UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
SECRETARIA DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA

HOSPITAL SEDE

PROTOCOLO

CONCOMITANCIA ENTRE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS: *RICKETTSIA SPP., EHRLICHIA SPP*. Y *ANAPLASMA SPP*.

PRESENTA:

Dra. Diana Alejandra Manzanera Ornelas

Residente de tercer año de Pediatría Médica

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Jesús Moisés Ramírez López

Infectólogo Pediatra

ASESORES:

Dr. Gerardo Pável Espino Solís

Profesor Titular de Tiempo Completo "C"

Ing. Y M.C. Luis Eduardo Manzanera Quintana

Titular C

M en C. Dr. Martin Cisneros Castolo

Profesor Asociado A

Chihuahua, Chih., Febrero de 2022

CONCOMITANCIA ENTRE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS: *RICKETTSIA SPP., EHRLICHIA SPP.* Y *ANAPLASMA SPP.*

Por:

Dra. Diana Alejandra Manzanera Ornelas.

Residente de tercer año de Pediatría Médica.

Dra. Bertha Olivia Larrinua Pacheco.

Secretaría de Investigación y Posgrado.

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

M. en C. Martín Cisneros Castolo.

Profesor Académico Asociado A.

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez.

Profesor Titular de Pediatría.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Dr. Uriel Oswaldo Duarte Román.

Director del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Dr. Héctor José Villanueva Clift.

Jefe de Departamento de Enseñanza.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Dr. Jesús Moisés Ramírez López

Director de Tesis

Agradecimientos

Parte de este proyecto fue desarrollado en el Laboratorio de Investigación Traslacional y Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede Chihuahua, con asesoría y financiamiento de los proyectos otorgados al Dr. Gerardo Pável Espino Solís por CONACYT Ciencia Básica: A1-S-53789 y Consolidación de Laboratorios Nacionales – Citometría De Flujo 299024, CONACyT- Convocatoria Apoyos para Acciones de Mantenimiento de Infraestructura Científica en Laboratorios Nacionales Conacyt 2020 – No. 314868; Apoyos para acciones de fortalecimiento, articulación de infraestructura y desarrollo de proyectos científicos, tecnológicos y de innovación en Laboratorios Nacionales Conacyt 2021", No. 315807.

A mis padres y hermanas, por apoyarme en todo este camino, darme las herramientas para salir adelante y siempre ser un pilar en mi vida. Por comprender mis ausencias, consentirme cuando estaba presente, ver por mi bienestar en guardias, servicios y rotaciones. Por confiar que lograría ser, doctora-doctora, y saber que lograré aún más.

Al amor de mi vida, por confiar en mí más de lo que yo misma lo hacía, por acompañarme en todo momento, ayudarme a crecer tanto en lo personal como profesional y darme el impulso necesario para continuar un poco más.

A mis coRs, por hacer de estos años una experiencia más bonita, por exigirme, enseñarme y dejarme compartir a su lado este caminar.

A mis amigas, por su apoyo aunque no comprendieran por que si sufría seguía decidiendo estudiar más y decidí seguir un paso más.

A mis R +, por enseñarme y guiarme cuando no sabía qué hacer, desde el internado hasta ahora en la residencia. A todos los mips que alguna vez aguantaron mis clases a las 3 am y exámenes de pasillo, por enseñarme y no dejarme olvidar donde alguna vez estuve.

A todo el personal de salud involucrado en mi formación como pediatra, por tener la paciencia cuando estaba aprendiendo, alimentarnos y hacernos más fácil el paso por el hospital, los llevaré siempre en mi corazón.

Contenido

Contenido 4
Responsables de la investigación: 7
Lugar de realización: 8
ANTECEDENTES 9
Marco teórico 9
Marco conceptual 31
Planteamiento Del Problema 43
Justificación 44
Hipótesis 46
Objetivos 46
Generales 46
Específicos 46
Materiales y métodos 47
Criterios de selección 47
Criterios de Inclusión: 47
Criterios de No inclusión: 47
Criterios de Eliminación: 47
Tamaño de población 48
Operacionalización de variables de estudio 48
Análisis estadístico 51
Recursos 52
Humanos: 52
Físicos: 52
Financieros: 52
Consideraciones Éticas 54
Metodología operacional 57
Cronograma de actividades 60
RESULTADOS 61
Discusión 75
Conclusiones 78
Recomendaciones 80
Referencias Bibliográficas 81

Concomitancia entre enfermedades transmitidas por garrapatas: *Rickettsia spp., Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*

Responsables de la investigación:

Autor: Dra. Diana Alejandra Manzanera Ornelas.
Médico, Cirujano y Partero. Residente de Pediatría.
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Av. Carlos Pacheco Villa s/n, Cerro Cnel. II, Ávalos, 31090. Cel (614) 175-59-16. diana.manzanera7@gmail.com, Chihuahua, Chih., México

Director de Tesis: Dr. Jesús Moisés Ramírez Lopéz.
Médico Infectólogo Pediatra
Miembro del Comité de Detección y Prevención de Infecciones Nosocomiales (CODECIN) de Hospital Ángeles Chihuahua, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Av. Carlos Pacheco Villa s/n, Cerro Cnel. II, Ávalos, 31090. Cel (614) 439-28-89. moisesramirezlopez@hotmail.com, Chihuahua, Chih., México

Asesor: Ing. Y M. C Luis Eduardo Manzanera Quintana.
Departamento Económico Administrativas.
Profesor de Tiempo Completo en Instituto Tecnológico de Chihuahua.

