

Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en niños y adolescentes mexicanos: cuadro clínico y factores de mortalidad

Gerardo Álvarez-Hernández, PhD,⁽¹⁾ María del Carmen Candia-Plata, D en C,⁽¹⁾ Jesús Delgado-de la Mora, MC,⁽¹⁾ Natalia Haydeé Acuña-Meléndrez, MC,⁽¹⁾ Anabel Patricia Vargas-Ortega, MC,⁽¹⁾ Jesús David Licona-Enríquez, MC.⁽¹⁾

Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MC, Delgado-de la Mora J, Acuña-Meléndrez NH, Vargas-Ortega AP, Licona-Enríquez JD. Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en niños y adolescentes mexicanos: cuadro clínico y factores de mortalidad. *Salud Publica Mex* 2016;58:385-392. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i3.7908>

Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MC, Delgado-de la Mora J, Acuña-Meléndrez NH, Vargas-Ortega AP, Licona-Enríquez JD. Rocky Mountain spotted fever in Mexican children: Clinical and mortality factors. *Salud Publica Mex* 2016;58:385-392. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i3.7908>

Resumen

Objetivo. Caracterizar las manifestaciones clínicas y predictores de mortalidad en niños hospitalizados por fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR). **Material y métodos.** Estudio transversal en 210 sujetos hospitalizados por FMMR en un hospital pediátrico de Sonora, entre el 1 de enero de 2004 y el 30 de junio de 2015. El análisis se sustentó en estadística descriptiva y regresión logística multivariada. **Resultados.** Se apreció un incremento en la incidencia y mortalidad en los casos hospitalizados por FMMR, con una letalidad de 30%. Tres variables se asociaron con el riesgo de muerte: retraso ≥ 5 días en el inicio del uso de doxiciclina ($RM_a=2.95$, IC95% 1.10-7.95), falla renal aguda ($RM_a=8.79$, IC95% 3.46-22.33) y sepsis severa ($RM_a=3.71$, IC95% 1.44-9.58). **Conclusión.** La FMMR provoca resultados fatales en niños, que puede evitarse con la administración oportuna de doxiciclina. La falla renal aguda y la sepsis severa son dos predictores de muerte en niños con FMMR.

Palabras clave: Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas; niños; adolescentes; México

Abstract

Objective. Characterize clinical manifestations and predictors of mortality in children hospitalized for spotted fever. **Materials and methods.** Cross-sectional study in 210 subjects with a diagnosis of Rocky Mountain spotted fever (RMSF) in a pediatric hospital in Sonora, from January 1st, 2004 to June 30th, 2015. Data were analyzed using descriptive statistics and multivariate logistic regression. **Results.** An upward trend was observed in RMSF morbidity and mortality. Fatality rate was 30%. Three predictors were associated with risk of death: delay ≥ 5 days at the start of doxycycline ($OR_a = 2.95$, 95% CI 1.10-7.95), acute renal failure ($OR_a = 8.79$, 95% CI 3.46-22.33) and severe sepsis ($OR_a = 3.71$, 95% CI 1.44-9.58). **Conclusions.** RMSF causes high mortality in children, which can be avoided with timely initiation of doxycycline. Acute renal failure and severe sepsis are two independent predictors of death in children with RMSF.

Keywords: Rocky Mountain spotted fever; children; adolescents; Mexico

(1) Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora. México.

La Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) es la más letal de las infecciones del grupo de las fiebres manchadas.¹ Es un padecimiento endémico en diversos países del continente americano.² Su presencia se asocia con las garrapatas, que viven en climas cálidos.³ En México, esta enfermedad ocurría en el norte del país hasta las décadas de los cuarenta y cincuenta.⁴ Por razones desconocidas, hubo un registro aislado de casos hasta comienzos de la década pasada cuando se documentó su presencia en Sonora y otros estados del país.⁵⁻⁷

La FMMR es una enfermedad reemergente en Sonora, al noroeste de México, así como en otras regiones del país,⁸ con una creciente incidencia y elevada letalidad. En México se transmite por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, parásito común en los perros.⁹ La garrapata transmite la bacteria *Rickettsia rickettsii*, y tras un periodo de incubación que oscila entre 2 y 14 días, ocasiona un cuadro agudo, inespecífico en su comienzo, que si no es diagnosticado y tratado oportunamente con doxiciclina puede ser fatal.^{10,11}

En Sonora ocurren unos 100 casos cada año, con conglomerados aislados en localidades rurales y urbanas del estado.⁵ Aunque el padecimiento ocurre a cualquier edad, es particularmente grave en niños menores de 10 años.¹² La letalidad observada en Sonora para la población general oscila entre 8 y 10%, pero se eleva hasta 30% en población pediátrica,¹³ una cifra que es superior a la reportada (2-7%) en áreas endémicas de Estados Unidos,¹⁴⁻¹⁶ pero similar a la de otras regiones latinoamericanas.¹⁷ Las condiciones de pobreza, las dificultades de acceso a los servicios de salud y los patrones culturales asociados con la migración y estilos de vida agravan la problemática sanitaria y, probablemente, incrementan el riesgo y vulnerabilidad de los sujetos expuestos a ambientes infestados por garrapatas.⁸

