

# Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: experiencia hospitalaria

(Rocky Mountain spotted fever in children: hospital experience)

Norberto Gómez Rivera,\* Gerardo Álvarez Hernández,\*\* María Guadalupe García Zárate,\* Ignacio Fonseca Chon,\*\*\* Luis Villalobos García,\* Manuel Alberto Cano Rangel\*\*\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Destacar la importancia clínica y epidemiológica derivada de los exámenes de laboratorio estatal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) en niños atendidos en el Hospital de niños de Sonora.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de 116 niños con FMMR ingresados en los últimos 10 años, para informar las características clínicas y datos de laboratorio, así como el tratamiento y seguimiento clínico en los niños con diagnóstico con esta enfermedad y su letalidad.

**Resultados:** La letalidad fue de 28.3% y por análisis de regresión logística hubo una relación significativa ( $p < 0.0001$ ) entre el inicio de tratamiento y la sobrevivencia de los niños ( $R^2 = 0.49$ ).

**Conclusiones:** La información recabada permite constatar que Sonora sigue siendo un área endémica de FMMR con una elevada mortalidad y múltiples complicaciones clínicas.

**Palabras claves:** FMMR, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, rickettsiosis, *Rickettsia rickettsii*, garrapatas.

## SUMMARY

**Objective:** Highlight the epidemiological and clinical importance derived from the lab tests state of Rocky Mountain spotted fever (RMSF) in children who were cared for in the children's hospital in Sonora.

**Material and methods:** We reviewed the clinical records of 116 children with RMSF admitted in the past 10 years, to report the clinical features and laboratory data as well as the treatment and clinical monitoring in children with a diagnosis of this disease and its lethality.

**Results:** The fatality rate was 28.3% and by logistic regression analysis there was a significant relationship ( $p < 0.0001$ ) between the initiation of therapy and survival of children ( $R^2 = 0.49$ ).

**Conclusion:** The information gathered indicates that Sonora remains an endemic area of RMFS with a high mortality rate and multiple clinical complications.

**Key words:** RMSF, Rocky Mountain spotted fever, rickettsiosis, *Rickettsia rickettsii*, ticks.

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es la enfermedad más grave ocasionada por la bacteria *Rickettsia*, dando lugar a una elevada letalidad en los niños; generalmente, el desenlace fatal ocurre en una etapa tan temprana como al tercer día (con un rango de tres a 14 días).<sup>1,2</sup> En México esta enfermedad tiene una elevada letalidad, es transmitida por la «garrapata marrón» del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii*: organismo intracelular que causa esta enfermedad en el continente Americano, con diferente comportamiento epidemiológico.<sup>3-5</sup> En Sonora, al Noroeste de México, desde hace una década se ha registrado una aparente

\* Servicio de Urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

\*\* Epidemiólogo, Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

\*\*\* Maestro en Ciencias por la Universidad de Sonora (UNISON).

\*\*\*\* Servicio de Infectología Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

reemergencia de esta enfermedad, inicialmente con casos aislados en las áreas rurales del sur de esta entidad, la que progresivamente se ha desplazado a localidades urbanas de todo el estado<sup>6,7</sup> con una letalidad de alrededor de 30% en niños hospitalizados, cifra inaceptablemente alta si se considera que la enfermedad es bien conocida y que existe disponibilidad para emplear doxiciclina, un antibiótico de elección para esta bacteria.

En esta ocasión, se describen los aspectos clínicos y hallazgos de laboratorio en 116 niños con fiebre manchada atendidos en el Hospital de Niños del Estado de Sonora, entre el 1° de enero de 2003 y el 30 de agosto de 2012. Nuestra experiencia en el manejo de estos niños nos ha permitido saber que el riesgo de morir de éstos depende de la premura con la que se inicie su tratamiento, por lo que decidimos en este estudio analizar aquellos factores que pueden indicar un mal pronóstico al ingreso de estos niños.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de los menores de 18 años que ingresaron al hospital con diagnóstico de «fiebre manchada de las Montañas Rocosas» y de los que tuvieron diagnóstico de «fiebre manchada sin especificar», además se obtuvo en ellos la información clínica y particularidades sociodemográficas de la familia.

