

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO ORIGINAL

Complicaciones y causa de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR)

Miguel Ángel Martínez-Medina^{1*} y Adela Rascón-Alcantar²

¹Servicio de Medicina Interna; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infantil del Estado de Sonora, Hermosillo, Son., México

Resumen

Introducción: La FMMR es una enfermedad potencialmente letal causada por *Rickettsia rickettsii* (RR) que se caracteriza por un ataque multisistémico. **Métodos:** Se estudió a 19 niños fallecidos por FMMR, la cual se definió por los datos clínicos y la serología positiva. Mediante el análisis de cada caso se identificaron el perfil clínico y las complicaciones asociadas a la muerte de los pacientes. **Resultados:** En 9 (69.2%) de los 13 casos que fallecieron durante los primeros tres días del ingreso hospitalario la condición asociada a la muerte fue el choque séptico. Otras complicaciones identificadas fueron: síndrome de dificultad respiratoria debido a un edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia renal y disfunción orgánica múltiple. **Conclusiones:** Se identificó el choque séptico como la principal causa directa de muerte. La letalidad por FMMR puede relacionarse con la severidad de la infección, así como con el diagnóstico y tratamiento tardíos. La administración excesiva de líquidos puede precipitar un edema pulmonar y cerebral en los casos graves de FMMR.

PALABRAS CLAVE: Letalidad. Complicaciones. Fiebre manchada. Niños.

Abstract

Background: Rocky Mountain spotted fever is a life threatening disease caused by *Rickettsia rickettsii*, characterized by multisystem involvement. **Methods:** We studied 19 dead children with Rocky Mountain spotted fever. All children who were suspected of having rickettsial infections were defined as having Rocky Mountain spotted fever by serology test and clinical features. Through the analysis of each case, we identified the clinical profile and complications associated to the death of a patient. **Results:** In nine (69.2%) of 13 cases that died in the first three days of admission, the associated condition was septic shock. Others complications included respiratory distress causes by non-cardiogenic pulmonary edema, renal impairment, and multiple organ damage. **Conclusions:** The main cause of death in this study was septic shock. The fatality rate from Rocky Mountain spotted fever can be related to the severity of the infection, delay in diagnosis, and delay in initiation of antibiotic therapy. Pulmonary edema and cerebral edema can be usually precipitated by administration of excess intravenous fluids. (Gac Med Mex. 2016;152:789-95)

Corresponding author: Miguel A. Martínez-Medina, miguel.martinezme@imss.gob.mx; tmx6622173381@prodigy.net.mx

KEY WORDS: Children. Complications. Mortality. Rocky Mountain.

Correspondencia:

*Miguel A. Martínez-Medina
Reforma, 355, entre las calles 8 y 11
Col. Ley 57
C.P. 83100, Hermosillo, Son., México
E-mail: miguel.martinezme@imss.gob.mx;
tmx6622173381@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 29-10-2015
Fecha de aceptación: 13-12-2015

Introducción

La FMMR es una enfermedad infecciosa aguda causada por la bacteria intracelular RR, la cual se considera la especie más patogénica¹. En el Estado de Sonora se supone que la FMMR es transmitida por la garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*)².

Desde su reemergencia, la FMMR se ha constituido como un problema sanitario de difícil prevención, diagnóstico y tratamiento en Sonora. Se desconoce la frecuencia real de este padecimiento, pues sólo se hacen referencias aisladas a la enfermedad. Los primeros casos se confirmaron en niños residentes del Estado de Sonora en el año 2003³, y desde entonces se han reportado formas clínicas graves y se ha establecido un riesgo elevado de morir en este grupo de edad.

En dos reportes de casos estudiados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES)^{4,5} la letalidad del padecimiento fluctuó entre el 22 y el 43%, tasas muy superiores a lo publicado en áreas también endémicas de EE.UU., donde se estima que el padecimiento ocasiona la muerte del 1-3% de los pacientes infectados⁶. Las razones de esta discordancia son multifactoriales y las causas propuestas para su explicación incluyen: desestimación de la enfermedad por parte del personal de salud ubicado en el primer nivel de atención ante su presentación clínica inespecífica inicial; limitación de las pruebas diagnósticas tempranas, en particular de la reacción en cadena de la polimerasa; demora en el diagnóstico e inicio tardío de la doxiciclina como antibiótico de primera línea, y pertenecer a grupos socioeconómicos bajos y de alta marginalidad, lo cual evita la asistencia temprana a las unidades de salud^{7,8}.

