. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2011; 28: 44-50.
- Tull R, Ahn C, Daniel A, Yosipovitch G, Strowd L. Retrospective study of rocky mountain spotted fever in children. *Pediatric Dermatology.* 2017; 34: 119-123.
- Kimberlin D, Brady M, Jackson M. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.