Asesor: Dr. Gerardo Pável Espino Solís.
Profesor Titular de Tiempo Completo "C".
Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo, sede Chihuahua. Planta baja, Edificio de Posgrado, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Chihuahua Circuito Universitario Campus II. gespinos@uach.mx

Asesor: M en C. Dr. Martín Cisneros Castolo.
Profesor Académico Asociado "A".
Presidente Academia de Investigación en Salud. Unidad de Investigación Epidemiológica. Planta baja, Edificio de Posgrado, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Chihuahua Circuito Universitario Campus II. Cel. (614) 140-21-40. mcisneros@uach.mx, Chihuahua, Chih., México

Resumen

Las enfermedades transmitidas por garrapatas comparten características clínicas, sin embargo, tienen epidemiología y etiología diferente. Se incluyen las siguientes enfermedades febriles exantemáticas: Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (RMSF por sus siglas en inglés) causada por *Rickettsia rickettsii*; otras fiebres manchadas por otras rickettsiosis, *Rickettsia parkeri* y *Rickettsia* especie 364D; Ehrlichiosis por *Ehrlichia chaffeensis*, también llamada Ehrlichiosis humana monocítica humana; 4) otras Ehrlichiosis por *Ehrlichia ewingii* y *Ehrlichia muris-like* (EML); 5) Anaplasmosis, por *Anaplasma phagocytophilum*, llamada anaplasmosis granulocítica humana. Se realiza un estudio observacional-transversal en pacientes pediátricos con cuadro sospechoso de RMSF, a quienes se realiza mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) la búsqueda de *Rickettsia spp., Ehrlichia spp. y Anaplasma spp.,* en el transcurso de un año encontrando co-infección en 42% de los pacientes. Esta información es relevante, a través de los sistemas de vigilancia epidemiológica rutinaria no es posible identificar algunos de los patógenos mencionados, por lo tanto, se desconoce su prevalencia real, por lo que se sugiere ampliar la búsqueda intencionada para estas enfermedades y otras transmitidas por garrapatas.

Palabras clave: *Rickettsia spp., Ehrlichia spp., Anaplasma spp.* garrapata, concomitancia.

Lugar de realización:

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Se incluye a la población de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión con datos clínicos de enfermedad febril exantemática compatibles con Rickettsiosis, Ehrlichiosis y/o Anaplasmosis, se excluye a los que no cumplan dichos criterios, o presenten criterios de exclusión o de eliminación. Durante el periodo de septiembre 2020 a noviembre 2021.

I. ANTECEDENTES

1. Marco teórico

2. Introducción

Las garrapatas pueden transmitir diversos patógenos (bacterias, protozoos y virus). Los animales vertebrados juegan un papel integral en el ciclo de vida de las garrapatas, donde los humanos son huéspedes incidentales (1).

Durante los últimos años la incidencia de enfermedades transmitidas por garrapatas ha ido en aumento. Aun siendo responsable de enfermedad severa tanto en adultos como en niños sanos (2).

Las enfermedades transmitidas por garrapatas comparten características clínicas sin embargo tienen etiología y epidemiología diferente (1).

Se incluyen las siguientes enfermedades:

1) Fiebre manchada de las Montañas Rocosas causada por *Rickettsia rickettsii*; 2) otras fiebres manchadas por otras rickettsiosis, *Rickettsia* parkeri y *Rickettsia especie 364D*; 3) Ehrlichiosis por *Ehrlichia chaffeensis*-, también llamada —Ehrlichiosis monocítica humana; 4) Ehrlichiosis por *Ehrlichia ewingii* y *Ehrlichia muris-like* (EML); 5) Anaplasmosis, por *Anaplasma phagocytophilum*, llamada anaplasmosis granulocítica humana (1). Otras enfermedades son el tifus murino por *R. rickettsii* y tifus endémico por *R. prowazekii*, transmitidas por otros artrópodos como los piojos y algunos tipos de garrapatas (3).

La taxonomía de la orden Rickettsiales y sus dos familias más grandes *Rickettsiaceae* y *Anaplasmataceae* han tenido grandes cambios durante las últimas décadas, con demostración genética y fenotípica de sus integrantes. En su mayoría comparten huéspedes, forma de transmisión y cuadro clínico en la enfermedad humana que se describe a continuación (4).

2.1. Epidemiología

Los patógenos de dichas enfermedades se encuentran involucrados en el ciclo vital de animales vertebrados domésticos o salvajes y de las principales

garrapatas (*Acari:Ixodidae).* La mayoría de los casos se reportan de abril a septiembre, donde el clima es húmedo y cálido, coincidiendo con los picos de actividad de las garrapatas (5).

Se debe recordar que no todos los artrópodos han sido infectados previamente por estos patógenos, y es por esto la distribución que se presenta en las distintas zonas (3). Es un hecho que la Rickettsiosis es una enfermedad re-emergente, es importante continuar con los sistemas de vigilancia epidemiológica actuales, y de suma importancia que los médicos de primer contacto, conozcan sus manifestaciones clínicas y su tratamiento (2).

- **Fiebre Manchada por *Rickettsiae***

Causadas por *R. rickettsii, R. parkeri* y *R. species 364D*. Con una incidencia anual de 8.9 casos por millón de personas. La incidencia más alta es en personas de 60-69 años, pero con mayor índice de mortalidad en niños menores de 10 años; sin embargo, se puede presentar en todas las edades (1). Durante 2008-2012, el 63% de los casos se reportaron en los estados de Arkansas, Missouri, Carolina del Norte, Oklahoma y Tennessee, en Estados Unidos (1) y en Sinaloa, Sonora, Chihuahua y Coahuila en México (6).

- ***Rickettsia rickettsii***

R. rickettsii es un cocobacilo inmóvil débilmente gramnegativo que mide de 0,3 a 0,7 µm por 0,8 a 2,0 µm. R. rickettsii son difíciles de ver en el tejido sin tinciones especiales, pero pueden visualizarse mediante tinción de Giemsa, Machiavello y Gimenez y mediante el uso de técnicas de tinción de anticuerpos fluorescentes directos (7). La garrapata asociada a la transmisión de este patógeno es la garrapata del perro, *Dermacentor variabilis, Dermacentor andersoni*, en Estados Unidos, (1) sin embargo en México se ha encontrado como principal la garrapata café del perro, *Rhipicephalus sanguineus*. Otras especies como *Amblyomma cajennense, A. aureolatum, A. imitator* y *A. sculptum* se han evidenciado tanto en

México como América del Sur, empero su relación con la transmisión de la *R. rickettsii* no se ha logrado establecer claramente (6). Las garrapatas se encuentran en zonas montañosas, con áreas de pasto, como parques o zonas residenciales. Las larvas y ninfas del *Dermacentor* no muerden a los humanos, únicamente su forma adulta, la cual tiene un pico de máxima actividad a lo largo de la primavera y verano (1).