Para este estudio se definieron a los niños, considerados como caso confirmado: tener FMMR cuando se obtuvo información de que los niños padecían fiebre, cefalea y mioartralgias con o sin exantema, que en su historia hubiesen estado en contacto con garrapatas y que tuviesen al menos una prueba positiva de anticuerpos específicos IgM  $\geq$  1:64 o IgG  $\geq$  1:256 para *R. rickettsii*, en una muestra sanguínea procesada mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) o que tuvieran una biopsia de piel o coágulo sanguíneo con identificación de la *Rickettsia sp* mediante la técnica de Pinkerton.

Se incluyeron en el estudio a los niños con diagnóstico de fiebre manchada sin especificar, bajo los siguientes criterios: que tuviesen trombocitopenia ( $< 100,000 \text{ mm}^3$ ), hiponatremia ( $< 135 \text{ meq/L}$ ) y una concentración alta de las enzimas hepáticas (TGO y TGP); también fue necesario saber si habían tenido: fiebre, cefalea, exantema (característico de esta enfermedad) y si habían tenido contacto con garrapatas, considerando también si la procedencia de la familia era de una área endémica de la FMMR.<sup>8,9</sup> En cuanto a la severidad de las manifestaciones clínicas, fueron co-tejadas de acuerdo con los criterios de la *International Sepsis Definitions Conference*.<sup>10,11</sup>

La información recabada acerca de las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio se analizó mediante la estadística descriptiva y sus diferencias cuantitativas se analizaron mediante la prueba de  $\chi^2$ . Es pertinente mencionar que para considerar como temprana una respuesta clínica al tratamiento, se tomó en cuenta la respuesta de los 83 niños que sobrevivieron (controles) y a aquellos que fallecieron como «casos»; fue así que el riesgo de muerte fue modelado mediante regresión logística empleando como «predictor» el inicio del tratamiento  $\geq 8$  días; también se controló el efecto de las variables, tales como los días de evolución clínica antes del diagnóstico, la edad y el sexo.

## RESULTADOS

De los 116 niños en estudio, 64 (55.2%) fueron del sexo femenino y 86 (74.1%) fueron casos confirmados. De éstos, 77 (66.4%) se confirmaron mediante IFI y en 9 (7.7%) por examen anatomopatológico con tinción de Pinkerton, empleando muestras de coágulo, o bien, de biopsia de piel. En 30 (25.9%) no fue posible confirmar la infección, ya que 16 de éstos murieron entre los 7 y 10 días (cuando aún no existen anticuerpos circulantes para la detección de *R. rickettsii*); es por eso que los resultados de la IFI fueron negativos; en los 14 niños restantes no se hizo la prueba confirmatoria (IFI). En cuanto a la letalidad, ésta ocurrió en 28.3%, ya que 33 de los niños fallecieron por FMMR. En lo que respecta a la edad de los niños, no hubo diferencias dado que sobrevivieron  $7.3 \pm 2.7$  y fallecieron  $7.5 \pm 2.09$ , ya que los casos en estudio oscilaron entre los 9 meses y 17 años.

En 108 (93%) de los niños los padres informaron tener contacto con garrapatas, pero sólo 8 (7%) de ellos mostraron evidencia de mordedura; la generalidad de los niños procedían un nivel socioeconómico bajo y todos ellos habían recurrido a atención médica en unidades sanitarias antes de su hospitalización, aunque en 104 (90%) de los niños no se sospechó el diagnóstico de FMMR, por lo que no habían recibido tratamiento.

En cuanto a las características clínicas, los signos más frecuentes al ingreso de los niños fueron: edema de tobillos y muñecas, exantema centrípeto, dolor abdominal y deterioro del estado de alerta. En el *cuadro 1* se puede observar la diferencia entre los matices clínicos de los niños que sobrevivieron y los que fallecieron.

Los niños que fallecieron tuvieron una trombocitopenia menor a  $100,000 \text{ mm}^3$ , aumento de las transaminasas glutámica-oxolacética (TGO) y glutámica-pirúvica (TGP) y también lactato sérico elevado, a diferencia de los niños que sobrevivieron ( $p = 0.0001$ ).

