

# Síntomas gastrointestinales, disfunción respiratoria, hepática y renal, principales factores asociados a letalidad por rickettsiosis transmitida por garrapatas en Mexicali, Baja California, México

## Gastrointestinal symptoms, respiratory, hepatic and renal dysfunction, main factors associated with lethality due to tickborne rickettsiosis in Mexicali, Baja California, Mexico

Elvira Solís-Alvarado<sup>1,a</sup>, Angélica María Martínez-Contreras<sup>2,b</sup>, María Elena Haro-Acosta<sup>3,c</sup>, Vanessa Johanna Caro<sup>4,d</sup>, Joaquín Ernesto Álvarez-Cano<sup>4,e</sup>, Alberto Barreras-Serrano<sup>5,f</sup> y Carmen Gorety Soria-Rodríguez<sup>6,g</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Familiar No. 16, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional en Baja California. Mexicali, Baja California, México.

<sup>2</sup>Hospital de Gineco Pediatría con Medicina Familiar No. 31, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional en Baja California. Mexicali, Baja California, México.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina Mexicali de la Universidad Autónoma de Baja California.

<sup>4</sup>Unidad de Medicina Familiar No. 28, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional en Baja California. Mexicali, Baja California, México.

<sup>5</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias de la Universidad Autónoma de Baja California.

<sup>6</sup>Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional en Baja California. Mexicali, Baja California, México.

<sup>a</sup><https://orcid.org/0009-0004-2550-2901>

<sup>b</sup><https://orcid.org/0000-0002-2955-3587>

<sup>c</sup><https://orcid.org/0000-0002-0388-8215>

<sup>d</sup><https://orcid.org/0000-0001-9532-6641>

<sup>e</sup><https://orcid.org/0009-0003-2286-8353>

<sup>f</sup><https://orcid.org/0000-0003-4610-8933>

<sup>g</sup><https://orcid.org/0000-0003-4128-6765>

Los autores declaran no tener conflicto de interés, ni relación financiera o personal que pudiera ocasionar un sesgo no intencionado en la investigación. Se declara no haber recibido financiamiento.

Recibido: 30 de julio de 2023 (segunda versión: 26 de diciembre de 2023) / Aceptado: 26 de enero de 2024

### Resumen

**Introducción:** La rickettsiosis, enfermedad potencialmente mortal, es transmitida por vectores como *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis* y *D. andersonii*, reservorios de *Rickettsia rickettsii*. En Baja California, México, es endémica, multifactorial, tiene alta letalidad, sus manifestaciones clínicas inespecíficas y ataque multisistémico dificultan el diagnóstico y tratamiento oportuno. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo asociados a la letalidad por rickettsiosis transmitida por garrapatas en Mexicali, Baja California. **Pacientes y Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo, de 40 registros de pacientes con diagnóstico confirmado de rickettsiosis, periodo 2014 a 2018. Variables analizadas: sociodemográficas, clínicas, laboratorio clínico, evolución y desenlace. Se reportan

### Abstract

**Background:** Rickettsiosis, a potentially fatal disease, is transmitted by vectors such as *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis* and *D. andersonii*, reservoirs of *Rickettsia rickettsii*. In Baja California, Mexico, it is endemic, multifactorial, has high lethality, its nonspecific clinical manifestations and multisystem attack make diagnosis and timely treatment difficult. **Aim:** Identify the risk factors associated with lethality due to tick-transmitted rickettsiosis in Mexicali, Baja California. **Methods:** Observational, analytical, cross-sectional, retrospective study of 40 records of patients with a confirmed diagnosis of rickettsiosis, period 2014 to 2018. Analyzed variables: sociodemographic, clinical, clinical laboratory, evolution and outcome. Frequencies and association measures are reported. **Results:** 24 patients died and 16

### Correspondencia a:

Carmen Gorety Soria Rodríguez.  
carmengsoria@gmail.com

frecuencias y medidas de asociación. **Resultados:** 24 defunciones y 16 vivos. Más de 90% tuvo contacto conocido con garrapatas. Afectó en su mayoría a < 45 años en ambos grupos. La evolución antes del ingreso fue similar y la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes vivos ( $3,2 \pm 4,7$  vs  $10,62 \pm 7,6$   $p = 0,0002$ ). Fiebre, cefalea, mialgias fueron predominantes. Datos asociados con letalidad: disfunción respiratoria (OR 38,33 IC95% 4,06-361,3  $p < 0,0001$ ), creatinina elevada (OR 15,4 IC95% 3,08-76,77  $p < 0,0003$ ), retardo del llenado capilar (OR 13,0 IC95% 2,73-61,78  $p = 0,0005$ ), dolor abdominal (OR 8,33, IC95% 1,90-36,44  $p = 0,0029$ ), AST (OR 7,5, IC95% 1,69-33,27  $p = 0,005$ ). **Conclusión:** Esta enfermedad requiere de identificación temprana de factores que se asocian con letalidad para un tratamiento oportuno y adecuado.