La mayoría de las muertes debidas a la FMMR ocurren durante la segunda semana de evolución y usualmente se deben a un choque séptico o a complicaciones pulmonares (edema, neumonía o ambos). En las etapas tardías o en los casos graves el fallecimiento del paciente se debe a una sobrecarga circulatoria y un edema pulmonar secundario al daño miocárdico o renal⁹.

La vasculitis es el hallazgo cardinal en la FMMR, y se ha confirmado que este fenómeno constituye el evento más importante en el daño tisular multisistémico. El daño en las células endoteliales de los vasos sanguíneos favorece un incremento de la permeabilidad capilar, una depleción del volumen intravascular, un aumento del líquido intersticial e hipoxia tisular, lo que propicia las complicaciones de la enfermedad^{10,11}.

El tratamiento de esta enfermedad infecciosa se basa fundamentalmente en la administración de antibióticos efectivos y oportunos, aunque una atención médica de apoyo que incluya un manejo adecuado de líquidos endovenosos contribuye a mantener las constantes vitales y la vida de los pacientes con las formas clínicas más graves¹².

Por todo lo mencionado, se considera importante conocer la manera en que se agravan y fallecen los niños con FMMR. El objetivo del presente trabajo es conocer las complicaciones clínicas e identificar, en su caso, la presencia de signos clínicos y de laboratorio que permitan modificar la evolución fatal de este padecimiento.

Métodos

La presente investigación es un estudio clínico retrospectivo de 19 niños menores de 18 años edad con diagnóstico de FMMR que fallecieron en el HIES durante el periodo de julio de 2006 a agosto de 2011.

Se consideró como caso probable de FMMR a todo menor de 18 años de edad que en los últimos 15 días hubiera presentado fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, cefalea, mialgias y exantema con afectación de las palmas de las manos y las plantas de los pies, con o sin contacto con garrapatas, y con reporte de laboratorio de plaquetopenia $< 150,000 \text{ mm}^3$ y aminotransferasas hepáticas ≥ 2 veces los valores normales. Todos los pacientes probables que presentaron anticuerpos inmunoglobulina M-inmunoglobulina G contra RR por inmunofluorescencia indirecta se definieron como casos confirmados de FMMR¹³. La FMMR fulminante se definió como la infección por RR que condujo a la muerte en menos de cinco días de iniciado el padecimiento¹⁴.

El criterio de sepsis se consideró como la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la FMMR, en tanto que la sepsis grave se definió como la presencia de sepsis combinada con una disfunción orgánica y el choque séptico se caracterizó por una sepsis grave con una hipotensión persistente a pesar de una reanimación adecuada con fluidos y el uso de agentes inotrópicos o vasopresores¹⁵.

Mediante el análisis de la evolución diaria y horaria de cada caso contenida en el expediente hospitalario, se identificó la disfunción clínico-humoral a la cual estuvo asociada la muerte del paciente, de acuerdo a los criterios de Goldstein, et al.¹⁵. Se diagnosticó la disfunción cardiovascular cuando la tensión arterial sistólica estaba por debajo del percentil 5 para la edad, con necesidad de administrar aminas para man-

tener la presión arterial, acompañada de oliguria e hipoperfusión. La insuficiencia renal aguda se caracterizó por niveles de creatinina > 2 veces el límite normal para la edad, en tanto que la disfunción neurológica se detectó por Glasgow < 11. La asistencia ventilatoria mecánica y las alteraciones en los parámetros gasométricos definieron la disfunción respiratoria. El criterio para identificar la lesión hepática se fundamentó en la elevación de las transaminasas hasta el doble del límite normal para la edad, y las plaquetas < 80,000 mm³ con INR (relación normalizada internacional) > 2 caracterizaron la disfunción hematológica. Por otra parte, se revisaron los estudios histopatológicos realizados en 10 casos.