La garrapata *Rhipicephalus sanguineus* se ha reconocido como vector de *R. rickettsii* en México desde 1940. Todas las etapas activas (larva, ninfas y adultos) muerden y pueden transmitir *R. rickettsii* a los humanos (6). Los perros callejeros pueden infectar múltiples casas a lo largo de una colonia, con una rápida transmisión. Los niños menores de 10 años representan más de la mitad de los casos de estas regiones y teóricamente tienen mayor exposición por la interacción con los perros (1,7,5).

- ***Rickettsia parkeri***

El primer caso de infección en humanos se reportó en 2004. No se han reportado casos en pacientes pediátricos en la literatura, ni casos con desenlace fatal. Se transmite por la garrapata de la Costa del Golfo, *Amblyomma maculatum*, la cual se encuentra en zonas con pasto en los meses de abril a octubre (1, 7).

- ***Rickettsia Specie 364D***

El primer caso reportado fue en 2010 en el área de California, a partir de ahí se han reportado casos en la costa del Pacífico, donde habita la garrapata *Dermacentor occidentalis*. Se han reportado casos tanto en niños como adultos. Los principales huéspedes de las garrapatas adultas son caballos, ganado, venados, y las formas inmaduras se encuentran en roedores y conejos, pudiendo ser contagiosa en ambas fases. El predominio de casos se reporta de julio a septiembre (1).

- ***Ehrlichiae***

E. chaffeensis es la causa de la ehrlichiosis monocítica humana, la cual fue descrita en 1987 (4). *E. ewingii* se reporta como patógeno en 1999. Incidencia anual de 3.2 casos por millón de habitantes, la cual aumenta según la edad, con el pico mayor arriba de los 60 años. Su principal localización es Oklahoma, Missouri, Virginia, Georgia, y Texas y los estados fronterizos de México (8). La tasa de mortalidad más alta es en niños menores de 10 años o en adultos mayores de 70 años, así como pacientes inmunocomprometidos (1).

- ***E. chaffeensis***

Transmitida por la garrapata Lone Star, *Amblyomma americanum*, la cual tiene como principal hospedador el venado cola blanca y zonas de bosque (1). Todas las fases de la garrapata se alimentan de humanos, sin embargo, se ha observado que únicamente el adulto y la ninfa son responsables de la transmisión de la enfermedad. Los casos se reportan entre mayo y agosto (4).

- ***E. ewingii***

Transmitida por A. americanum. Enfermedad notificada desde 2008, sin embargo, no se han presentado defunciones por este patógeno (1).

- ***E. muris-like***

Transmitida por la garrapata de patas negras, *Ixodes* scapularis. Se desconocen mecanismos de infección y enfermedad (1).

- ***Anaplasma phagocytophilum***

Causa de anaplasmosis o anaplasmosis granulocítica humana. Con incidencia de 6.3 casos por millón de habitantes. Tiene predominio de incidencia en mayores de 60 años, con mayor tasa de mortalidad en mayores de 70 años e inmunosuprimidos.

Se transmite por *Ixodes scapularism* e *I. pacificus*; pudiendo estás ser transmisoras en etapa ninfa o adultas. Sus principales huéspedes son el ratón, ardillas, ratas y otros roedores. El predominio de casos se presenta en dos picos, junio y octubre, correspondiendo a la emergencia de las etapas adultas de I. scapularis (1).

La garrapata de patas negras puede transmitir otros patógenos no rickettsiales como *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Babesia microti* (babesiosis), Borrelia *miyamotoi* (fiebre recurrente), virus de la garrapata de venado (virus Powassan causa encefalitis). Se han encontrado infecciones simultáneas por *A. phagocytophilum* y *B. burgdorferi* o *B. microti* (1, 9).

2.2. Datos epidemiológicos importantes al interrogatorio

Es importante que se pregunte 1) exposición a garrapatas, 2) exposición recreacional y ocupacional de huéspedes, 3) viajes a zonas endémicas, 4) enfermedades similares en otros familiares. Sin embargo, aún sin estos factores, no se excluye la posibilidad del diagnóstico (10).

Contar con el antecedente de mordedura de garrapata en los últimos 14 días del inicio de la enfermedad solo se reporta en el 55-60% de los casos de Rickettsiosis y 70% de los casos de Ehrlichiosis. La ausencia del dato de mordedura se ha asociado al retraso en el diagnóstico y por lo tanto tratamiento de estas enfermedades. Las lesiones pueden ser en zonas oscuras que no se perciban y en su mayoría no son dolorosas. Las lesiones por etapas inmaduras (ninfas) son de 1-2 mm. Pudiera reportarse como prurito, eritema o lesiones referidas por mosquitos, arañas o algún otro insecto (6,10). Es necesario interrogar sobre las actividades en el patio, parques, jardinería o ir a pasear perros, así como el paso por zonas con pasto alto, hierbas, áreas de bosque o con hojas secas; campamentos, escalar montañas, pesca, caza o golf; actividades ocupacionales como ganadería, guardabosques o actividades militares (1,6).

La RMSF en perros se manifiesta con fiebre, letargia, hiporexia, tremor, inyección conjuntival, exantema maculopapular en orejas y piel expuesta, lesiones petequiales en la mucosa. Se debe de tener atención con veterinario en caso de contar con estos síntomas y advertir a los dueños del riesgo de infección en humanos (1,11).

3. Manifestaciones clínicas y fisiopatología de las Rickettsiosis y Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)

R. rickettsii es un patógeno intracelular obligado que infecta las células del endotelio vascular y células de músculo liso de pequeños y medianos vasos, causando vasculitis que se manifiesta con lesiones petequiales en la piel (3,11).
Se genera un aumento de la permeabilidad vascular, microhemorragias y consumo plaquetario, lo cual si progresa genera daño endotelial en múltiples órganos como edema pulmonar y edema cerebral (3). La hiponatremia ocurre como resultado de una secreción inadecuada de hormona antidiurética en respuesta a la hipovolemia, secundaria al aumento de la permeabilidad vascular (10).
En la respuesta inmune celular en pacientes con rickettsiosis, podemos encontrar una clara modificación en las células mononucleares periféricas con una reducción en las células T circulantes, en particular $CD4^+$, y $CD45^+$. Estos cambios pueden estar relacionados con la adhesión celular al endotelio vascular, seguido por su internalización a los sitios de inflamación (5). En la fase aguda se observa una ligera disminución de los otros subgrupos celulares, como T CD8+, NK CD16+, B CD20+ y un aumento significativo de los monocitos CD14+/HLA-DR+. Todos los subgrupos celulares regresan a sus niveles normales posterior a un tratamiento exitoso, excepto para los monocitos clase CD14+/HLA-DR+ que persisten con un nivel elevado después de la recuperación del paciente, aparentemente de manera directa con los altos niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) (5).
Las líneas celulares de endotelio pueden procesar y presentar exitosamente los antígenos rickettsiales a los linfocitos T CD8 y activarlos; esta activación es