**Palabras clave:** rickettsiosis; fiebre maculosa; *Rickettsia rickettsii*; letalidad; factores de riesgo.

survived. More than 90% had reported contact with ticks. It mostly affected < 45 years in both groups. The evolution before admission was similar, and the hospital stay was longer in patients who lived ( $3.2 \pm 4.7$  vs  $10.62 \pm 7.6$   $p = 0.0002$ ). Fever, headache, and myalgia are predominant. Data associated with lethality: respiratory dysfunction (OR 38.33 95% CI 4.06-361.3  $p < 0.0001$ ), elevated creatinine (OR 15.4 95% CI 3.08-76.77  $p < 0.0003$ ), delayed capillary refill (OR 13.0, 95% CI 2.73-61.78  $p = 0.0005$ ), abdominal pain (OR 8.33, 95% CI 1.90-36.44  $p = 0.0029$ ), AST (OR 7.5, 95% CI 1.69-33.27  $p = 0.005$ ). **Conclusion:** This disease requires early identification of factors that are associated with lethality for timely and adequate treatment.

**Keywords:** rickettsiosis; spotted fever; *Rickettsia rickettsii*; lethality; risk factors.

## Introducción

Las enfermedades producidas por las diferentes especies de bacterias gramnegativas de la familia *Rickettsiaceae* son conocidas como rickettsiosis. Son zoonóticas, transmitidas por vectores (pulga, piojo, garrapata, ácaro). Las rickettsias tienen la característica de ser intracelulares obligadas y producen vasculitis de pequeños vasos por infección directa a las células endoteliales; este hecho causa la gran diversidad de síntomas y signos dependiendo de los sitios mayormente afectados<sup>1</sup>.

Las bacterias del género *Rickettsia*, se han clasificado en los grupos: tifo (*Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowazekii*), fiebres manchadas (*Rickettsia africae*, *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia rickettsii*), transicional (*Rickettsia akari* y *Rickettsia felis*) y el grupo ancestral (*Rickettsia belli* y *Rickettsia canadensis*). Dependiendo del área geográfica, hospedero y el vector, las especies de rickettsias se ubican en diferentes nichos ecológicos. En América, una de las especies más frecuentes del grupo de fiebres manchadas es *R. rickettsii*. Diferentes especies de garrapatas son reservorios y vectores; por ejemplo, en Estados Unidos de América (E.U.A.) *Dermacentor variabilis* y *D. andersonii* son los vectores, en México es la garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y en América del Sur *Amblyomma cajennense*. En el caso de *R. felis*, que también es prevalente en América, sur de Europa y el sureste de México, el vector principal es la pulga de gato<sup>1-4</sup>.

A principios del año 2000, en Arizona, E.U.A., que colinda con Sonora México, se documentaron algunos casos de fiebre manchada. En el resto de México, hasta antes del año 2008, solo se habían documentado casos esporádicos de fiebre manchada y de tifus. En diciembre del 2008, se identificaron los primeros casos en habitantes de la ciudad de Mexicali, Baja California, México, situada en la frontera norte del país y colindante con California, E.U.A. Las autoridades sanitarias estatales, nacionales y los centros de investigación de la Universidad Autónoma de Baja California, con el apoyo de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta, GA, E.U.A., abordaron la emergencia epidemiológica que afectó a más de 4.000

personas. En los reportes del Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California (ISESALUD), en el periodo 2009-2019, de un análisis retrospectivo a partir de informes hospitalarios de la entidad, se notificaron 4.290 personas de Mexicali que presentaron la enfermedad compatible con fiebre maculosa; en 921 se confirmó el diagnóstico por laboratorio, identificando *R. rickettsii* y fallecieron 140 pacientes correspondiendo a una tasa de letalidad de 17,9% en los once años de análisis, lo que muestra el impacto de esta enfermedad<sup>5,6</sup>.

La sintomatología es inespecífica por lo que simula otras enfermedades y el diagnóstico es difícil. La enfermedad se manifiesta en los primeros cinco días con fiebre alta, cefalea, mialgias, compromiso del estado general, náuseas, vómitos, y en esta etapa el tratamiento es oportuno. Dependiendo de la extensión de la vasculitis y el tiempo de evolución, el cuadro clínico se puede manifestar con exantema, que en un inicio es evanescente y macular, transformándose luego en maculopapular y petequeal. También ocurre afectación de órganos como el pulmón donde se produce neumonitis; en el sistema nervioso central ocasiona meningitis, y en la piel ictericia, necrosis sobre todo en extremidades, gangrena, para finalmente ocasionar disfunción orgánica y muerte<sup>10,11</sup>.

Se han descrito algunos factores relacionados con la letalidad en los pacientes con rickettsiosis, entre ellos, el tiempo de inicio del tratamiento más allá del día cinco del inicio de los síntomas, enfermedades concomitantes como alcoholismo, enfermedad pulmonar crónica, síntomas gastrointestinales, organomegalia, alteración del estado mental, exantema petequeal, aminotransferasas elevadas, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia<sup>7,8</sup>. Adicionalmente, se han reportado la falla renal aguda asociada con la letalidad, así como sepsis<sup>9</sup>.

A pesar de las medidas preventivas para disminuir la carga del vector y difundir sobre las características de la enfermedad en la población y personal sanitario, la zona persiste endémica y la oportunidad diagnóstica y terapéutica se pierde aun cuando la enfermedad es tratable. Baja California es uno de los estados con el mayor número de casos y es indispensable el análisis de los factores que puedan estar contribuyendo con la letalidad.

### Objetivo

Identificar los factores de riesgo asociados a la letalidad por rickettsiosis en el Hospital General de Zona No. 30 (HGZ No. 30) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de Mexicali, Baja California.