El abordaje de este padecimiento amerita intervenciones integrales a fin de reducir su carga de enfermedad y su nivel de mortalidad. Una de tales intervenciones es la capacitación del personal de salud y de la propia comunidad acerca de las características clínicas de los niños afectados, las complicaciones médicas asociadas con la virulencia de *R. rickettsii* y el comportamiento epidemiológico del evento. Por tal motivo, este estudio examina las características clínico-epidemiológicas y cuáles se asocian con el riesgo de muerte por FMMR en niños y adolescentes hospitalizados.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal en una serie consecutiva de pacientes hospitalizados, cuya edad osciló entre 1 y 18 años, ingresados a un hospital pediátrico de referencia de Sonora entre el 1 de enero de 2004 y el 30

de junio de 2015. Solamente fueron incluidos casos que recibieron el diagnóstico de egreso de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o fiebre maculosa no especificada, códigos A77.0 y A77.9, respectivamente, de la 10^{ma} Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud. El Comité de Ética en Investigación del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora aprobó los procedimientos de la investigación.

Considerando las dificultades para corroborar el padecimiento mediante pruebas de laboratorio y que su diagnóstico se sustenta en la sospecha clínica, los sujetos fueron incluidos 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 por inmunofluorescencia indirecta (IFI), el método estándar para confirmar casos de FMMR, o si fue positiva en la prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa, de acuerdo con protocolos y recomendaciones ya aceptadas.^{8,10} Además, se incluyó al sujeto si cumplió con los criterios clínicos y epidemiológicos registrados en los expedientes médicos pero que tuvo un resultado negativo por IFI, o si no hubo disponibilidad de la prueba de laboratorio.

Los datos fueron colectados 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 con doxiciclina e información sobre atención médica previa a la hospitalización. También se documentaron las complicaciones clínicas, particularmente la presencia de falla renal aguda, cuando se identificó incremento en el nivel de creatinina sérica por arriba del valor de corte para la edad (>0.9 mg/dL) empleado en la unidad hospitalaria; y de sepsis cuando se documentó hipotensión arterial, hubo evidencia de hipoperfusión tisular manifestada por oliguria, alteraciones del estado mental y/o pobre perfusión periférica, y se identificaron valores de procalcitonina sérica >0.5 ng/mL; cuando los valores fueron >10 ng/mL se le consideró como sepsis severa.¹⁸ Para fines de comparación, los casos fueron clasificados como fatales si el evento final fue la muerte, y no fatales cuando sobrevivieron a la enfermedad.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la distribución y las diferencias fueron evaluadas mediante prueba de ji cuadrada y T de Student o U de Mann-Whitney. Para estimar la tendencia de la enfermedad en los pacientes hospitalizados, se usó como numerador al total de defunciones y como denominador a la cobertura potencial de la población menor de 19 años de edad sin seguridad social. Esta estimación se hizo para el periodo 2004-2014. Para examinar la aso-

ciación entre variables clínicas y el riesgo de muerte, se empleó regresión logística multivariada. Las variables que tuvieron significancia estadística ($p < 0.05$) en el análisis bivariado fueron retenidas mediante el procedimiento de *eliminación en reversa* (*backward elimination*) e incluidas en un modelo final multivariado, cuya significancia fue examinada mediante una prueba de ji cuadrada. Para estimar el exceso de riesgo de muerte, se calcularon razones de momios ajustadas (RM_a) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC95%) para evaluar la significancia. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico NCSS versión 9.0.20

Resultados

Se estudió a 210 sujetos, 63 fueron casos fatales (30%). No se apreciaron diferencias en las variables sociodemográficas investigadas, pero 68% de los pacientes fueron menores de 10 años de edad. El promedio de edad en años de toda la muestra fue de 6.5 ± 0.3 ; los que fallecieron fueron menores (5.0 ± 0.5 , rango de 1.1, 12.1) que los sobrevivientes (7.2 ± 0.3 , rango de 1.3, 17.1) [$p = 0.003$]. Noventa por ciento de los sujetos tuvo una historia de contacto con garrapatas.

Únicamente en 15.7% de los pacientes se sospechó de fiebre maculosa en su primer contacto con un médico (cuadro I).

En el periodo se apreció una tendencia ascendente tanto en la morbilidad como en la mortalidad de pacientes hospitalizados, pues la incidencia pasó de 19.7 a 125.1 por millón, y la mortalidad aumentó de 3.3 a 23.3 por millón de habitantes (figura 1). En general, la letalidad también mostró un incremento consistente, pasando de 16.7% en 2004 a 28.6% en 2014.