determinada por la secreción de interferón gamma (IFN-γ), y ambos son factores cruciales para la eliminación de rickettsias y el posterior restablecimiento del paciente (5). La respuesta inmune humoral del paciente se altera profundamente durante la enfermedad. En la fase aguda, el IFN-γ, la interleucina-10 (IL-10), la IL-6 y el TNFα se incrementan significativamente en suero en comparación con los controles sanos. Posteriormente, durante la segunda semana después de la infección, los niveles de IFN-γ disminuyen con rapidez, en tanto que los valores de IL-6, IL-10 y TNFα declinan gradualmente, hasta llegar a valores dentro del rango de lo normal en la etapa de convalecencia (5). El TNFα parece ser importante en el proceso de curación, siendo considerado como un marcador certero para una completa resolución de la infección. Así mismo, se ha mencionado que la activación conjunta de IFN-γ y TNFα activa las células endoteliales y a otras células blanco para destruir a organismos intracelulares por un mecanismo dependiente de la síntesis de óxido nítrico, siendo hipotéticamente las fuentes de ambas citocinas, los linfocitos T y los macrófagos infiltrados (5). La fuente principal de protección contra las rickettsias la proveen los linfocitos T CD8 al participar en la activación de los linfocitos citotóxicos (CTL), los cuales constituyen el mecanismo potencial de eliminación de células infectadas por rickettsias (5).

Los síntomas inician del día 3 al 12 posterior a la mordedura de la garrapata infectada o entre el día 4-8 de encontrar una garrapata adherida. La tríada de fiebre, exantema y mordedura de garrapata se presenta en la minoría de los pacientes (3).

El periodo de incubación es corto, menor a 5 días (10,11). Los síntomas iniciales incluyen fiebre de inicio súbito, cefalea, escalofríos, malestar general y mialgias; también se puede presentar náusea, vómitos, dolor abdominal, anorexia y fotofobia (10). El exantema característico se presenta a los 2 a 4 días posterior al inicio de la fiebre y es en un inicio maculopapular, que blanquea a la digitopresión, con lesiones en tobillos, muñecas y antebrazos que posteriormente se disemina a

palmas, plantas, piernas, tronco pudiendo llegar a la cara. Conforme pasan los días se puede observar lesiones petequiales en el centro de la pápula (1,3,11).

Los niños menores de 15 años tienen más frecuentemente el exantema que los pacientes adultos y lo desarrollan más tempranamente en el curso de la enfermedad (10). Otros datos clínicos son dolor abdominal que puede parecer apendicitis, colecistitis o gastroenteritis; diarrea; inyección conjuntival, edema periorbital; dolor en piernas, pérdida auditiva aguda; hepatomegalia y esplenomegalia (5,10).

Las manifestaciones tardías y severas son meningoencefalitis, lesión renal aguda, síndrome distress respiratorio agudo, necrosis cutánea, shock, arritmia y crisis convulsivas (5). Se ha asociado a vasculitis similar a enfermedad de Kawasaki. Los déficits neurológicos focales, como parálisis periférica de nervios o pérdida de la audición pueden ocurrir en formas tardías (3,10).

El retraso en el diagnóstico y tratamiento es el factor principal asociado a la mortalidad; por lo que iniciar tratamiento empírico es la mejor forma de detener la progresión de la enfermedad (5). Los pacientes que inician tratamiento posterior a los 5 días de la enfermedad tienen más riesgo de muerte. Actualmente se estima un índice de mortalidad de 5-10%; sin embargo, esto depende del tiempo de inicio de tratamiento; llegando hasta 40-50% en los pacientes tratados posterior a 8-9 días de la enfermedad (11). Los factores de riesgo para enfermedad fatal incluyen mayores de 40 años y menores de 10 años, así como abuso de alcohol y deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (10).

Las secuelas neurológicas tardías incluyen déficit neurológico, paraparesis, disminución auditiva, ceguera, neuropatía periférica, incontinencia vesical o intestinal, disfunción cerebelar, vestibular o motora, alteración en el habla (5). Las lesiones necróticas y gangrena cutánea pueden resultar en la amputación de pulpejos o falanges completas (10,11).

Estudios de laboratorio: Se encuentra una cuenta total de serie blanca normal o ligeramente aumentada, con un aumento en los neutrófilos en banda.

Trombocitopenia, hiponatremia y leve elevación de transaminasas se observa en la mayoría de los casos avanzados (1). Datos de daño a órgano se observan con aumento de la creatincinasa y la deshidrogenasa láctica (5). El líquido cefalorraquídeo (LCR) que se ha estudiado, se encuentra con pleocitosis linfocítica, normalmente menos de 100 cel/ul; ligera elevación de proteínas y glucosa dentro de rangos normales (5,11).

- **Síntomas ocasionados por *Rickettsia parkeri***

Los síntomas inician en un promedio de 5 días (2-10 días). Comienza con una escara (úlcera de 0.5-2cm de diámetro, con centro negro), no prurítico, no dolorosa, con bordes induratos y un halo eritematoso o petequial. Se ha descrito la presencia de más de una escara (1). La fiebre inicia de 1-5 días posteriores, con lo que se genera un exantema maculopapular o vesículo popular en el 90% de los casos; el cual involucra tronco y extremidades y puede llegar a ocupar plantas y palmas en el 50% de los casos y cara en el 20% de los casos (10). Otros síntomas comunes son mialgias (76%) y cefalea (86%); linfadenopatía regional en el 25% de los casos (1).

Se ha observado trombocitopenia leve en 40% de los casos, con leucopenia moderada (50%) y elevación de las transaminasas en 78% (1).