### Pacientes y Método

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo, a partir de los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el HGZ No. 30 del IMSS en Mexicali, Baja California, México, con diagnóstico confirmado de rickettsiosis, durante el periodo de 2014 a 2018. La definición de casos se estableció por la Dirección General de Epidemiología<sup>12</sup>.

Se identificó como *caso probable* a toda persona con fiebre y dos o más de los signos o síntomas: cefalea, mialgias, exantema, náuseas, hiperemia faríngea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, alteraciones neurológicas, signos meníngeos, alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR), púrpura, hemorragias a cualquier nivel, alteraciones hepáticas o hematológicas, hiponatremia, leucocitosis, leucopenia, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) o choque, sumados a alguno de los siguientes factores epidemiológicos: a) presencia de vectores en áreas de residencia o visitadas en las dos semanas previas al inicio del cuadro; b) antecedentes de visita o residencia en áreas con transmisión de rickettsiosis en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico; c) existencia de casos confirmados en la localidad y d) antecedente de mordedura de garrapata o contacto con perros en las dos semanas previas al inicio del cuadro.

Se consideraron *casos confirmados* aquellos casos probables que tuvieron títulos de anticuerpos contra antígenos de *R. rickettsii*  $\geq 1:64$  por inmunofluorescencia indirecta (IFI), o prueba de reacción de la polimerasa en

cadena en tiempo real (RPC-TR) en sangre total o LCR positiva para *Rickettsia* spp. Las pruebas se realizaron en el Laboratorio Central de Epidemiología del Centro Médico La Raza del IMSS y con el apoyo del Laboratorio Estatal de Salud Pública (LESP) del ISESALUD. Los análisis moleculares al inicio del brote se realizaron mediante RPC-punto final, utilizando un ensayo específico para identificar la lipoproteína de membrana externa 17kD (rOmpA) y proteína 135 (rOmpB). Una vez validados por el Instituto Nacional de Diagnóstico Referencia Epidemiológicos (InDRE), organismo rector en México, se utilizó un ensayo específico en tiempo real dirigido a un segmento de 74 pb del gen de la citrato sintasa, cuyo valor de corte fue  $< 38$  para ser considerado positivo. A partir del año 2019 este último se estableció para el diagnóstico molecular de rickettsiosis por el InDRE de la Secretaría de Salud de México<sup>13</sup>.

**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 16 años con confirmación de caso para *Rickettsia* spp por RPC-TR y/o títulos de anticuerpos contra antígenos de *R. rickettsii*  $\geq 1:64$  por IFI, hospitalizados. Se integraron dos grupos: pacientes vivos y fallecidos. Las variables analizadas fueron epidemiológicas, clínicas, de laboratorio, tratamiento, estancia hospitalaria y desenlace. La evaluación incluyó la identificación de disfunciones orgánicas y riesgo de morir basado en criterios clínicos y de laboratorio del *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) que comprende tres signos clínicos fácilmente valorables: frecuencia respiratoria  $> 22$ /min, presión arterial sistólica  $< 100$  mmHg y alteración del estado mental (escala de coma de Glasgow  $< 15$ ). La presencia de dos o más criterios (qSOFA  $\geq 2$ ) representa un riesgo de morir mayor<sup>14</sup>. Se excluyeron aquellos registros con información incompleta. En el análisis estadístico se obtuvieron frecuencias de las variables categóricas en general y por grupos (vivos y fallecidos), para las variables cuantitativas se obtuvo la media y desviación estándar. Para la diferencia entre grupos se utilizó  $\chi^2$  de Mantel-Haenzel o Fisher; la independencia entre dos criterios o su rechazo se evaluó utilizando razón de momios e intervalo de confianza de 95%. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SAS 9.4.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética y Comité Local de Investigación en Salud del HGZ No. 30 que se registró en dicho comité, de acuerdo con la normativa del IMSS con el número R-2018-201-013.

### Resultados

Se incluyeron 48 registros de pacientes hospitalizados con diagnóstico de rickettsiosis durante el periodo de estudio y solo 40 reunieron los criterios de inclusión. En el grupo de pacientes vivos se ubicaron 16 casos y en el de fallecidos 24 (Figura 1).

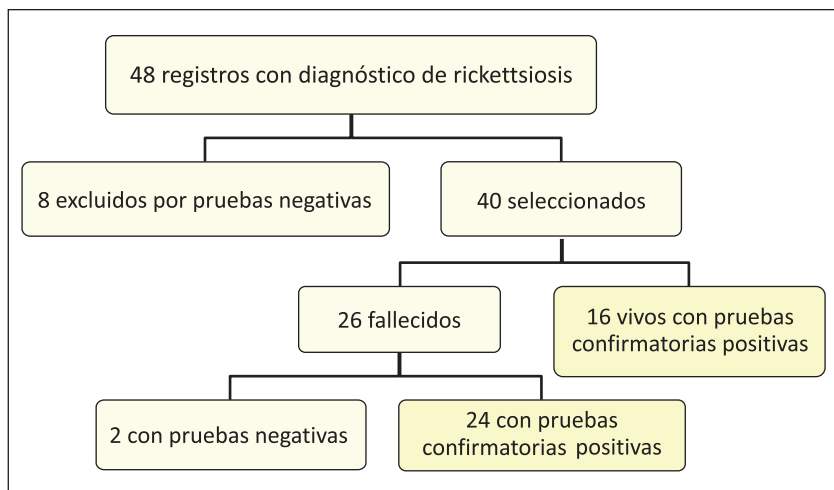


Figura 1. Selección de la población de estudio.