Respecto de las características clínicas, se observó que los pacientes acudieron a consulta médica al segundo día de evolución y fueron enviados a un hospital de referencia tras 5.2 días de progreso de la enfermedad. La doxiciclina se comenzó al sexto día, tanto en los individuos que fallecieron (6.3 ± 0.3) como en los sobrevivientes (6.1 ± 0.7). El padecimiento pudo ser confirmado por estudios de laboratorio en 148 (70.5%) sujetos, aunque fue menor la proporción (52.4%) en los pacientes fatales que en los no fatales (78.2%) [$p < 0.001$]. Los síntomas y signos más frecuentemente reportados fueron la fiebre (99.5%), exantema (96.1%) y cefalea o irritabilidad (81.9%); el exantema fue petequial en 88% de los pacientes e involucró característicamente palmas y plantas. La presencia de sepsis severa fue más frecuente (52.4%) en los casos fatales que en los no fatales (23.8%) ($p < 0.001$); lo mismo ocurrió con la falla renal aguda ($p < 0.001$) que se observó en 60.3% de los pacientes que murieron y en 10.2% de los sobrevivientes (cuadro II).

Respecto de los datos de laboratorio, la cuenta leucocitaria promedio (15.6 ± 1.3) de los casos fatales fue superior ($p < 0.001$) a la de los no fatales (8.8 ± 0.7). Otro dato relevante fue la presencia de trombocitopenia (μL), con una media de 33.5 ± 5.6 , pero fue más baja (17.4 ± 5.3) en las defunciones que en los sobrevivientes (44.0 ± 7.3). También destacó la ocurrencia de hiponatremia (meq/L) tanto en los que fallecieron (130.6 ± 0.8) como en los no fatales (133.2 ± 0.4) (cuadro III).

Por otra parte, no hubo asociación significativa con variables sociodemográficas como localidad de residencia, pertenencia a algún grupo étnico, condición socioeconómica ni antecedentes de contacto con garrapatas. En el análisis multivariado, tres variables mantuvieron una relación significativa: la ocurrencia

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS SELECCIONADAS EN NIÑOS CON FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCASAS. SONORA, MÉXICO, 2004-2015

| Variable | n (%) | | | P* |
|-------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------|-------|
| | Casos fatales (n=63) | Casos no fatales (n=147) | Total (n=210) | |
| Sexo (masculino) | 33 (52.4) | 79 (53.7) | 112 (53.3) | 0.881 |
| Edad menor a 10 años | 47 (74.6) | 96 (65.3) | 143 (68.1) | 0.200 |
| Residencia en una localidad urbana | 51 (81.0) | 109 (74.2) | 160 (76.2) | 0.377 |
| Inicio de doxiciclina (≥ 5 días) | 37 (58.7) | 74 (50.3) | 111 (52.9) | 0.293 |
| Historia de contacto con garrapatas | 58 (92.1) | 131 (89.1) | 189 (90.0) | 0.621 |
| Muy bajo nivel socioeconómico | 56 (88.9) | 135 (91.8) | 191 (91.0) | 0.600 |
| Sospecha de fiebre maculosa en primera consulta | 6 (9.7) | 26 (17.8) | 33 (15.7) | 0.194 |

* Basada en una prueba exacta de Fisher

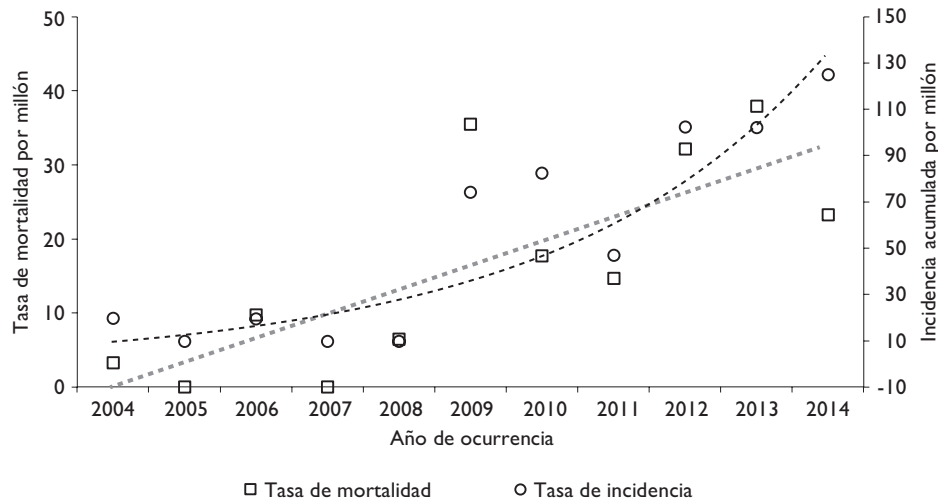


FIGURA I. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LA FIEBRE MACULOSA EN NIÑOS HOSPITALIZADOS DE SONORA, MÉXICO. 2004-2014

de falla renal aguda, con una RM_a de 8.79, IC 95% (3.46-22.33); la presencia de sepsis severa [$RM_a=3.71$, IC95% (1.44-9.58)] y el retraso en el inicio de la doxiciclina [$RM_a=2.95$, IC95% (1.10-7.95)] (cuadro IV).