- **Rickettsiosis por *Rickettsia Species 364D***

Se caracteriza por lesión tipo escara o úlcera, la cual se acompaña de linfadenopatía regional, fiebre, cefalea, mialgias, fatiga. No se ha observado exantema difuso a comparación de otras rickettsiosis y tiene una evolución más leve (1). Se multiplican por vacuolas de la membrana citoplasmática, formando un cúmulo llamado mórula (1,8).

3.1. Ehrlichiosis: *Ehrlichia chaffeensis,* Ehrlichiosis humana monocítica

Ehrlichia es una bacteria intracelular obligada que infecta los leucocitos de la sangre periférica. *E. Chaffeensis* infecta predominantemente monocitos y macrófagos. Los organismos se multiplican en nódulos linfáticos y médula ósea (4). A comparación de la Rickettsiosis, el daño vascular y la lesión endotelial es rara en la ehrlichiosis; sin embargo, la respuesta inflamatoria sistémica es la responsable del daño y manifestaciones de esta enfermedad (4,12).

Los marcadores de inflamación aumentan tanto los proinflamatorios como las citocinas anti-inflamatorias, hay disminución de la producción de citocinas Th1. Se produce factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) por las células natural killer T (NKT) y los linfocitos CD8 T, lo que resulta en muerte de las células CD4 T, lo que conlleva a disminución de la producción de interferón gamma (IFN-gamma), lo que es clave para el control de citocinas intracelulares en la infección (4).

Los síntomas inician en un promedio de 9 días posterior a la mordedura de la garrapata (5-14 días) (13). Fiebre (96%), cefalea (73%), malestar general (77%), mialgias (68%) son los síntomas más comunes (8,12). El dolor abdominal, vómitos y diarrea es más frecuente en niños (1). Aproximadamente 30% de los pacientes presentan exantema, principalmente los niños, el cual es maculopapular o petequial y difuso, posterior a los 5 días del inicio de la enfermedad (12). La tos y los síntomas respiratorios se reportan en 28% de los casos. El compromiso neurológico como meningitis o meningoencefalitis se presenta en el 20% de los casos (1).

Otras manifestaciones severas incluyen distress respiratorio agudo, choque séptico, lesión renal, falla hepática, coagulopatías, incluso se han reportado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica (1,13). A pesar de que el índice de mortalidad y severidad de la enfermedad es menor que en Rickettsiosis, se ha encontrado que 3% de los pacientes que tienen atención médica fallecen (1). Las personas con inmunosupresión, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH),

trasplante de órganos o esplenectomía tienen mayor gravedad de los síntomas (12).

Los pacientes pediátricos pueden cursar con formas leves de la enfermedad, sin embargo, los menores de 10 años tienen un factor de riesgo de mortalidad (1). Se ha encontrado que haber recibido tratamiento con sulfonamidas predispone a una enfermedad grave de ehrlichiosis (12).

Dentro de las alteraciones laboratoriales se encuentra leucopenia, trombocitopenia, elevación moderada de transaminasas, anemia (50%), leve a moderada hiponatremia (12). Durante el periodo de recuperación se observa linfocitosis en la mayoría de los pacientes. En algunos casos se observa pancitopenia importante, por lo que se realiza aspirado de médula ósea la cual se encuentra normocelular o hipercelular(1). En los frotis de sangre periférica se pueden observar las mórulas y puede facilitar el diagnóstico. Si se realiza punción lumbar se encontrará pleocitosis linfocítica (1,4). Tanto en el humano como en el perro, se han reportado casos de co-infecciones debido a que comparten el mismo vector, como en borreliosis, ehrlichiosis, rickettsiosis, anaplasmosis y babesiosis (14).

- **Ehrlichiosis por *E. ewingii***

Se presenta de manera similar con fiebre, cefalea, malestar general y mialgias, así como síntomas gastrointestinales. No se han reportado muertes por E. ewingii. Sus alteraciones laboratoriales incluyen leucopenia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas, presencia de mórulas granulocíticas en frotis de sangre periférica (1).

- **Ehrlichiosis por *E. muris-like***

Se presenta con síntomas generales, fiebre (87%), malestar general (76%), cefalea (67%), mialgias (60%), exantema (12%). Se presenta el cuadro clínico sobre todo en pacientes inmunosuprimidos. No se han reportado casos mortales

de esta enfermedad. En los estudios de laboratorio se encuentra trombocitopenia (67%), linfopenia (53%), leucopenia (39%), elevación de transaminasas (78%), anemia (36%). No se han observado mórulas en frotis de sangre periférica en estos pacientes(1).

3.2. Anaplasmosis: *Anaplasma phagocytophilum*

Bacteria intracelular obligada que se encuentra predominantemente en los granulocitos; similar a Ehrlichiosis, se multiplica por vacuolas de la membrana citoplasmática llamadas mórulas. *A. phagocytophilum* induce la respuesta inflamatoria sistémica, creando daño tisular generalizado, además de alterar la función de los neutrófilos del huésped (4). La sintomatología inicia de 5 a 14 días posterior a la mordedura de la garrapata infectada e incluye fiebre (92-100%), cefalea (82%), malestar general (97%), mialgias (77%) y escalofríos (12). El exantema se presenta en menos del 10% de los pacientes; así mismo, los síntomas gastrointestinales y neurológicos son raros (1).

En la mayoría de los casos, la anaplasmosis es una enfermedad autolimitada. Los casos graves, aunque raros, pueden presentar síndrome de distress respiratorio agudo, neuropatías periféricas, coagulación intravascular diseminada, manifestaciones hemorrágicas, rabdomiolisis, pancreatitis, lesión renal aguda, síndrome de choque tóxico, síndromes hemofagocíticos, entre otras complicaciones (4). Dentro de las alteraciones laboratoriales se encuentra trombocitopenia, leucopenia, elevación de transaminasas hepáticas, neutrofilia con bandas, y anemia leve. En el frotis de sangre periférica se pueden observar las mórulas, igualmente en las biopsias de médula ósea (13).