Se obtuvieron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los expedientes clínicos de los pacientes, utilizando una cédula para el registro del caso. Una carga rápida o *bolus* de líquidos endovenosos se especificó como la infusión de ≥ 10 ml/kg de soluciones cristaloides salino al 0.9% o Hartman. Se registraron los resultados de lo siguiente: primera biometría hemática, química sanguínea, función hepática, gasometría, electrólitos séricos y pruebas de coagulación obtenidos después del ingreso del paciente.

La información se presentó utilizando los elementos de la estadística descriptiva.

Resultados

La tabla 1 muestra algunos aspectos demográficos y antecedentes de los 19 casos estudiados. En 11 pacientes (57.8%) el diagnóstico se confirmó mediante un estudio serológico. Los pacientes menores de siete años representaron el 47.4% del total de las muertes.

El mayor número de casos (63.1%) se observó entre los meses de mayo y septiembre. La evolución del padecimiento antes del ingreso tuvo una mediana de seis días, y siete pacientes (37.0%) ingresaron dentro de los primeros cinco días de iniciada la enfermedad.

Todos los pacientes estudiados presentaron fiebre y exantema (100%). Se apreció edema facial y en las extremidades en el 84.2% de los casos. Con menor frecuencia se reportó la presencia de dolor abdominal (73.7%) y vómito y somnolencia (57.9%). Diez de los 19 pacientes (52.6%) tuvieron criterios de sepsis grave y el resto, de choque séptico; un paciente fue clasificado como portador de una FMMR fulminante.

Excepto en el caso de dos pacientes, 9 (53.0%) fueron tratados con un esquema antibiótico de doxiclina (2.2 mg/kg/cada 12 h) más ceftriaxona (75 mg/kg/día), en tanto que los ocho restantes recibieron un

Tabla 1. Aspectos demográficos y antecedentes de 19 niños fallecidos por FMMR

Característica	Valor*
Enfermedad:	
Confirmada	11 (58)
Probable	8 (42)
Sexo:	
Masculino	10 (52)
Edad:	
Años	6 (1-15)
Evolución, días:	
Antes del ingreso	6 (3-10)
Del ingreso a la muerte	1.5 (0.5-3)
Muerte < 3 días	12 (63)
Antibióticos:	
Antes del ingreso†	18 (94.7)
Durante la hospitalización	17 (89.5)

*Mediana (variación) o número de pacientes (%).

†No antirickettsiales.

Tabla 2. Complicaciones en 19 niños fallecidos por FMMR

Disfunción	N.º	%
Hematológica	17	89.4
Neurológica	14	73.7
Cardiovascular	12	63.1
Pulmonar	12	63.1
Hepática	9	47.4
Renal	8	42.1
Gangrena periférica	5	26.3

manejo con triple esquema antimicrobiano (doxiciclina, cloranfenicol en dosis de 75 mg a 1 g/kg/día y ceftriaxona). La administración de soluciones endovenosas en forma de cargas rápidas se indicó en 17 (89.5%) pacientes, 12 (70.5%) de los cuales recibieron en promedio 2.5 (2-5) cargas de cristaloides.

En la tabla 2 se describen las complicaciones o disfunciones orgánicas identificadas en los pacientes. La disfunción hematológica fue la más frecuente (89.4%); en poco más del 60% de los casos se observaron las disfunciones neurológica, cardiovascular y pulmonar. Todos los pacientes requirieron ventilación mecánica.

Tabla 3. Niños fallecidos por FMMR según la condición asociada al fallecimiento y los días de hospitalización

Condición	Días de hospitalización			
	1	2	3	4 o más
Choque	4	4	1	
Disfunción respiratoria		2		1
Disfunción neurológica	1	1		1
Disfunción renal				2
Coinfección				2

Trece casos (68.4%) fallecieron durante las primeras 72 h del ingreso, y en 9 de ellos (69.2%) el choque séptico se consideró la complicación de la FMMR que había causado directamente la defunción; en los cuatro restantes las condiciones asociadas a la muerte más importantes fueron el síndrome de dificultad respiratoria agudo (dos casos) y la disfunción neurológica (dos casos). Otras entidades clínicas presentes, consideradas como no causantes directas del fallecimiento, fueron la disfunción neurológica, la insuficiencia renal aguda, la dificultad para respirar y el sangrado masivo (Tabla 3).