Discusión

El presente estudio muestra que la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas provoca una elevada letalidad en población pediátrica hospitalizada, pues tres de cada diez sujetos hospitalizados murieron a consecuencia de la enfermedad. La letalidad observada es similar a la de otros reportes^{17,19} pero superior a la de regiones endémicas de Estados Unidos.^{14,16} La elevada frecuencia de resultados fatales es atribuida principalmente al retraso del diagnóstico y al comienzo tardío (≥ 5 días) de la doxiciclina,^{8,10} provocando un incremento de costos económicos y sociales²⁰ lo que ha sido asociado con desconocimiento del personal médico acerca del perfil clínico de la enfermedad.^{21,22}

La sospecha temprana de la FMMR constituye un desafío médico, ya que el cuadro clínico puede imitar padecimientos endémicos como el dengue, paludismo y hepatitis virales,^{23,24} así como ser enmascarado por coinfecciones que agravan las condiciones de los sujetos.²⁵ Por ello, el personal de salud debe familiarizarse con manifestaciones clínicas de la FMMR como la fiebre, la cefalea o irritabilidad y el exantema petequial que característicamente involucra a palmas y plantas, aunque esto puede indicar que la enfermedad fue tardíamente

sospechada.^{26,27} La presencia de sepsis, alteraciones neurológicas, hepáticas y renales son frecuentes en pacientes críticos que reciben tratamiento tardíamente.^{8,10,17,26}

Es necesario que los médicos consideren FMMR en cualquier niño o adolescente que solicite atención debido a fiebre persistente (≥ 48 horas) que no responde a los antibióticos convencionales y con una historia de exposición a garrapatas.^{15,28-30} Es decir, debe evaluarse cuidadosamente el entorno socioeconómico del paciente y buscar antecedentes que puedan orientar al médico a la sospecha temprana.⁸

Aunque idealmente la FMMR debe corroborarse mediante pruebas de laboratorio, su diagnóstico aún se basa en la sospecha clínica, pues la confirmación por IFI es tardía para guiar el manejo médico^{31,32} y no debe utilizarse como sustento para iniciar el tratamiento con doxiciclina.¹⁰ Técnicas más precisas y de mayor rapidez como la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR),³² mejor si se asocia con inmunohistoquímica,³³ así como la PCR en tiempo real, incrementan la oportunidad diagnóstica pero aún no son de uso extendido.³⁴

Al respecto, una limitación del presente estudio es que solamente obtuvimos evidencia serológica de infección por *R. rickettsii* en 70% de los pacientes, lo que pudo sobrestimar el diagnóstico de la enfermedad. Tampoco se exploraron las condiciones inmunológicas de los pacientes, lo que pudiera generar un sesgo en la estimación de la letalidad; futuros estudios pueden examinar el papel del estado inmunitario, enzimático y de micronutrientes en el resultado final de la enfermedad.

Cuadro II
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL MOMENTO DE LA ADMISIÓN HOSPITALARIA EN NIÑOS CON FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS. SONORA, MÉXICO, 2004-2015