Al 100% de la población de estudio se le realizó RPC-TR y en dos pacientes que fallecieron las titulaciones de los anticuerpos contra antígeno de *R. rickettsii* fueron de 1:512.

Los pacientes más afectados fueron menores de 45 años, representando 67,5% del total. El 37,5% (9/24) del grupo de fallecidos fue del sexo masculino vs 62,5% (15/24) femenino; en el grupo de sobrevivientes 50% (8/16) fueron femeninos, no encontrando diferencia entre los grupos ( $p = 0,43$ ).

En todas las zonas de Mexicali se identificaron casos, las más sobresalientes fueron zona sureste, valle de Mexicali y colindantes con Sonora con 58,3% en el grupo de fallecidos vs 37,5% en el grupo de sobrevivientes ( $p = 0,20$ ). En todos los sobrevivientes se encontró el antecedente de exposición al vector (Tabla 1). No se

observaron diferencias ( $p > 0,05$ ) en los valores medios de edad entre los dos grupos de pacientes.

El promedio de días previos al ingreso de los pacientes fue similar en ambos grupos (Tabla 1); sin embargo, los de estancia hospitalaria fueron menores significativamente ( $p = 0,0002$ ) en el grupo de fallecidos ( $3,16 \pm 4,67$ ) comparado con los que vivieron ( $10,62 \pm 7,58$ ).

Las características clínicas y de laboratorio más frecuentes se muestran en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se describe la asociación entre los síntomas y disfunciones orgánicas con la letalidad de los grupos de estudio.

Todos los pacientes recibieron el tratamiento de elección: doxiciclina; sin embargo, algunos casos se combinaron con antimicrobianos como ceftriaxona y ciprofloxacino. El manejo antimicrobiano combinado

**Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con rickettsiosis**

Característica	Fallecidos n = 24 Promedio $\pm$ DE	Vivos n = 16 Promedio $\pm$ DE	p
Edad (años)	39,6 (15,6)	43,5 (16,7)	0,56*
Evolución antes del ingreso			
Días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso a hospital	4,8 (1,5)	4,0 (2,1)	0,41
Días desde ingreso a hospital hasta su egreso (vivo o fallecido)	3,2 (4,7)	10,6 (7,6)	<b>0,0002</b>
Grupos de edad (años)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
16-25	6 (25,0)	1 (6,2)	> 0,05
26-35	5 (20,8)	4 (25,0)	
36-45	5 (20,8)	6 (37,5)	
46-55	3 (12,5)	0 (0)	
56-65	4 (16,6)	4 (25,0)	
> 66	1 (4,1)	1 (6,3)	
Sexo			
Masculino	9 (37,5)	8 (50,0)	> 0,05
Femenino	15 (62,5)	8 (50,0)	
Zona Geográfica Municipio			
Noroeste	4 (16,6)	3 (18,7)	> 0,05
Centro Norte	2 (8,3)	1 (6,2)	
Noreste	2 (8,3)	3 (18,7)	
Suroeste	2 (8,3)	1 (6,2)	
Centro Sur	0 (0)	2 (12,5)	
Sureste	8 (33,3)	2 (12,5)	
Valle de Mexicali	5 (20,8)	3 (18,7)	
Otras (Zonas colindantes con Sonora)	1 (4,1)	1 (6,2)	
Contacto con garrapatas	23 (95,8)	16 (100)	> 0,05

DE= desviación estándar. \*La comparación entre grupos se realizó con t-Student.

**Tabla 2. Características clínicas y alteraciones de laboratorio más frecuentes en pacientes con rickettsiosis**

Característica	Fallecidos (n = 24) Frecuencia (%)	Vivos (n = 16) Frecuencia (%)	p
Fiebre	24 (100)	16 (100)	> 0,05
Cefalea	24 (100)	15 (93,8)	
Mialgias	21 (87,5)	12 (75,0)	
Vómitos	19 (79,2)	11 (68,7)	
Dolor abdominal	20 (83,3)	6 (37,5)	<b>0,003</b>
Diarrea	16 (66,7)	3 (18,7)	<b>0,003</b>
Exantema	19 (79,2)	8 (50,0)	0,056
Inyección conjuntival	1 (4,2)	0	> 0,05
Edema palpebral	3 (12,5)	0	
Ictericia	9 (37,5)	2 (12,5)	0,08
Retardo del llenado capilar	18 (75,0)	3 (18,7)	<b>0,005</b>
Leucocitosis	10 (41,7)	8 (50,0)	0,61
Neutrofilia	15 (62,5)	10 (62,5)	> 0,05
Monocitosis	2 (8,3)	1 (6,2)	
Plaquetopenia	23 (95,8)	13 (81,2)	
Aumento de aminotransferasas	20 (83,3)	6 (37,5)	<b>0,003</b>
Acidosis metabólica	23 (95,8)	2 (12,5)	< 0,0001
Tiempo parcial de tromboplastina elevado (TPT)	21 (87,5)	10 (62,5)	0,06
Índice Internacional Normalizado INR elevado	4 (16,7)	1 (6,2)	0,33

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio asociados con letalidad por rickettsiosis**