Como se mencionó previamente *A. phagocytophilum* se transmite por *Ixodes scapularis*, la cual puede transmitir muchos otros patógenos de importancia médica, los cuales incluyen *Borrelia burgdorferi, Babesia microti, Borrelia miyamotor* y el virus de la garrapata de venado (Virus Powassan) (1). Se ha observado co-infección con enfermedad de Lyme en menos de 10% de los casos

de Anaplasmosis (13). En caso de no tener una respuesta adecuada a tratamiento con doxiciclina se debe sospechar co-infección por alguno de estos patógenos y dar tratamiento específico para esto (13,9). En el siguiente cuadro comparativo (Tabla 1) se ejemplifica en resumen el cuadro clínico de las enfermedades transmitidas por garrapatas más comunes, donde se puede observar la similitud del cuadro y alteraciones laboratoriales (1).

Enfermedad	*Periodo de incubación*	*Síntomas iniciales*	*Signos cutáneos*	*Estudios de laboratorio*	*Índice mortalidad*
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	3-12 días	Fiebre, cefalea, escalofríos, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fotofobia, anorexia	Exantema maculopapular 2-4 días posterior a inicio de fiebre, progresa a petequial e involucra palmas y plantas	Trombocitopenia, elevación transaminasas, leucocitosis con neutrofilia, hiponatremia	5-10%
Rickettsia parkeri	2-10 días	Fiebre, mialgia, cefalea	Escaras, exantema maculopapular que involucra palmas y plantas	Trombocitopenia moderada, leucopenia, elevación de transaminasas	
Rickettsia specie 364D		Fiebre, cefalea, mialgia, fatiga	Escara, lesión ulcerativa y linfadenopatía regional		
Ehrlichia chaffeensis	5-14 días	Fiebre, cefalea, malestar general, mialgia, náuseas, diarrea, vómitos	Exantema en 30% de los adultos y 60% niños, involucra palmas y plantas, inicia 5 días posterior a fiebre	Leucopenia, trombocitopenia, transaminasemia, hiponatremia, anemia	3%
Ehrlichia ewingii		Fiebre, cefalea, malestar general	Rara vez exantema	Leucopenia, trombocitopenia, transaminasemia	
Ehrlichia muris-like		Fiebre, cefalea, malestar general	Exantema en 12%	Trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, transaminasemia, anemia	
Anaplasmosis humana		Fiebre, cefalea, malestar general	Exantema en <10%	Trombocitopenia, leucopenia, anemia, aumento transaminasas, bandas de neutrófilos	<1%

Tabla 1. Cuadro comparativo de la evolución clínica y alteraciones laboratoriales.

4. Diagnóstico diferencial en fiebre y exantema

Durante las fases iniciales las enfermedades transmitidas por garrapatas son clínicamente indistinguibles de muchas enfermedades virales exantemáticas, sobre todo en la edad pediátrica (3). Pueden similar gastroenteritis viral, infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía, infecciones de vías urinarias, sepsis bacteriana, trombocitopenia inmune primaria, vasculitis idiopáticas, meningoencefalitis viral o bacteriana (12).

A continuación, se enlistan en la Tabla 2 los diagnósticos diferenciales que se presentan con exantema y fiebre que debe sospecharse y descartarse (1).

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales que se presentan con exantema y fiebre

Infecciones bacterianas	Infecciones virales	Otras enfermedades
Meningococcemia	Pie mano boca	Exantema por medicamentos
Sífilis secundaria	Roseola	Enfermedad de Kawasaki
Infección gonocócica diseminada	Varicela	Trombocitopenia inmune primaria
Endocarditis	Sarampión	Púrpura trombocitopénica
Escarlatina	Mononucleosis	Síndrome choque tóxico
Enfermedad de Lyme	Rubéola	Eritema multiforme
Leptospirosis	Infección aguda por VIH	Síndrome de Stevens-Johnson
Tifus murino	Parvovirus B19	
Tifus endémico	Dengue	
Neumonía por *Mycoplasma*	Chikungunya	
Fiebre tifoidea o paratifoidea	Zika	
	Fiebres hemorrágicas virales	

Por lo que en caso de contar con los síntomas y tener alta sospecha o riesgo de cursar con rickettsiosis, por ser la de más alta mortalidad, se debe iniciar tratamiento empírico para prevenir progresión de la enfermedad (1).

4.1. Diagnóstico

Hay diversos tipos de estudios confirmatorios de la enfermedad, estos varían en tiempo de procesamiento, características de uso y tipo de información a obtener. Ya que no existen pruebas rápidas para el diagnóstico de esta enfermedad se debe iniciar el tratamiento lo antes posible en lo que se confirma el diagnóstico (1).

4.2. Estudios serológicos

La inmunofluorescencia indirecta por anticuerpos (IFA) se usa para pacientes en etapas agudas y convalecientes de la infección. Se trata de antígenos específicos que se ponen en contacto con el suero del paciente y por medio de fluoresceína se observa la unión a la inmunoglobulina G (IgG) del paciente (1,10,11). Sin embargo, no tiene sensibilidad durante la primera semana de la infección ya que se requiere IgG la cual aún no se produce en etapas tempranas, por lo que no es de utilidad ya que la mayoría de los pacientes se presenta en estas etapas de la enfermedad (1). Posterior a los 7 días de la enfermedad, la sensibilidad de IFA aumenta de forma exponencial; sensibilidad del 70% y una especificidad del 100% (11). La persistencia de anticuerpos posterior a la recuperación de la enfermedad depende de los factores del huésped y del patógeno, pudiendo persistir de meses a años (1). Una reacción cruzada con antígenos tipo *Rickettsia* puede resultar de anticuerpos específicos del grupo Rickettsia y que no sean específicos de la especie buscada (11).

4.3. Detección de ácidos nucleicos

La amplificación de ADN específico de especie por reacción en cadena de polimerasa (PCR) convencional o en tiempo real es útil para el diagnóstico de estas enfermedades

y para identificar el agente infeccioso específico (5,11,12). El tratamiento con doxiciclina disminuye la sensibilidad de la PCR, por la disminución de proliferación bacteriana, por lo que se debe obtener muestras previo al tratamiento o al corto tiempo para disminuir el riesgo de resultados falsos negativos (1).

4.4. Inmunotinción de biopsia o tejido

Este estudio se puede realizar por medio de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia de antígenos que se colocan en biopsias del paciente. En los pacientes con exantema o escaras, se puede realizar inmunohistoquímica de la lesión con una sensibilidad de 70% y especificidad del 100% (1,11).