Cuando la muerte ocurrió después de las primeras 72 h de hospitalización, las condiciones asociadas al fallecimiento fueron la disfunción renal (dos casos) y la coinfección con foco pulmonar (dos casos); dos pacientes más fallecieron por una disfunción respiratoria (un caso) y una disfunción neurológica (un caso). Otras manifestaciones clínicas asociadas fueron: hemorragia por el tubo digestivo y pulmonar en seis pacientes, y disfunción pulmonar, neurológica y gangrena periférica en cuatro casos.

En 9 de 10 pacientes el estudio histológico de la piel reportó la presencia de una vasculitis necrozante con infiltrado perivasicular linfocitario mediante la tinción de Pinkerton. Por otra parte, en las figuras 1 y 2 se muestran diversos hallazgos histopatológicos correspondientes a dos casos confirmados por serología en los que se practicó un estudio necrópsico.

Discusión

La presente investigación muestra dos puntos importantes sobre el curso clínico de la FMMR. En primer lugar, enfatiza la gravedad de la enfermedad aun cuando es diagnosticada de forma temprana y a pesar de la administración de antimicrobianos antirickettsiales

y procedimientos de soporte vital. Y, en segundo lugar, la diseminación del padecimiento a casi todos los tejidos ocasiona una enfermedad con características de falla orgánica múltiple que lleva finalmente a la muerte del paciente.

Es relevante mencionar que el 37% de los casos se hospitalizaron antes del quinto día de evolución y el 68% de las muertes ocurrieron durante los tres primeros días del ingreso. Tales condiciones pueden ser secundarias al estado de gravedad de los pacientes y reflejo de la virulencia de la RR¹⁶. Si bien el diseño del presente trabajo no permite una evaluación adecuada del tratamiento que explique la muerte temprana en estos pacientes, la omisión del manejo antibiótico en dos casos constituye un factor de mal pronóstico y la desestimación del diagnóstico de FMMR, aun en hospitales de referencia. En dichas circunstancias es posible explicar estos hallazgos desde cuatro puntos de vista: dosis insuficientes de doxiciclina durante las primeras 72 h de tratamiento¹⁷; sobrecarga de líquidos parenterales mediante cargas rápidas de cristaloïdes¹⁸; administración de aminas inotrópicas¹⁸, y elevada población de alto riesgo (niños menores de nueve años de edad)¹⁹.

El incremento de la permeabilidad microvascular y la extravasación masiva de plasma, así como las pérdidas de agua y electrólitos por fiebre, vómitos, diarrea e hiporexia, condicionan que el choque en la FMMR primariamente sea hipovolémico. Posteriormente se suman otros factores que contribuyen al establecimiento del componente séptico, tales como la disfunción miocárdica, las anomalías en la vaso-regulación periférica y la presencia de citoquinas^{9,16,20}.

Las rickettsias no producen exotoxinas que expliquen los cambios fisiopatológicos observados en la FMMR. Sin embargo, la proliferación e infección de las células endoteliales por las bacterias inducen estrés oxidativo, lesión y necrosis celular, lo cual desencadena una respuesta inflamatoria de fase aguda con activación de macrófagos y liberación de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interferón γ e interleucina 1 β). La eliminación de las células apoptóticas infectadas a través de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) y la activación de mediadores del tipo selectina E, ciclooxygenasa 2, prostaglandinas y leucotrienos también favorecen una mayor lesión endotelial y una disfunción osmótica e inmune, con una disminución de linfocitos CD4+^{11,21}. Finalmente, la acumulación de macrófagos y linfocitos contribuye al desarrollo de una vasculitis linfohistiocítica, característica de la enfermedad (Fig. 1)¹⁴.