Asociación	Factor	Naturaleza	OR	IC 95%	Pr > $\chi^2$
Síntomas	Dolor abdominal	Presencia de dolor desde epigastrio hasta hipogastrio	8,33	1,90-36,44	0,0029
	Diarrea	Presentación aguda del aumento del número de evacuaciones y/o disminución en su consistencia	8,67	1,90-39,44	0,0029
	Retardo del llenado capilar	Llenado capilar > 2 segundos	13,00	2,73-61,78	0,0005
Disfunción hepática	AST	> 2 veces el valor normal (15-48 UI/L)	7,50	1,69-33,27	0,0052
	ALT	> 2 veces el valor normal (10-40 UI/L)	4,00	1,01-15,71	0,04
	TP	> 3 segundos del testigo)	9,10	1,66-49,58	0,0054
Disfunción renal	NU	> 18 mg/dL	6,43	1,49-27,67	0,0088
	Urea	> 38 mg/dL	7,00	1,47-33,20	0,0093
	Creatinina	> 1,2 mg/dL	15,40	3,08-76,77	0,0003
Disfunción respiratoria	Gasometría arterial	Alteración en pH y parámetros que indican acidosis respiratoria	38,33	4,06-361,30	< 0,0001

OR = odds ratio, Pr >  $\chi^2$  = valor de alfa en el Rechazo de Ho: criterios independientes. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; TP: tiempo de protrombina; NU: nitrógeno ureico.

mostró un mayor porcentaje de pacientes vivos (OR de 0,12 IC95% 0,02-0,52)  $p = 0,005$ , que indica rechazo de independencia, es decir, efecto protector en el esquema combinado para este grupo.

Los porcentajes de complicaciones y disfunciones orgánicas presentes en los pacientes se muestran en la Tabla 5. Dentro de las complicaciones asociadas, en orden decreciente, en el grupo de pacientes que fallecieron fueron: alteración hematológica y disfunción respiratoria presentándose en 95,8% de los casos, disfunción cardiovascular en 91,6%, disfunción renal 87,5%, disfunción hepática 87,5%, disfunción neurológica 37,5% y un qSOFA con alto riesgo de mal pronóstico en 45,8% de los pacientes. Para los pacientes que sobrevivieron, la principal complicación fue la hematológica presentada en 81,2%, posteriormente la disfunción hepática (TPT prolongado) con 62,5%, la disfunción renal 50%, disfunción cardiovascular 43,7%, disfunción respiratoria 37,5% y disfunción neurológica en 18,7% de los pacientes y un qSOFA con alto riesgo de mal pronóstico en 37,5%. La gravedad y riesgo de mortalidad por qSOFA  $> 2$  se encontró en 11/24 pacientes que fallecieron vs 5/16 vivos ( $p = 0,35$ ).

**Tabla 4. Tratamiento intrahospitalario de los pacientes con rickettsiosis**

Categoría	Fallecidos n = 24	Vivos n = 16
Antimicrobianos empleados		
doxiciclina	24 (100)	16 (100)
doxiciclina+ ceftriaxona	1 (4,1)	6 (37,5)
doxiciclina+ ciprofloxacino	3 (12,5)	4 (25)
Aminas vasoactivas	22 (91,6)	3 (18,7)
Corticosteroides	13 (54,1)	2 (12,5)
Solución intravenosa en infusión rápida	21 (87,5)	8 (50)

## Discusión

Esta investigación incluyó la revisión de manifestaciones clínicas, los resultados de laboratorio y complicaciones que se asociaron con la letalidad, así como aspectos de tratamiento. Seis de cada 10 pacientes hospitalizados fallecieron (60% letalidad). La letalidad varía de acuerdo

**Tabla 5. Complicaciones presentes en los pacientes con rickettsiosis**

Disfunción	Variable	Defunciones (n = 24) Frecuencia (%)	Vivos (n = 16) Frecuencia (%)	p
Respiratoria	Asistencia ventilatoriamecánica	23 (95,8)	4 (25,0)	$< 0,0001$
	Alteración gasométrica	23 (95,8)	6 (37,5)	0,0002
	Taquipnea	11 (45,8)	3 (18,7)	0,07
Neurológica	Disminución en puntaje de Glasgow	9 (37,5)	3 (18,7)	0,2
Renal	Incremento NU	20 (83,3)	7 (43,7)	0,01
	Incremento Urea	21 (87,5)	8 (50,0)	0,01
	Incremento Creatinina	21 (87,5)	5 (31,5)	0,0004
Hepática	Incremento AST	20 (83,3)	6 (37,5)	0,004
	Incremento ALT	16 (66,6)	5 (31,2)	0,03
	TP prolongado	14 (58,3)	2 (12,5)	0,004
	TPT prolongado	21 (87,5)	10 (62,5)	0,07
	INR	4 (16,6)	1 (6,2)	0,32
Hematológica	Plaquetopenia	23 (95,8)	13 (81,2)	0,16
Cardiovascular	Hipotensión arterial	15 (62,5)	7 (43,7)	0,28
	Uso de aminas vasoactivas	22 (91,6)	3 (18,7)	$< 0,0001$
	Llenado capilar $> 2$ seg	18 (75,0)	3 (18,7)	0,0006
	Soluciones intravenosas de carga	21 (87,5)	8 (37,5)	0,012



con las series consultadas; estudios realizados en E.U.A., por F. Scott Dahlgren y cols.<sup>15</sup> encontraron 38% de letalidad. En otro estudio de casos notificados en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México entre 2012 al 2022, L. Rodríguez-Muñoz y cols. observaron una letalidad de 57,6%<sup>16</sup>. En México, los estados de norte son los más afectados e incluyen Baja California, Sonora, Nuevo León, Coahuila y Durango, donde las tasas de letalidad varían entre 17 y 55%, aunque también se han reportado en el sureste de México<sup>6,16-18</sup>.