4.5. Frotis de sangre periférica

Se puede realizar examen microscópico de sangre periférica con tinción de Wright-Giemsa en la primera semana de la enfermedad donde se pueden encontrar mórulas en enfermedades como Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Sin embargo tiene baja sensibilidad y depende de la técnica utilizada y de la experiencia del examinador para sus resultados (4,11).

4.6. Cultivos

Representan la referencia estándar del diagnóstico microbiológico; sin embargo, ya que los agentes causales de enfermedades tipo rickettsia son patógenos intracelulares obligados deben tomarse muestras y utilizarse cultivos celulares que no están disponibles fácilmente (4).

Tabla 3. Estudios diagnósticos según la enfermedad. PCR: Reacción en cadena de polimerasa. IFA: inmunofluorescencia por anticuerpos. (1)

	PCR				
Enfermedad	Sangre total	Biopsia o raspado de escara	Biopsia del exantema	Detección de mórula por microscopia	IFA
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	Si	-	Si	-	Si
Rickettsiosis por *R. parkeri*	-	Si	Si	-	Si
Rickettsiosis por *R. especies 364D*	-	Si	-	-	Si
Ehrlichiosis monocìtica humana	Si	-	-	Si	Si
Ehrlichiosis por *E. ewingii*	Si	-	-	Si	Si
Ehrlichiosis por *E. muris-like*	Si	-	-	-	Si
Anaplasmosis humana	Si	-	-	Si	Si

5. Tratamiento

La doxiciclina es el fármaco de elección para todas las enfermedades transmitidas por garrapatas rickettsiosas en pacientes de todas las edades, incluidos niños menores de 8 años de edad (8).

Se debe de iniciar de forma inmediata en pacientes con cuadro compatible, sin esperar confirmación diagnóstica, ya que se han observado estudios donde si se retrasa el tratamiento posterior al 5to día de enfermedad aumenta la mortalidad de 2.5 a 3.5 veces (3). La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día (vía oral o intravenosa) para adultos y de 2.2 mg/kg de peso dos veces al día (vía oral o intravenosa)(11)(6). La vía oral se utiliza en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad que pueden

manejarse de forma ambulatoria, mientras que la vía intravenosa es para pacientes con enfermedad avanzada que requieren hospitalización. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta pasar los 3 días posteriores a que ceda la fiebre o contar con evidencia clínica de mejoría y haber completado de 5 a 7 días del tratamiento (1)(3). Los pacientes con anaplasmosis deben completar el tratamiento por al menos 10 días para dar terapia adecuada por posible co-infección con *B. burgdorferi* (1).

Normalmente la fiebre desaparece en las primeras 24 a 48 horas de inicio del tratamiento si se inicia este en los primeros 5 días de la enfermedad. En caso de no tener respuesta adecuada a las 48 horas, se debe sospechar de otro diagnóstico o co-infección (11). Es importante tomar en cuenta el factor social al momento de la hospitalización, se puede llevar manejo ambulatorio con seguimiento diario, sin embargo en caso de no contar con este apoyo social o las características económicas debe internarse al paciente para asegurarse el apego a tratamiento y vigilancia de posibles complicaciones (1). Se realizaron diversos estudios en niños con enfermedad tipo rickettiosis, donde se evaluaba el uso de doxiciclina y en ninguno de estos se observó hipoplasia del cartílago de crecimiento o pigmentación de los dientes, por lo que se considera seguro su uso en esta enfermedad y no debe retrasarse el tratamiento por estos posibles efectos adversos (1,10).

El cloranfenicol es el tratamiento alternativo aprobado para el manejo de enfermedades tipo rickettsiosis. Sin embargo la CDC reporta información donde se observa mayor mortalidad con el uso de este medicamento que con el uso de tetraciclinas (1). La dosis utilizada oral o intravenoso es de 50 a 100 mg / kg / día, aun cuando los expertos en los Estados Unidos lo recomiendan como una opción dividido en tres dosis por día. Es importante recordar los efectos adversos asociados como los hematológicos por lo que se debe de llevar seguimiento estricto a la serie hematológica durante su uso (11).

Para el grupo tifo, son eficaces Azitromicina oral, 5 mg / kg, una vez al día, 5 o 7 días con Claritromicina oral, 10 mg / kg /día (3). La rifaximina ha demostrado actividad in vitro contra E. chaffeensis y A. phagocytophilum y se ha utilizado en pacientes

embarazadas con resultados favorables a dosis de 300mg dos veces al día o 10 mg/kg de peso en niños (1). Se ha asociado incremento en la gravedad de las enfermedades tipo rickettsia con el uso de sulfonamidas por lo que está contraindicado su uso en estas enfermedades (1,10). El tratamiento a personas asintomáticas seropositivas a enfermedad transmitida por garrapatas tipo rickettsia no se recomienda, ya que los anticuerpos pueden persistir durante meses o años posterior a la enfermedad (1).

6. Prevención de enfermedades febriles exantemáticas

Ya que no se encuentra ninguna vacuna para estas enfermedades, la forma más práctica de prevenirlas es evitar las mordeduras y retirar las garrapatas de los animales y ropa de los usuarios (11). Realizar revisiones regulares a los animales, mascotas y humanos es una de las principales estrategias (13). Se debe buscar intencionadamente la nuca, el abdomen, axilas, ingles, zona de calcetines y cinturón (6). Para disminuir piojos, pulgas, chinches, ácaros y garrapatas, se debe eliminar basura en las proximidades de las viviendas, eliminar fauna nociva, tratar con estos desparasitantes a los animales domésticos, chapear el peridomicilio, limpiar y desinfectar muebles, ropa, sábanas, etc... (11) Una vez que se adhieren las garrapatas, pasa tiempo antes de que realizan la mordedura y logren transmitir alguna enfermedad, por lo que las revisiones constantes y el retiro de las garrapatas de la ropa, animales y pacientes pueden disminuir el riesgo de mordedura y por lo tanto de transmisión de la enfermedad (11). En *R. rickettsii* se ha encontrado un promedio de 2 a 20 horas previo a lograr la infección; mientras que *A. phagocytophilum* tarda de 24 a 48 horas (1).