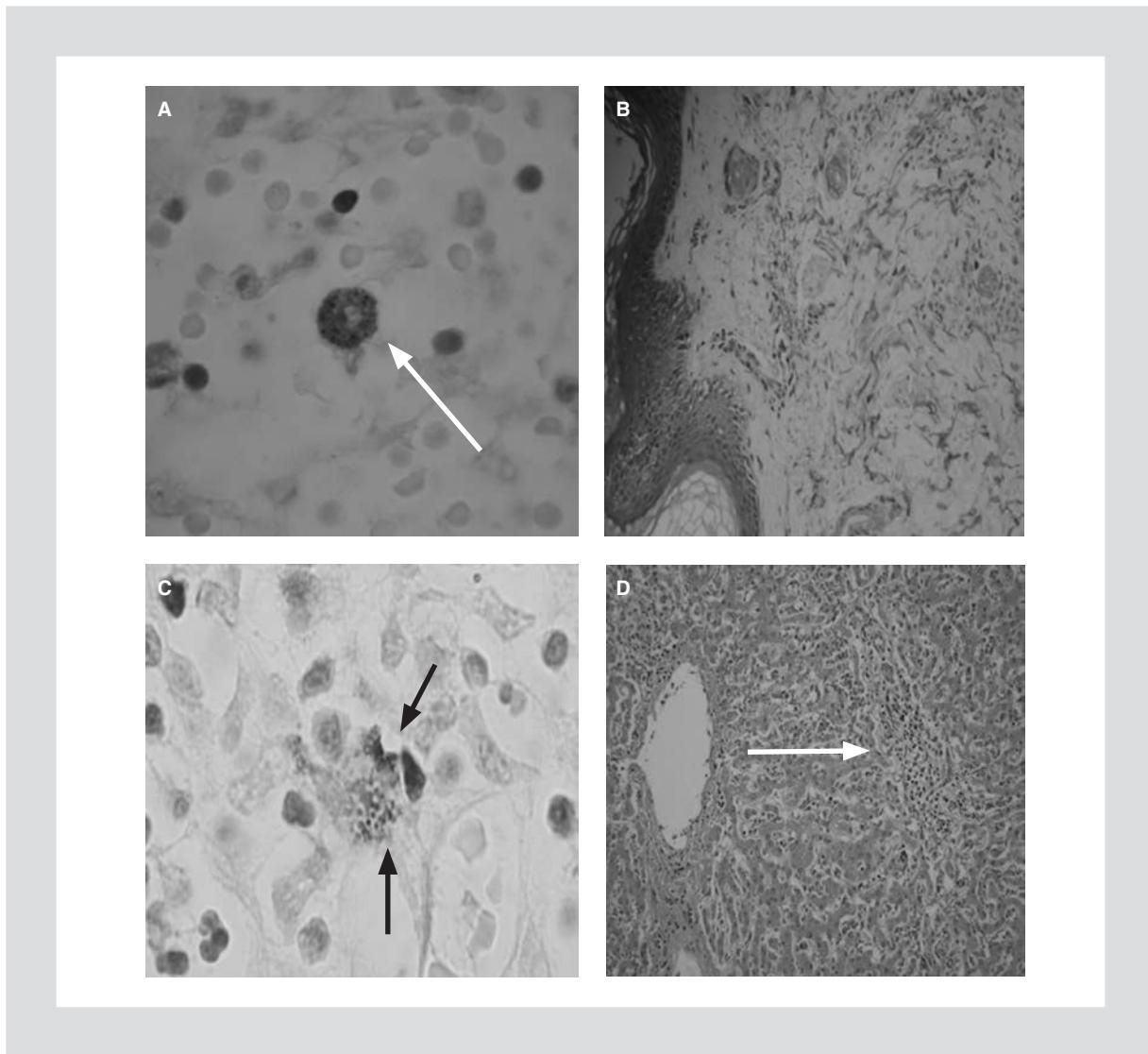


Figura 1. **A:** tinción de Pinkerton positiva a rickettsias (flecha) en la biopsia de piel. **B:** panorámica de piel con vasculitis. **C:** tinción de Pinkerton positiva a rickettsias en el hígado (flechas). **D:** infiltrado mononuclear en los espacios porta (flecha).