La edad de presentación fue en menores de 45 años, similar a lo visto por J. Delgado-De la Mora y cols. en la población de Sonora, México<sup>19</sup>. En el artículo de H. M. Biggs y cols.<sup>20</sup>, se menciona un mayor riesgo de fallecer en pacientes > 40 años y menores de 10 años; en la presente investigación 13/24 que fallecieron (54,1%) fueron > de 40 años vs 10/16 sobrevivientes sin encontrar diferencia en relación con la edad ( $p = 0,6$ ), situación que puede ser explicada por el tamaño de la población y el hecho solo se incluyeron a mayores de 16 años, cuyo comportamiento clínico y evolución puede ser diferente al de la población más joven.

Mexicali es zona endémica, donde la periferia de la ciudad y áreas rurales marginadas con alto nivel de pobreza y rezago social fueron mayormente afectadas, datos que coinciden con G. Peniche y con J. Field-Cortazares y cols., que mencionan mayor frecuencia de defunciones provenientes de zonas marginadas<sup>4,21,22</sup>. En este punto, se ha considerado evaluar el nivel educativo de la población expuesta, así como su percepción del riesgo, pues más de 90% de la población estudiada tuvo antecedente de contacto con garrapatas, lo que hace necesario emitir comunicados que sean de fácil comprensión para la población sobre el riesgo de la presencia del vector en sus hogares. Los pacientes que fallecieron presentaron una evolución del cuadro hasta antes de ingresar en el hospital menor a cinco días, diferente a lo referido por otros autores que han reportado más de cinco<sup>15</sup>. La estancia hospitalaria en el grupo de defunciones fue menor que en los sobrevivientes, situación atribuida a la gravedad de los casos que fallecieron; solo un paciente que falleció tuvo una estancia de 23 días. La frecuencia de signos y síntomas, tanto en vivos como en los pacientes que fallecieron, fue similar a lo que se reportan en la literatura médica, principalmente fiebre, cefalea, mialgias, síntomas gastrointestinales y exantema; sin embargo, se identificaron otros síntomas y signos poco mencionados en las series reportadas como inyección conjuntival y edema palpebral<sup>16-22</sup>. Aunque los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos y diarrea), así como el incremento de aminotransferasas forman parte del cuadro clínico, sobre todo alrededor del quinto día de la enfermedad, en esta investigación mostraron una asociación con la letalidad cuyos valores de OR indican que un paciente con dichos síntomas

y signos tiene ocho veces más el riesgo de fallecer en relación con los que no los presentan y, en el caso de las aminotransferasas, cuatro veces más el riesgo de morir. Estos datos no se han encontrado reportados en la literatura médica ya que se consideran parte del cuadro clínico; sin embargo, orientan hacia un mal pronóstico. El incremento en aminotransferasas y elevación del tiempo de protrombina se identificaron como disfunción hepática y mostraron un riesgo de fallecer siete veces mayor en aquellos con AST elevada y de nueve veces más con tiempo de protrombina elevado. La disfunción renal fue otra alteración observada en los pacientes que fallecieron mostrando un riesgo mayor cuando la creatinina estuvo elevada además de la urea y nitrógeno ureico. Álvarez y cols., reportaron incremento de la letalidad de 30% en 210 casos hospitalizados por fiebre manchada en el Estado de Sonora, y observaron como variables asociadas a la muerte el retraso en el tratamiento > 5 días, la falla renal aguda y la sepsis grave<sup>23</sup>. Rodríguez-Muñoz y cols.<sup>16</sup>, encontraron que el descenso de plaquetas y retardo del tratamiento incrementó la probabilidad de muerte; en la presente investigación, ni el retardo del tratamiento ni los valores de plaquetas tuvieron diferencia entre los vivos y fallecidos.

Las complicaciones observadas en los pacientes de esta investigación coinciden con las reportadas en otros estudios; no obstante, las más importantes después de las hematológicas fueron la disfunción respiratoria y la cardiovascular en las defunciones, presentes desde el ingreso, a diferencia de los pacientes vivos donde las principales complicaciones fueron las hematológicas, disfunción hepática y renal. La proporción de pacientes con qSOFA > 2 al ingreso, no mostró diferencia estadística entre los grupos (45,8% vs 37,5  $p > 0,05$ ) lo que sugiere condiciones de ingreso similares en los pacientes.

La infección de las células endoteliales vasculares por rickettsias produce un daño endotelial progresivo en el hospedero, con un estado proinflamatorio e inducción de respuesta de citocinas y quimiocinas, reclutamiento y activación de células inflamatorias con el consecuente desequilibrio homeostático, alterando la permeabilidad vascular y provocando daño a los órganos. Lo anterior explica la diferente sintomatología dependiente de la vasculitis y explican la erupción eritematosa diseminada, necrosis cutánea, neumonitis, meningoencefalitis y afectación multiorgánica<sup>24-26</sup>.