**Cuadro 1.** Signos y síntomas clínicos (n = 116).

| Síntomas/signos                   | Casos vivos (n = 83) | %   | Casos fallecidos (n = 33) | %   | Valor de p |
|-----------------------------------|----------------------|-----|---------------------------|-----|------------|
| Fiebre                            | 83                   | 100 | 33                        | 100 | 0.527      |
| Cefalea                           | 83                   | 100 | 33                        | 100 | 0.368      |
| Mialgias                          | 83                   | 100 | 33                        | 100 | 0.269      |
| Exantema                          | 71                   | 86  | 23                        | 70  | 0.876      |
| Edema de muñecas/tobillos         | 68                   | 82  | 21                        | 64  | 0.228      |
| Vasculitis                        | 68                   | 82  | 20                        | 61  | 0.509      |
| Pérdida del estado de alerta      | 15                   | 18  | <b>33</b>                 | 100 | < 0.0001   |
| Encefalitis                       | 35                   | 42  | <b>33</b>                 |     |            |
| Vómitos/diarrea                   | 60                   | 72  | 30                        | 91  | 0.0005     |
| Hipotensión/choque séptico        | 38                   | 46  | <b>33</b>                 | 100 | 0.0007     |
| Hipovolemia PVC                   | 60                   | 72  | <b>33</b>                 | 100 | 0.0004*    |
| ↓ Signo clínico de deshidratación |                      |     |                           |     |            |
| Dolor abdominal                   | 12                   | 14  | <b>33</b>                 | 100 | 0.0011*    |
| Intubación orotraqueal            | 35                   | 42  | 33                        | 100 | < 0.0004   |
| Falla orgánica múltiple           | 15                   | 4   | 33                        | 100 | 0.0001     |
| Isquemia/necrosis                 | 1                    | 1   | 6                         | 18  | 0.0001     |

La procalcitonina sérica se encontró elevada en 97% (> 0.5 ng/mL) de los que murieron en contraste con 24% de los que sobrevivieron. No hubo en ambos grupos ( $p = 0.354$ ) diferencias en hiponatremia (< 130 meq/L) o hipocalcemia (< 3.5 meq/L) (Cuadro 2).

De los 83 niños sobrevivientes, 18 (21%) tuvieron secuelas neurológicas como epilepsia, trastornos de movimientos motores, parálisis parcial de extremidades inferiores, dislalia y en tres hubo necrosis de ortos y falanges que requirieron amputación.

Con respecto al tratamiento, la doxiciclina fue administrada por vía oral en los niños sin evidencia de choque (45 casos), a dosis de 3-4 mg/kg/dosis, sin pasar 200 mg día, comenzando en promedio entre los  $5.7 \pm 2.9$  días, al inicio de las manifestaciones clínicas en los que sobrevivieron. Como contraste, en los que fallecieron, el tratamiento se inició a los 8.03 días, la diferencia osciló entre 6 y 11 días y fue estadísticamente significativa ( $p \leq 0.0035$ ). Dadas las condiciones de gravedad de los niños que fallecieron, el tratamiento consistió en doxiciclina IV a dosis 4.4-5 mg/kg/dosis, sin pasar de 200 mg/día y ciprofloxacina (30 mg/kg/día, repartida en 2 dosis) en los adolescentes; este manejo se asoció con apoyo ventilatorio, empleo de inotrópicos y de vasopresores para mantener a los niños hemodinámicamente estables en su manejo intensivo.

## COMENTARIOS

Hay dilemas clínicos que impiden sospechar oportunamente la enfermedad<sup>12</sup> en los pacientes hospitalizados, uno de éstos es que las infecciones en algunas enfermedades sólo ocurren en época calurosa. Es este sentido erróneo ya que, tomando como ejemplo Sonora, la FMMR se le encuentra durante todo el año, pues los cambios climatológicos y ambientales favorecen la sobrevivencia de *R. sanguineus*, incluso en invierno. Es también equivocada la idea de considerar como manifestación indispensable en el diagnóstico la mordedura de la garrapata como punto clave para poder sospechar esta enfermedad, pues como hemos documentado, sólo en 7% de los niños fue posible confirmar la mordedura, coincidiendo así con algunos otros autores.<sup>13,14</sup>

En cuanto al riesgo de muerte y las complicaciones asociadas con FMMR, se ha atribuido debido al retraso en plantear la posibilidad de esta enfermedad, lo que impide su tratamiento oportuno; a este respecto cabe mencionar que la generalidad de los enfermos suele no tomarse en cuenta. Destaca en la semiología la ausencia de dolor retroocular característico del dengue, que es una de las enfermedades exantemáticas con la que se puede confundir el inicio de la FMMR;<sup>15,16</sup> otro hecho clínico con el que suele confundirse es un síndrome febril sin foco infeccioso aparente.