La disfunción respiratoria aguda observada en los pacientes con FMMR tiene su origen en el desarrollo de edema y hemorragia pulmonar²², que generalmente es secundaria al edema pulmonar no cardiogénico. En la serie que se discute, tal complicación se identificó en el 66% de los pacientes que fallecieron durante las primeras 72 h de manejo; la hipoxemia, los infiltrados pulmonares y las alteraciones en el índice de Kirby fueron las características más importantes de su presentación clínica. Sobre la base de estos hallazgos y de datos experimentales que demuestran la expansión del espacio extracelular y plasmático con una sobrehidratación intracelular del tejido pulmonar²³, debe enfatizarse un manejo cauteloso de líquidos y electrolitos

que evite mayor hipervolemia y, en consecuencia, mayor riesgo de complicaciones pulmonares, lo cual ocurre frecuentemente en niños pequeños con una FMMR grave.

La miocarditis no es una complicación rara en la FMMR; de hecho, se considera una de las principales causas de muerte^{17,24,25}. Debe sospecharse ante las siguientes condiciones: falla cardíaca o cardiomegalia, compromiso hemodinámico que requiera aminas, disfunción ventricular y elevación de los niveles en sangre de CPK-MB o troponina. Es difícil establecer la incidencia de esta complicación, pero un estudio de casos publicado recientemente ha reportado el hallazgo de miocarditis en el 34% de niños con tifo de los

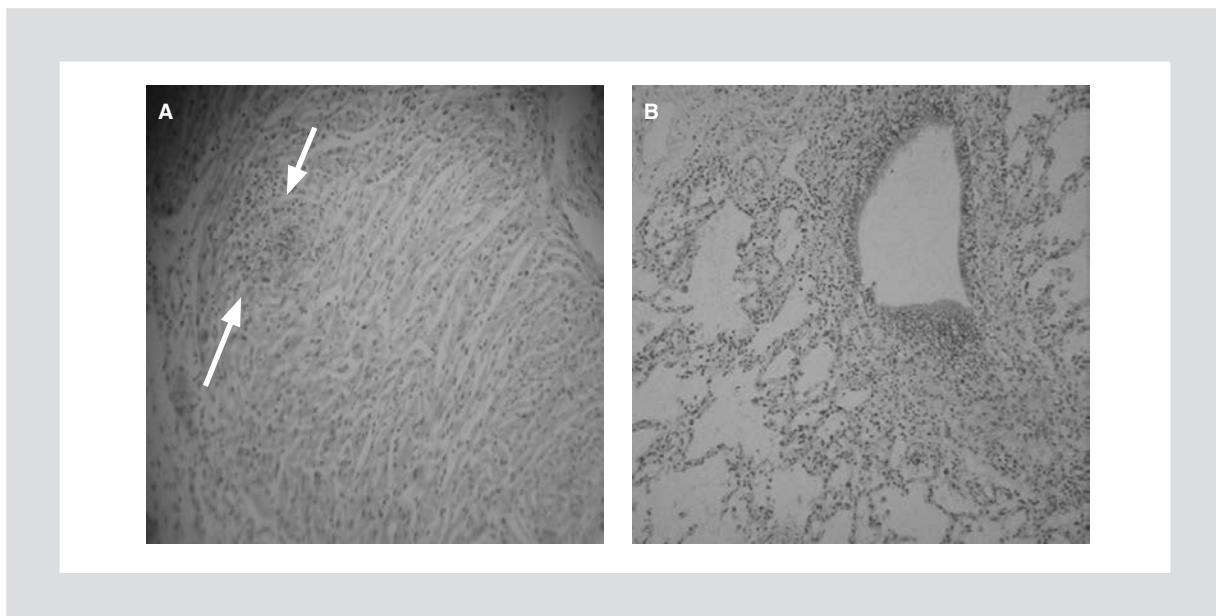


Figura 2. **A:** microfotografía del corazón con signos de miocarditis; se observa un infiltrado mononuclear. **B:** microfotografía del pulmón con infiltrado linfocitario, edema y hemorragia peribronquial.

matorrales²⁶. El presente análisis indica que dicha entidad pasó desapercibida por los médicos tratantes, a pesar de la elevada letalidad atribuida al choque refractario y la disfunción cardiovascular²⁷. Por lo tanto, el reto es considerar la miocarditis como una complicación grave y frecuente de la FMMR; el ecocardiograma puede confirmar el daño al miocardio y orientar las intervenciones terapéuticas.