| Variable | No. (%) | | | p* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|---------------|---------|
| | Fatal (n=63) | No fatal (n=147) | Total (n=210) | |
| Número de días desde el comienzo clínico hasta la presentación inicial a servicio médico (Mediana±RIQ) | 2.0±0.2 | 2.1±0.1 | 2.1±1.1 | 0.167‡ |
| Número de días desde el comienzo clínico hasta presentación en hospital de referencia (Mediana±RIQ) | 5.6±0.3 | 5.1±0.2 | 5.2±0.2 | 0.355‡ |
| Confirmado por laboratorio | 33 (52.4) | 115 (78.2) | 148 (70.5) | <0.001§ |
| Fiebre | 63 (100.0) | 146 (99.3) | 209 (99.5) | 1.000 |
| Cefalea# | 54 (85.7) | 118 (80.2) | 172 (81.9) | 0.435 |
| Exantema | 63 (100.0) | 139 (94.6) | 202 (96.1) | 0.109 |
| Involucra palmas y plantas | 58 (92.1) | 127 (86.4) | 185 (88.1) | 0.352 |
| Componente petequeal | 58 (92.1) | 115 (78.2) | 173 (82.4) | 0.017§ |
| Equimosis | 39 (61.9) | 47 (32.0) | 86 (40.9) | <0.001§ |
| Artralgias | 42 (62.7) | 115 (78.3) | 157 (74.8) | 0.085 |
| Mialgias | 46 (73.2) | 123 (83.7) | 169 (80.5) | 0.088 |
| Dolor abdominal | 45 (71.4) | 85 (57.8) | 130 (61.9) | 0.065 |
| Hepatomegalia | 52 (82.5) | 80 (54.4) | 132 (62.9) | <0.001§ |
| Edema pulmonar | 17 (27.0) | 17 (11.6) | 34 (16.2) | 0.008§ |
| Edema | | | | |
| Muñecas | 44 (69.8) | 67 (45.6) | 111 (52.8) | 0.002§ |
| Tobillos | 47 (74.6) | 69 (46.9) | 116 (55.2) | <0.001 |
| Periorbital | 50 (79.4) | 86 (58.5) | 136 (64.8) | 0.004§ |
| Estado mental alterado | | | | |
| Estupor, letargia, somnolencia | 9 (14.3) | 17 (11.6) | 26 (12.4) | 0.649 |
| Coma | 49 (77.8) | 46 (31.3) | 95 (45.2) | <0.001§ |
| Convulsiones | 16 (25.4) | 14 (9.6) | 30 (14.3) | 0.005§ |
| Sepsis severa (PCT >10.0 ng/mL) | 33 (52.4) | 35 (23.8) | 68 (32.4) | <0.001§ |
| Leucocitosis (>10 000/μL) | 49 (77.8) | 61 (41.5) | 110 (52.4) | <0.001§ |
| Cuenta plaquetaria | | | | |
| <50 000/μL | 52 (82.5) | 82 (55.8) | 134 (63.8) | <0.001§ |
| 50 000 to 100,000/μL | 8 (12.7) | 36 (24.5) | 44 (21.0) | 0.065 |
| >100 000/μL | 3 (4.8) | 29 (19.7) | 32 (15.2) | 0.006§ |
| Hiponatremia (<135 mEq/L) | 44 (69.8) | 84 (57.1) | 128 (61.0) | 0.092 |
| Creatinina sérica elevada& | 33 (52.4) | 16 (10.9) | 49 (23.3) | <0.001§ |
| Falla renal aguda | 38 (60.3) | 15 (10.2) | 53 (25.2) | <0.001§ |

* Basada en una prueba exacta de Fisher

‡ Basada en una prueba de U de Mann-Whitney. RIQ=Rango inter cuartil

§ Estadísticamente significativa al 95% de confianza

Considerado como irritabilidad en los niños menores de dos años de edad

& Nivel de creatinina plasmática arriba del punto de corte (0.9 mg/dL)

Adicionalmente, los hallazgos clínicos que se identificaron son únicamente de pacientes hospitalizados, lo que introduce un sesgo de selección que puede sobrestimar los resultados, por lo que no pueden ser trasladados a la población general.

Por otra parte, los hallazgos de laboratorio son poco específicos, aunque algunos de ellos son relativamente frecuentes y pueden orientar a la sospecha diagnóstica. La trombocitopenia es un dato muy recurrente, que es consecuencia del secuestro plaquetario y su destrucción

Cuadro III
HALLAZGOS DE LABORATORIO EN NIÑOS CON FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS.
SONORA, MÉXICO, 2004-2015