El manejo de líquidos en estos pacientes es difícil por la fuga capilar que ocurre ante el compromiso endotelial que causa la enfermedad<sup>27</sup>, siendo necesario utilizar soluciones en infusión rápida, apoyo con aminos vasoactivas; es discutido el uso de corticosteroides, que se indican por la presencia de vasculitis entre otros. El uso de inotrópicos y soluciones en infusión fueron predominantemente indicadas en los pacientes que fallecieron.

El tratamiento antimicrobiano de elección sigue siendo doxiciclina. Su biodisponibilidad mejora con la presencia de alimento, que disminuye los efectos colaterales; sin embargo, la condición de un paciente grave impide la adecuada absorción y es necesario el uso parenteral del fármaco. En este estudio, por las condiciones de los pacientes, se utilizaron otros esquemas antimicrobianos agregados a doxiciclina y, en el análisis comparativo entre los pacientes vivos vs los que fallecieron, el uso combinado de antimicrobianos mostró asociación, identificándose como un factor protector (OR de 0,12 IC95% 0,02-0,52)  $p = 0,005$ . Sin embargo, el estudio tiene la limitante de ser retrospectivo y que incluyó una población pequeña. Hay muy pocos ensayos prospectivos que evalúen esquemas de antimicrobianos diferentes a las tetraciclinas para las rickettsiosis y aunque cloranfenicol es un antimicrobiano alternativo cuando existe alguna contraindicación para el uso de doxiciclina, es difícil de disponer de cloranfenicol en forma oportuna en nuestro medio. Algunos estudios *in vitro* muestran que las fluoroquinolonas tienen actividad contra algunas rickettsias, en particular en casos no graves de fiebre manchada del Mediterráneo<sup>28</sup>, también parecen ser efectivas contra tifus murino; sin embargo, al igual que el cloranfenicol, su uso se asocia con una defervescencia del cuadro más tardada que con doxiciclina<sup>29</sup>. Algunos macrólidos como azitromicina y claritromicina se han estudiado, igual en casos no graves de tifus y fiebre del Mediterráneo, con adecuada efectividad<sup>30</sup>. Son necesarios más ensayos clínicos sobre esquemas alternativos de antimicrobianos para las rickettsiosis.

Se han establecido algunas medidas de control del vector en la región, pero han sido insuficientes, sobre todo por factores de la población como el conocimiento del tema y la percepción del riesgo como lo muestra el estudio realizado por J. Foley y cols., quienes evaluaron el conocimiento que tienen sobre las rickettsiosis, las personas de 100 colonias de la ciudad de Mexicali; los resultados de este estudio mostraron que 80% de los

residentes habían oído hablar del padecimiento pero solo 48% tomaban medidas de prevención<sup>31</sup>.

## Conclusión

Las enfermedades rickettsiales pueden ser indistinguibles y confundirse en sus inicios con gastroenteritis, influenza, neumonía, infección urinaria, hepatitis, vasculitis idiopática, meningoencefalitis viral, dengue, Zika, Chikungunya y COVID-19 entre otras, dependiendo del estadio clínico en que se presentan. La triada fiebre, cefalea, malestar general y el antecedente de contacto con garrapatas es suficiente en una zona endémica para sospechar el diagnóstico e iniciar tratamiento específico.

La presencia de dolor abdominal, diarrea, llenado capilar retardado, disfunción hepática, renal y respiratoria se asociaron con la letalidad en esta investigación.

Las rickettsiosis por *R. rickettsii* tienen una alta letalidad como lo observamos en este estudio. La ciudad de Mexicali, Baja California, México, es considerada desde el año 2008 una zona endémica. La sospecha clínica ante un cuadro de fiebre, cefalea, mal estado general, síntomas gastrointestinales o neurológicos con alteraciones hematológicas, junto con el antecedente de contacto con garrapatas debe orientar para un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado. Aunque las alteraciones de laboratorio sean inespecíficas, es conveniente un abordaje que incluya determinaciones de aminotransferasas, uremia, creatininemia, gasometría, pues la presencia de complicaciones como disfunción hepática, renal o respiratoria orientan hacia un pronóstico desfavorable. El inicio del tratamiento es crucial antes de los cinco días de evolución del cuadro. Doxiciclina sigue siendo el antimicrobiano de elección y dependiendo de las condiciones de los pacientes pueden requerirse de otros tratamientos como uso de inotrópicos y corticosteroides.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(3): 163-72. doi: 10.1157/13072167
- 2.- Field-Cortazares J, Escarcega-Avila AM, López-Valencia G, Barreras Serrano A, Tinoco-Gracia L. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a rickettsiosis (*Rickettsia rickettsii*) en humanos de Ensenada, Baja California, México. *Gac Med Mex*. 2015; 151: 42-6. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm151g.pdf>
- 3.- 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): 1-18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112368>
- 4.- Peniche Lara G, Pérez-Osorio C, Dzul-Rosado K, Zavala-Castro J. Rickettsiosis: Enfermedad re-emergente en México. *Ciencia y Humanismo en la Salud*. 2015; 2(2): 76-84. <https://revista.medicina.uady.mx/revista/index.php/cienciahumanismo/article/view/42>
- 5.- Tinoco-Gracia L, Rodríguez-Lomeli M, Hori-Oshima S, Stephenson N, Foley J. Molecular confirmation of Rocky Mountain Spotted Fever epidemic agent in Mexicali, Mexico. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(9): 17: 23-25. doi: doi.org/10.3201/eid2409.171523
- 6.- Zazueta OE, Armstrong PA, Marquez-Elguea A, Hernández Milán N, Peterson AE, Ovalle-Marroquín DF, et al. Rocky Mountain Spotted Fever in a large metropolitan center, México-United States Border, 2009-2019. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(6): 1567-76. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2706.191662>
- 7.- Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis*. 2001; 184: 1437-44 doi: 10.1086/324372.