Las manifestaciones clínicas de disfunción cerebral en la FMMR se han atribuido a la presencia de edema, lesiones trombovasculíticas proliferativas o destructivas de diversas áreas del encéfalo y las meninges. Los estudios experimentales realizados en monos por Liu, et al.²³ han evidenciado también un elevado contenido de agua a nivel del encéfalo, con un incremento significativo a nivel del bulbo raquídeo. Estos autores concluyen que la sobrehidratación y el edema del bulbo raquídeo pueden contribuir a la muerte como resultado de la depresión de los centros cardiorespiratorio y respiratorio.

De la misma manera, Walker, et al.²² han establecido que las principales causas de muerte por FMMR se deben a una disfunción del tracto respiratorio y su asociación con un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Debido a la infección de la microcirculación pulmonar y el edema pulmonar no cardiogénico. De forma similar, el estudio de Buckingham, et al.¹⁸ reveló que el coma, el apoyo con inotrópicos y el uso de cargas rápidas de líquidos en niños gravemente en-

fermos se asociaron a resultados adversos en los casos estudiados. Debido a la sobrecarga hemodinámica y la sobrehidratación ya existente en el pulmón y el encéfalo, se recomienda una extrema cautela en la administración de agua y electrólitos al tratar esta enfermedad, especialmente cuando afecta a niños pequeños²³.

A pesar de la gravedad de la FMMR en ninguno de los pacientes analizados se confirmó la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID). Durante la evolución de la enfermedad se origina un estado procoagulante secundario a la lesión endotelial que se acompaña de la liberación de trombina, la destrucción y activación de plaquetas, el incremento de factores fibrinolíticos y consumo de anticoagulantes. El resultado es un estado de homeostasis que se manifiesta mediante hemorragias y lesiones trombóticas. Se considera que la disfunción de la hemostasis y la generación de trombina son factores de mal pronóstico en la FMMR. La anormalidad de los estudios de coagulación es muy variable, pero la prueba para el dímero D, accesible en nuestro medio, tiene suficiente sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico correcto de CID¹⁶.

El presente estudio también muestra que la FMMR produce daño renal, el cual se observa en casos graves y representa en sí un signo de mal pronóstico. Conlon, et al.²⁸, al estudiar una serie de casos clínicos, reportaron que la elevación de la creatinina por encima

de 2 mg/dl al ingreso de los pacientes incrementó en 17 veces la letalidad del padecimiento.

En el desarrollo de la insuficiencia renal están implicados varios factores, entre los cuales se incluyen la hipotensión arterial, la insuficiencia prerenal, la trombosis y la infección de las células endoteliales renales por RR. La disfunción renal es una manifestación más de la falla orgánica múltiple, y sin duda contribuye a la muerte del paciente al determinar limitaciones importantes en el manejo del choque.

La coinfección bacteriana con foco neumónico fue la causa asociada a la muerte en el 33% de los niños con cuatro o más días de hospitalización. Las características clínicas de la enfermedad y los cuidados intensivos e invasivos a que fueron sometidos los pacientes explican en parte el elevado riesgo de contraer este tipo de infecciones nosocomiales. No obstante, debe considerarse el daño tanto a la inmunidad humoral como celular, así como el balance nitrogenado negativo en los pacientes²⁹.

Sin duda alguna, una de las mayores dificultades encontradas en el manejo de la FMMR es la corrección del estado de choque, sin precipitar una sobrehidratación ni contribuir al riesgo de muerte de los pacientes.

Este trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, el estudio se realizó en un hospital de referencia, por lo que los casos no representan la verdadera incidencia de la rickettsiosis. En segundo lugar, únicamente se analizaron los datos que estaban registrados en los expedientes, por lo que algunos hallazgos pudieron haber sido excluidos. Una tercera limitación es la posibilidad de que los casos probables se debieran a otras etiologías. A pesar de ello, el presente reporte puede proporcionar un mejor entendimiento de las complicaciones de la FMMR en los niños y adolescentes y, en consecuencia, mejorar su tratamiento.