| Marcador | Media geométrica ± Error estándar | | Total (n=210) | p* |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|---------------|--------|
| | Fatal (n=63) | No fatal (n=147) | | |
| Leucocitos/μL (ref. 4.6-10.2) | 15.6 ± 1.3 | 8.8 ± 0.7 | 10.4 ± 0.7 | <0.001 |
| Neutrófilos/μL (ref. 2.8-5.2) | 12.7 ± 1.1 | 5.4 ± 0.4 | 7.0 ± 0.5 | <0.001 |
| Plaquetas/μL (ref. 150-450) | 17.4 ± 5.3 | 44.0 ± 7.3 | 33.5 ± 5.6 | 0.024 |
| Procalcitonina sérica, ng/mL (ref. 0-0.5) | 17.8 ± 4.4 | 4.3 ± 1.8 | 6.5 ± 1.9 | <0.001 |
| Creatinina sérica, mg/dL (ref. 0.5-0.9) | 1.1 ± 0.1 | 0.5 ± 0.1 | 0.6 ± 0.1 | <0.001 |
| Nivel de sodio sérico, mEq/L (ref. 136-146) | 130.6 ± 0.8 | 133.2 ± 0.4 | 132.5 ± 0.4 | 0.001 |
| Proteínas séricas totales, mg/dL (ref. 6.4-8.3) | 4.7 ± 0.1 | 5.3 ± 0.1 | 5.1 ± 0.1 | <0.001 |
| Albúmina sérica, mg/dL (ref. 3.9-4.9) | 2.5 ± 0.1 | 3.0 ± 0.1 | 2.8 ± 0.1 | 0.003 |
| Tiempo de protrombina, seg. (ref. 11.1-14.1) | 18.6 ± 0.9 | 14.7 ± 0.2 | 15.7 ± 0.3 | <0.001 |
| Tiempo parcial de tromboplastina, seg. (ref. 20-40) | 46.1 ± 3.4 | 36.4 ± 1.7 | 39.1 ± 1.6 | 0.005 |
| Transaminasa glutámica oxalacética, U/L (ref. 0-32) | 226.0 ± 51.2 | 108.3 ± 7.3 | 134.3 ± 16.7 | 0.001 |
| Transaminasa glutámica pirúvica, U/L (ref. 7-31) | 78.9 ± 16.7 | 56.0 ± 3.7 | 61.9 ± 5.6 | 0.061 |
| Deshidrogenasa láctica, U/L (ref. 240-400) | 1449.0 ± 147.2 | 912.9 ± 37.6 | 1046.2 ± 56.0 | <0.001 |
| Títulos de Ac' sIgM en IFI [†] | 256.0 ± 109.9 | 396.3 ± 104.0 | 364.2 ± 86.7 | 0.525 |
| Títulos de Ac' sIgG en IFI [‡] | 540.4 ± 121.8 | 715.7 ± 250.4 | 690.4 ± 265.3 | 0.726 |

* Basada en una prueba de T

† Títulos de inmunoglobulina M en prueba de inmunofluorescencia indirecta [Casos fatales=32; Casos no fatales=92]

‡ Títulos de inmunoglobulina G en prueba de inmunofluorescencia indirecta [Casos fatales=23; Casos no fatales=89]

Cuadro IV
PREDICTORES DE MORTALIDAD EN NIÑOS HOSPITALIZADOS POR FIEBRE MACULOSA
DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS. SONORA, 2004-2015.
RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA*

| Variable | Coefficiente β | Error Estándar | RM _a [‡] | IC 95% |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------|---------------------------|
| Intercepto | -2.33 | 0.28 | 0.10 | (0.02-0.42) |
| Retraso en el inicio de doxiciclina (≥ 5° día) [I=Si] | 1.08 | 0.51 | 2.95 | (1.10-7.95) [§] |
| Falla renal aguda (I=Si) | 2.17 | 0.48 | 8.79 | (3.46-22.33) [§] |
| Sepsis severa (I=Si) | 1.31 | 0.48 | 3.71 | (1.44-9.58) [§] |
| Edad (I= Menor de 10 años) | 1.07 | 0.57 | 2.93 | (0.97-8.87) |
| Hipoproteinemia [<6.4 g/dL] (I=Si) | 0.70 | 0.92 | 2.02 | (0.33-12.32) |
| Equimosis (I=Si) | 0.46 | 0.46 | 1.58 | (0.64-3.91) |
| Petequias (I=Si) | -0.88 | 0.70 | 0.42 | (0.11-1.64) |
| Trombocitopenia <50 000 μL (I=Si) | 1.08 | 0.64 | 2.95 | (0.84-10.35) |

* La significancia del modelo final fue examinada por Log Likelihood [-66.36229]. R2 del modelo = 0.50224

‡ RMa=Razón de momios ajustada tomando en cuenta todas las variables incluidas en el modelo final

§ Estadísticamente significativos al 95% de confianza

en la microcirculación.¹¹ En nuestra serie, la media de plaquetas/μL fue inferior a 50 000 en dos tercios de los pacientes y ocurrió en 8 de cada 10 casos fatales, una proporción superior a un estudio de Walker.³⁵ El hallaz-

go es importante pues su presencia se relaciona con el desarrollo de falla renal aguda, así como con deterioro neurológico, e indica la severidad de la vasculitis que ocurre en pacientes hospitalizados.³⁶

Otro dato importante es la elevación de la creatinina sérica como un indicador de una fase avanzada de la enfermedad.^{35,36} Aunque se ha señalado que la cuenta leucocitaria no es útil para diferenciar FMMR de otras condiciones,¹¹ se aprecia que la leucocitosis a expensas de neutrofilia fue significativamente más frecuente en los casos fatales que en los sobrevivientes, lo que pudo estar relacionado con el estado séptico de 52% de los pacientes que murieron.