**Cuadro 2.** Características de laboratorio (n = 116).

| Síntomas/signos                               | Casos vivos (n = 83) | %   | Casos fallecidos (n = 33) | %   | Valor de p        |
|-----------------------------------------------|----------------------|-----|---------------------------|-----|-------------------|
| Leucocitosis                                  | 83                   | 100 | 33                        | 100 | 0.111             |
| Anemia                                        | 81                   | 97  | 32                        | 98  | 0.849             |
| Trombocitopenia (< 100,000 mm <sup>3</sup> )  | 73                   | 88  | 33                        | 100 | 0.037             |
| Aminotransferasas elevadas                    | 73                   | 88  | 33                        | 100 | 0.037*            |
| Hiponatremia ( $\leq$ 130 mmol/L)/hipocalemia | 61                   | 73  | 25                        | 76  | <b>0.354</b>      |
| IFI (IgM $\geq$ 1:64 o IgG $\geq$ 1:256)      | 60                   | 72  | 17                        | 52  | <b>0.055</b>      |
| Tiempos de coagulación alterados              | 31                   | 37  | 33                        | 100 | < 0.0001*         |
| Alteraciones en LCR                           | 30                   | 36  | 33                        | 100 | 0.0001            |
| Azoados elevados                              | 22                   | 27  | 33                        | 100 | < 0.0001*         |
| Lactato sérico elevado ( $\geq$ 2.5 mmol/L)   | 20                   | 24  | <b>33</b>                 | 100 | < 0.0001*         |
| PCT (> 0.5 u/mL)                              | 20                   | 24  | <b>32</b>                 | 97  | 0.0001            |
| Tinción de Pinkerton                          | 3                    | 4   | 6                         | 18  | < <b>0.0001</b> * |

p = &lt; 0001.

En cuanto al tratamiento, algunos autores recomiendan, ante la sospecha clínica de FMMR, el inicio temprano de administración de doxiciclina, ya que constituye una prueba terapéutica y a la vez de diagnóstico, ya que si no hay respuesta positiva, puede ser cualquier cosa menos FMMR.<sup>17</sup> La recomendación que se hace es empezar el tratamiento con doxiciclina antes del quinto día de iniciados los síntomas, independientemente de la vía de administración, ya que se ha documentado que la probabilidad de complicaciones y de muerte aumenta si el medicamento se inicia después del día 5. Lo que observamos en este estudio, es el que la probabilidad de muerte aumentó en aquellos niños en quienes se administró el antibiótico después del 5 días.<sup>18</sup>

En el Laboratorio Estatal de Sonora, la prueba confirmatoria de diagnóstico para FMMR es la inmunofluorescencia indirecta (anticuerpos específicos para *R. rickettsii*), y aunque tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad (90%),<sup>19,20</sup> sólo detecta la infección en aquellas muestras sanguíneas en las que el paciente esté entre el séptimo y el décimo día de su evolución clínica, es por esta razón que cuidadosamente se debe considerar que la negatividad de la prueba no descarta totalmente la infección.

En cuanto a la técnica de Pinkerton,<sup>21,22</sup> ésta es usada en nuestro hospital como método alternativo para confirmar los casos, cabe hacer mencionar que esta técnica permite identificar cualquier tipo de *Rickettsia* (*R. prowaseki*, *R. mooseri*, *R. rickettsii*, *R. conori*. y *R. akari*), además de que es una herramienta útil para asociar esta

información con las características clínicas y epidemiológicas y orienta con firmeza la posibilidad de que sea una FMMR.

Un dato de laboratorio importante de vincular con la clínica es la procalcitonina cuantitativa (PCT), ya que es un «marcador» para la detección de infecciones bacterianas y, a su vez, es un «marcador pronóstico» y de muerte. Lo que observamos en este estudio coincide con lo publicado en la literatura,<sup>23</sup> pues en aquellos niños en los que el tratamiento se comenzó en una fase temprana, la PCT permaneció estable, excepto en 20 niños. No obstante, en 32 de los 33 que fallecieron la FMMR persistió elevada.