Bibliografía

1. Feigin RD, Zinder RL, Edwards MS. Rickettsial diseases. En: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3.a ed. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1992. p. 1847-53.
2. Mariotte CD, Bustamante ME. Hallazgo del Rhinicephalus sanguineus infectado naturalmente con fiebre manchada en Sonora (México). Rev Inst Salud Enf Trop. 1944;5:297-330.
3. Martínez-Medina MA, Padilla-Zamudio G, Solís-Gallardo LP, Guevara-Tovar M. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas: reporte de dos casos. Gac Med Mex. 2005;141(4):309-12.
4. Martínez MM, Álvarez HG, Padilla ZG, Rojas GM. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas: consideraciones clínicas y epidemiológicas. Gac Med Mex. 2007;143:137-40.
5. Álvarez-Hernández G. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada. Salud Pública Mex. 2010;52(1):1-3.
6. Openshaw JJ, Smerdlow DL, Krebs JW, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States-2007: interpreting contemporary increases in incidence. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:174-82.
7. Alvarez Hernández G, Contreras Soto. Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un hospital pediátrico del Estado de Sonora, 2004-2012. Salud Pública Mex. 2013; 55(2):151-2.
8. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 1995;20:1118-21.
9. Hand WL, Miller JE, Reinartz JA, Sanford JP. Rocky Mountain spotted fever. A vascular disease. Arch Intern Med. 1970;125(5):879-82.
10. Samuels LA, Newell KL. Case 32-1997-a 43 year old woman with rapidly changing pulmonary infiltrates and markedly increased intracranial pressure. N Engl J Med. 1997;337:1149-56.
11. Walker DH. Rickettsiae and rickettsioses: the current state of knowledge. Clin Infect Dis. 2007;45(Suppl 1):s39-44.
12. Chen LF, Sexton DJ. What's New in Rocky Mountain spotted fever? Infect Dis Clin N Am. 2008;22:415-32.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory detection of Rocky Mountain spotted fever. [Internet] Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rmsf>.
14. Walker DH, Paddock CD. Fatal Rocky Mountain spotted fever in a 2-year-old child. Pathology Case Reviews. 2011;16:238-41.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care. 2005;6:2-8.
16. Walker DH, Ismail D. Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. Nat Rev Microbiol. 2008;6: 375-86.
17. Cunha BA. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. Lancet. 2008;361:143-4.
18. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LE. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. J Pediatr. 2007; 150:180-4.
19. Dahlgren SF, 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;86:713-9.
20. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. Pediatrics. 2010;125: 1031-41.
21. Walker DH, Olano JP, Feng HN. Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. Infect Immun. 2001;69: 1841-6.
22. Walker DH, Crawford CG, Cain BG. Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: basis for interstitial of the pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. Human Pathol. 1980;11:263-72.
23. Liu CT, Hilmas DE, Griffin MJ, Pedersen CE, Haddick CL, Beisel WR. Alterations of body fluid compartments and distribution of tissue water and electrolytes in Rhesus monkeys with Rocky Mountain spotted fever. J Infect Dis. 1978;138:42-8.
24. Feltes TF, Wilcox WD, Feldman WE. M-mode echocardiographic abnormalities in Rocky Mountain spotted fever. South Med J. 1984;77:1130-2.
25. Marin JG. Left ventricular dysfunction in Rocky Mountain spotted fever. Clin Cardiol. 1983;6:501-6.
26. Kumar K, Krishnamurthy S, Delhikumar CG, Narayanan P, Biswal N, Srinivasan S. Scrub typhus in children at a tertiary hospital in southern India: clinical profile and complications. J Infect Public Health. 2012;5:82-8.
27. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carillo JA. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. Pediatrics. 1998;102:1-6.
28. Conlon PJ, Procop WG, 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;101:621-6.
29. Villagómez AJ, Guzmán RG, Méndez RR, Cabrera AR, Marín AR. Terapia nutricional en sepsis. En: Carrillo Espere R, ed. Sepsis. Academia Mexicana de Cirugía. México: Editorial Alfil; 2010. p. 369-78.