Respecto de los factores asociados con la mortalidad por FMMR, se corroboró que el principal es el retraso (≥ 5 días) en el inicio de la doxiciclina que fue tres veces más frecuente en los niños que murieron, lo que puede ser un indicador indirecto de calidad de atención médica.^{37,38} Mientras, el desarrollo de falla renal aguda (FRA) fue el predictor más poderoso, pues el riesgo de muerte fue nueve veces mayor en los que presentaron FRA. Este hallazgo es consistente con reportes previos^{27,35,36,39} por lo que debe ponerse especial cuidado al comportamiento de biomarcadores y datos clínicos que sugieran FRA en niños hospitalizados por FMMR. La presencia de FRA se asocia con el retraso en el tratamiento antimicrobiano específico, y es resultado de las alteraciones en la permeabilidad capilar inducidas por *R. rickettsii*^{35,36,39} de modo que esta complicación puede evitarse con la sospecha diagnóstica temprana. Finalmente, la presencia de sepsis incrementó casi cuatro veces la probabilidad de muerte en los niños hospitalizados por FMMR. Al respecto, la ocurrencia de sepsis en pacientes con FMMR ha sido ya señalada y debe considerarse cuidadosamente cuando existe el antecedente de casos previos por *R. rickettsii* en una determinada región geográfica.⁴⁰

Conclusión

La FMMR es una enfermedad reemergente en Sonora, con un número creciente de niños y adolescentes hospitalizados, así como con una elevada letalidad si no se prescribe oportunamente el uso de doxiciclina. Sus manifestaciones clínicas principales son fiebre, cefalea y exantema, pero son poco específicas y son comunes a diversos padecimientos endémicos de la región, por lo que su sospecha temprana debe sustentarse, adicionalmente, en criterios epidemiológicos. El retraso ≥ 5 días del inicio del tratamiento con doxiciclina después del comienzo sintomático se asocia con complicaciones fatales como la sepsis y la falla renal aguda, que son dos predictores de la mortalidad en niños infectados por *R. rickettsii*.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo brindado por las autoridades del hospital en donde se llevó a cabo el estudio para acceder a las fuentes de datos y la valoración ética que proporcionaron al diseño propuesto.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Walker D, Ismail N. Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. *Nature Rev* 2008;6:375-386. <http://doi.org/cvcr7k>
- Labruna M, Mattar S, Nava S, Bermúdez S, Venzal JM, Dolz G et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain, and Portugal. *Rev MVZ Cordoba* 2011;16(2):2435-2457.
- Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of ticks. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:195-215. <http://doi.org/dxbhz7>
- Bustamante M. Una nueva rickettsiosis en México. Existencia de la fiebre manchada Americana en los estados de Sinaloa y Sonora. *Rev Inst Sal Enf Trop* 1943;4(3):189-211.
- Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Padilla-Zamudio G, Rojas-Guerra MG. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gac Med Mex* 2007;143(2):137-140.
- De Lara-Huerta F, Cárdenas-Barragán R. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Rev Enf Infec Pediatr* 2008;22(85):4-9.
- Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado KR, Arias-León JJ, Walker D, Zavala-Velázquez JE. An increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico, involving children. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79(6):907-910.
- Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica SS-595-13 "Prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en población pediátrica y adulta en el primer y segundo nivel de atención". México: Secretaría de Salud, 2013 [consultado el 21 de julio de 2015]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/SS_595_13_FIEBREMACHADAROCKETTSIA/SS_595_13_RER.pdf
- Tinoco-Gracia L, Quiroz-Romero H, Quintero-Martínez MT, Rentería-Evangelista TB, González-Medina Y, Barreras-Serrano A, et al. Prevalence of *Rhipicephalus sanguineus* ticks on dogs on a region of the Mexico-USA border. *Vet Rec* 2009;164:59-61. <http://doi.org/fj4ck8>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain spotted fever, Ehrlichiosis, and Anaplasmosis. United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(RR-4):1-28.
- Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22:415-432. <http://doi.org/btg8pf>
- Demma LJ, Holman RC, Mikosz CA, Curns AT, Swerdlow DL, Paisano EL, et al. Rocky Mountain spotted fever hospitalizations among American Indians. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75(3):537-541.
- Álvarez-Hernández G, Contreras-Soto JJ. Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012. *Salud Publica Mex* 2013; 55(2): 151-152. <http://doi.org/bd2f>