Es importante resaltar la utilidad clínica del lactato sérico como marcador de laboratorio, ya que traduce hipoperfusión celular (metabolismo anaeróbico) e hipoxia,<sup>24</sup> por lo que uno de los propósitos del manejo intensivo es evitar la disfunción celular, ya que causa la muerte de los enfermos, es por esta razón que el incremento de lactato sérico es de mal pronóstico como pudimos constatar con los niños que fallecieron, donde en todos ellos la elevación de lactato fue entre 8-12 mmol/L; como contraste, en los que sobrevivieron, el aumento fue en promedio de 3-4 mmol/L en 20 niños (24%) siendo un valor significativo.

Como conclusión, Sonora es un área endémica de FMMR que parece tener un comportamiento ascendente y que afecta de manera predominante a niños y adolescentes, en quienes se manifiesta con una elevada letalidad y múltiples complicaciones clínicas.

## Referencias

1. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, Krebs JW, Fishbein DB, Olson JG et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-92: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg.* 1995; 52: 405-13.
2. Parola P, Raoult P. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 897-928.
3. Holman RC, McQuiston JH, Haberling DL, Cheek JE. Increasing incidence of Rocky Mountain spotted fever among the American Indian population in the United States. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(4): 601-5.
4. World Health Organization. Global surveillance of rickettsial diseases. *Bull World Health Organ.* 2009; 7: 293-96.
5. Gómez-Rivera N, Álvarez-Hernández G, García Zarate MG, Fonseca-Chon I, Cano-Rangel MA, Villalobos-García y cols. Fiebre manchada de las "Montañas Rocosas" en niños. Informe de 18 casos. *Rev Mex Pediatr.* 2009; 76(6): 245-50.
6. Álvarez-Hernández G. Fiebre manchada de las "Montañas Rocosas". *Bol Clin Hosp Inf Edo Son.* 2010; 27(2) 90-92.
7. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(Suppl 1): 39-44.
8. Chen LF, Sexton DJ. What's New in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin N Am.* 2008; 22: 415-32.
9. Holman RC, McQuiston JH, Haberling DL, Cheek JE. Increasing incidence of Rocky Mountain spotted fever among the American Indian population in the United States. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(4): 601-5.
10. Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36: 296 -27.
11. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010; 303: 2165-71.
12. Openshaw JJ, Swardlow 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: 174-82.
13. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 39-44.
14. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 897-928.
15. Thomas EA, John M, Kanish B. Mucocutaneous manifestations of Dengue fever. *Indian J Dermatol.* 2010; 55: 79-85.
16. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, Paddock CD. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 769-77.
17. Purvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 871-874.
18. Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group *Rickettsiae*. In: Mandell, Bennett, & Dolin. *Principles and Practice of Infectious diseases*. 6th edition; 2005; 2287-95.
19. Paddock CD, Creer PW, Ferebee TL, Singleton J, McKechnie DB, Treadwell TA. Hidden mortality attributable to Rocky Mountain spotted fever: Immunohistochemical detection of fatal serologic unconfirmed disease. *J Infect Dis.* 1999; 179: 1469-1478.
20. Kaplan JE, Schonberger LB. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1986; 35: 840-42.
21. Luna GL. *Manual of histologic staining methods of the armed forces institute of pathology*. Third ed., HT (ASCP); 1960, pp, 237.
22. Simons JS, Gentzkow, CJ. *Laboratory methods of the United States Army*. 5th ed. Philadelphia, Penn., Lea and Febiger; 1944, p.p.572.
23. Gómez-Rivera N, Molina-Moreno FA, García-Zárate MG, Castillo-Ramos J, García-Hernández RJ, Vazquez-Pizaña E y cols. Procalcitonina semicuantitativa (PCT-Q) como prueba diagnóstica y marcador pronóstico en niños con sepsis bacteriana. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2006; 63: 8-16.
24. Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2010; 25(4): 656.e7-22.

Correspondencia:  
Dr. Norberto Gómez Rivera  
Servicio de Urgencias  
del Hospital Infantil del Estado de Sonora  
Tel: 01 (662) 2 89 06 00, ext. 80706  
E-mail: gomez\_rivera@yahoo.com.mx