- 8.- Regan JJ, Traeger MS, Humpherys D, Mahoney DL, Martinez M, Emerson GL, et al. Clin Infect Dis. 2015; 60(11): 1659-66. <https://doi.org/10.1093/cid/civ116>
- 9.- 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 Pública Mex. 2016; 58: 385-92. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i3.7908>
- 10.- Abarca K, Otero JA. Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latinoamérica. Rev Chil Infectol. 2014; 31(5): 569-76. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000500009>
- 11.- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. En Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 8ª. Edición. Ed. Elsevier; 2015. P: 2316-23.
- 12.- Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción a la Salud. Dirección General de Epidemiología. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores (ETV), Agosto 2021. [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/36\\_Manual\\_ETV.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/36_Manual_ETV.pdf)
- 13.- Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción a la Salud. Dirección General de Epidemiología. Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de las rickettsiosis. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Báez". 2022. Primera edición. Pag. 1-57. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/694561/LVL\\_Rickettsiosis\\_200122.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/694561/LVL_Rickettsiosis_200122.pdf)
- 14.- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- 15.- Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD, Callinan LS, McQuiston JH. Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999-2007. Am J Trop Med Hyg. 2012; 86(4): 713-9. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0453
- 16.- Rodríguez-Muñoz L, Barrera-Salinas R, Sánchez-García C, Solórzano-Santos F, Vaquera-Aparicio DN, Lopez-Castillo D. Rickettsiosis de fiebre manchada. Estudio de casos notificados en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México 2012-2022. Gac Med Mex. 2023; 159: 138-44. doi: 10.24875/GMM.22000354
- 17.- López-Castillo DC, Vaquera-Aparicio D, González-Soto MA, Martínez-Ramírez R, Rodríguez-Muñoz L, Solórzano-Santos F. Fiebre manchada de montañas rocosas: experiencia en 5 años de vigilancia activa en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018; 75(5): 303-8. <https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000034>
- 18.- Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado Kr, León JJ, Walker DH, Zavala-Velázquez JE. An increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatán, Mexico, involving children. Am J Trop Med Hyg. 2008; 79: 907-10. PMID 4264352
- 19.- Delgado-de la Mora J, Licona-Enríquez JD, Leyva-Gastelum M, Delgado-de la Mora D, Rascón-Alcantar A, Álvarez-Hernández G. Una serie de casos fatales de fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Sonora, México. Biomédica. 2018; 38(1): 69-76 <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3507>
- 20.- Biggs HM, Barton BC, Bradley KK, Dahlgren FS, Drexler NA, Dumler JS, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and other spotted fever group rickettsioses, Err. Centers for Disease Control and Prevention, US Department health and Human Services. MMWR.Morbid Mortal Wkly Rep 2016;6 5(2): 1-44. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6502a1.htm>
- 21.- Field-Cortazares J, Seijo-Moreno JL. Rickettsiosis en Baja California. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2011; 28(2): 44-50. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclin/hosinfson/bis-2011/bis112b.pdf>
- 22.- 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): 243-59. <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v47n3-2015001>
- 23.- Álvarez-Hernández G., Murillo-Benitez C., Cándida-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: 125-30. doi: 10.1097/INF.0000000000000496
- 24.- Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 719-56. doi: 10.1128/CMR.18.4.719-756.2005
- 25.- Valbuena G, Walker DH. Infection of the endothelium by members of the order Rickettsiales. Thromb Haemost. 2009; 102: 1071-9. <http://dx.doi.org/10.1160/TH09-03-0186>
- 26.- Kim HK. Rickettsia-host-tick interactions: knowledge advances and gaps. Infect Immun. 2022; 90(9): 1-17. doi 10.1128/iai.00621-21
- 27.- Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of Rocky Mountain Spotted Fever in the Emergency Department: a review of the literature. J Emerg Med. 2018; 55(1): 42-50. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.02.043
- 28.- Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. JAMA. 1991; 266(10): 1365-70. doi:10.1001/jama.1991.03470100057033
- 29.- Gikas A, Doukakis S, Pedititis J, Kastanakis S, Manios A, Tselentis Y. Comparison of the effectiveness of five different antibiotic regimens on infection with *Rickettsia typhi*: therapeutic data from 87 cases. Am J Trop Med Hyg. 2004; 70(5): 576-9. PMID: 15155995
- 30.- Anton E, Munoz T, Traveria FJ, Navarro G, Font B, Sanfeliu I, et al. Randomized trial of clarithromycin for Mediterranean spotted fever. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 60(3): 1642-5. doi: 10.1128/AAC.01814-15
- 31.- Foley J, Tinoco-Gracia L, Rodríguez-Lomeli M, Estrada-Guzmán J, Fierro M, Mattar-López E, et al. Unbiased assessment of abundance of *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* ticks, canine exposure to spotted fever group rickettsia, and risk factors in Mexicali, México. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2019; 101(1): 22-32. doi: 10.4269/ajtmh.18-0878