14. Openshaw JJ, Swerdlow DL, Krebs JW, Holman RC, Mandel E, Harvey A, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 2000-2007: interpreting contemporary increases in incidence. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(1):174-182. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.090296>
15. McQuiston JH, Guerra MA, Watts MR, Lawaczek E, Levy C, Nicholson WL, et al. Evidence of exposure to spotted fever group Rickettsia among Arizona dogs outside a previously documented outbreak area. *Zoonoses Public Health* 2011;58:85-92. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3113.2010.04522.x>
16. Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD, Callinan LS, McQuiston LH. Fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1999-2007. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86(4):713-719. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.110522>
17. Angerami RN, Oliveira-Moraes E, Katz G, Jacintho da Silva L. Brazilian spotted fever: in the paediatric age-segment in the state of Sao Paulo, southeastern Brazil, 2003-2006. *CMI* 2009;15(2):205-206. <http://doi.org/10.1186/1745-2917-15-205>
18. Pugin J, Meisner M, Léon A, Gendrel D, Fernández-López A. Guide for the clinical use of procalcitonin (PCT) in diagnosing and monitoring of sepsis, 7^o ed. Alemania: Brams, 2008:7-15. [consultado el 15 de agosto de 2015]. Disponible en: http://www.procalcitonin.com/pct-guide/pdf/2008-09/PCT_Guide_EN.pdf
19. Gómez-Rivera N, Álvarez-Hernández G, García-Zárate MG, Fonseca-Chon I, Villalobos-García L, Cano-Rangel MA. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas: experiencia hospitalaria. *Rev Mex Pediatr* 2013;80(6):227-231.
20. Drexler NA, Traeger MS, McQuiston JH, Williams V, Hamilton C, Regan JJ. Medical and indirect costs associated with a Rocky Mountain spotted fever epidemic in Arizona, 2002-2011. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93(3):549-551. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.140522>
21. Mosites E, Carpenter LR, McElroy K, Lancaster MJ, Ngo TH, McQuiston J, et al. Knowledge, attitudes, and practices regarding Rocky Mountain spotted fever among healthcare providers, Tennessee, 2009. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88(1):162-166. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.120522>
22. Zientek J, Dahlgren SF, McQuiston JH, Regan J. Self-reported treatment practices by healthcare providers could lead to death from Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr* 2014;164:416-418. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrics.2014.02.011>
23. Razzaq S, Schutze GE. Rocky Mountain spotted fever: A physician's challenge. *Pediatr Rev* 2005;26(4):125-130. <http://doi.org/10.1177/0885066605273522>
24. Kulkarni A. Childhood rickettsiosis. *Indian J Pediatr* 2011;78:81-87. <http://doi.org/10.1007/s12098-010-0499-9>
25. Raczniak GA, Kato C, Chung IH, Austin A, McQuiston JH, Weis E, et al. Case report: Co-infection of *Rickettsia rickettsii* and *Streptococcus pyogenes*: Is fatal Rocky Mountain spotted fever underdiagnosed? *Am J Trop Med Hyg* 2014;91(6):1154-1155. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.130522>
26. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LER, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr* 2007;150:180-184. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.011>
27. Alvarez-Hernandez G, Murillo-Benitez C, Candia-Plata MC, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:125-130. <http://doi.org/10.1093/pid/piv022>
28. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever: A clinician's dilemma. *Arch Intern Med* 2003;163:769-774. <http://doi.org/10.1093/archinte/163.6.769>
29. Drexler N, Miller M, Gerding J, Todd S, Adams L, Dahlgren FS, et al. Community-based control of the brown dog tick in a region with high rates of Rocky Mountain spotted fever, 2012-2013. *PLoS ONE* 2014;9(12):e112368. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0112368>
30. Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, Paddock CD, Blau DM, Eremeeva ME, et al. Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005;353:587-594. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa050087>
31. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff JR, Blanco G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1108-1132. <http://doi.org/10.1054/cmi.2004.1511>
32. Oteo JA, Nava S, de Sousa R, Mattar S, Venzal JM, Abarca K, et al. Guías Latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Rev Chil Infectol* 2014;31(1):54-65. <http://doi.org/10.4067/S0712-08532014000100005>
33. Dantas-Torres F. Rocky Mountain Spotted Fever. *Lancet Infect Dis* 2007;7:724-732. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70066-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70066-8)
34. Kato CY, Chung IH, Robinson LK, Austin AL, Dasch GA, Masungu RF. Assessment of real-time PCR assay for detection of *Rickettsia ssp.* and *Rickettsia rickettsii* in banked clinical samples. *J Clin Microbiol* 2013;51(1):314-317. <http://doi.org/10.1128/JCM.01851-12>
35. Walker DH, Mattern WD. Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1979;139:443-448. <http://doi.org/10.1001/archint.139.4.443>
36. Conlon PJ, Procop GW, Fowler V, Eloubeidi MA, Smith SR, Sexton DJ. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Med* 1996;101:621-626. [http://doi.org/10.1016/S0735-6757\(96\)00101-1](http://doi.org/10.1016/S0735-6757(96)00101-1)
37. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1118-1121. <http://doi.org/10.1093/cid/20.5.1118>
38. Minnich L, McJunkin JE, Bixler D, Slemper C, Haddy L, Busse F, et al. Consequences of delayed diagnosis of Rocky Mountain spotted fever in children - West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. *MMWR* 2000;49:885-888.
39. Bradford WD, Croker BP, Tisher CC. Kidney Lesions in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Pathol* 1979;97:381-392.
40. Decker CF. When to suspect tick-borne illness? *Dis Mon* 2012;58:330-334. <http://doi.org/10.1016/j.dismon.2012.03.001>