Los repelentes pueden reducir el riesgo de mordedura de diversas garrapatas. El N.N-dietil-m-toluamida (DEET) repele de forma efectiva y puede ser utilizado directamente en la piel (11). Los productos con concentración de 20-30% de DEET se consideran que tienen protección óptima contra la mayoría de las garrapatas, y se ha observado que concentraciones mayores a 50% no confieren mayor protección (1). La ropa impregnada con permetrina puede reducir el riesgo de mordedura en más del 80%

de los trabajadores en exteriores (1). Además, se recomienda el uso regular de control de ectoparásitos y el uso de productos desparasitantes en mascotas y animales; como el uso mensual de acaricidas, collares acaricidas, medicamentos vía oral o shampoos (1,13). Las garrapatas adheridas deben de ser removidas de forma inmediata. La forma preferida de retiro es con el uso de pinzas delgadas para sostenerlas y jalarlas gentilmente con presión constante (11). Está contraindicado el uso de gasolina, petróleo, esmalte, cerillos para remover las garrapatas. Si es posible se debe evitar el retiro sin protección de las manos, ya que el contacto con los fluidos de la garrapata puede tener microorganismos infecciosos; sin embargo, el retiro de las mismas es prioritario. Posterior al retiro se debe limpiar el área con agua y jabón, alcohol o isodine(1,10).

7. Rickettsiosis en México y Chihuahua

A partir de 2009 se incrementa el registro de casos por asociación clínico-epidemiológica de rickettsiosis en el Sistema de Notificación Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades Sujetas a Vigilancia Epidemiológica, conocido por el acrónimo de su herramienta de captura, el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE), con 976 casos, al año siguiente se reduce a 614, para nuevamente incrementarse a 741 y 782 en 2012, estos casos suman 3,113, hasta el año 2012, de los cuales el 87% corresponde a fiebre manchada de las montañas rocosas y el resto a los tifus murino y epidémico (2,6). Por otra parte, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), en los mismos años informó haber encontrado como muestras positivas 8,554 (hasta el año 2012), por año el número de positividad se ha incrementado, en 2009 fueron 974, el año siguiente 1,944, para 2011 se incrementó a 2,771 y en 2012 notifica 2,865 muestras positivas. En 2012 con excepción del estado de Tlaxcala, el resto se identifican muestras positivas (6). En el año 2020 se tuvo reporte de 90 casos totales de rickettsiosis en México, de las cuales

50 fueron Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas por *R. rickettsii* y 40 por otras rickettsiosis (tifus murino o endémico) (2).

Durante el 2021, el reporte hasta la semana epidemiológica 34, se han reportado 128 casos de los cuales, 60 casos son de fiebre manchada y 68 son casos de otras rickettsiosis. En el estado de Chihuahua se reportan hasta esa misma fecha 40 casos, 19 por *R. rickettsii* y 21 de otras rickettsiosis; lo cual representa el 31.28% de los casos de México durante el año (2).

En el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, se han realizado dos investigaciones desde el 2014 cuando se iniciaron los reportes de casos de esta enfermedad, la primera tesis por la Dra. María Isabel Pacheco Arizpe titulada “Factores Asociados a morbilidad y letalidad por Rickettsiosis en niños y adolescentes del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del periodo 2014 a 2017” y la continuación por el Dr. Cruz Esteban Ochoa Ramírez del periodo 2014 a 2020, donde se determinaron la mortalidad en el hospital de 30% en pacientes manejados con doble esquema antibiótico (p=0.009) y 100% mortalidad en pacientes manejados con monoterapia (p=0.013), similar a otros reportes en el país, asociando esta mortalidad al retraso de tratamiento con un promedio de días de evolución de 6 ± 2.8. En dichos estudios se encontró un promedio de días de hospitalización de 9.9 ± 9.1; una necesidad de ingreso al área de terapia intensiva en el 72% de los casos; y mencionan como limitación el resultado de únicamente *Rickettsia spp.* sin determinar especie, así como algunos casos donde clínicamente cumplían con definición operacional, sin embargo, la ausencia de diagnóstico corroborado de Rickettsiosis (34,35).

Marco conceptual

8. Rickettsiosis

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2010 (15), Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector, se define como grupo genérico de enfermedades producidas por Rickettsia. Las más importantes son el tifo epidémico o exantemático cuyo agente causal es *Rickettsia prowazekii* y tienen por vector al piojo (*Pediculus humanus humanus* o *corporis*); el tifo murino o endémico cuyo agente causal es *R. typhi*, transmitido por pulgas (*Xenopsylla cheopis*); y la fiebre maculosa o manchada de las montañas rocosas causada por *R. rickettsii* y cuyos vectores principales son las garrapatas, especialmente la garrapata café del perro *Rhipicephalus sanguineus*, y menos comúnmente en México, *Amblyomma cajennense* o *Dermacentor variabilis* (15).

La FMMR ocasionada por *Rickettsia rickettsii*, bacteria gram negativa, intracelular obligada, cuyo ciclo involucra un artrópodo vector y un huésped vertebrado. Es una enfermedad reemergente en México y en todo el continente americano (11). Tiene un padecimiento altamente mortal y con complicaciones graves si no se detecta de forma oportuna y se inicia tratamiento específico. Cualquier individuo es susceptible de adquirir la infección, sobre todo niños de 5 a 9 años, y personas con rezago social (10). En Estados Unidos de América (EUA) se tiene una incidencia de 2-8 casos por millón de personas. En México, su impacto está subestimado, entre otras cosas por el desconocimiento clínico del padecimiento y las complicaciones diagnósticas. Sin embargo, se reportan tasas anuales de incidencia de 4-12.6 por millón de habitantes, con una letalidad entre 7-13.7%, en estados como Sonora, Coahuila, Yucatán y Baja California (11).

Se define cuadro sospechoso: toda persona con fiebre acompañada de cualquiera de los siguientes: hiperemia faríngea, rash cutáneo, vómito, dolor abdominal, diarrea, en quienes puedan referir se añadirá la presencia de cefalea y que además proceda de

áreas donde se identifiquen los vectores o haya sido confirmada la ocurrencia de la enfermedad (15).

Se define como cuadro probable: paciente con cuadro sospechoso que presente dos o más de los siguientes: alteraciones neurológicas (indiferencia al medio, irritabilidad, estupor, coma, convulsiones, signos meníngeos; en <18 meses, fontanela abombada, signo de “sol naciente”); alteraciones del citoquímico del LCR compatibles con infección bacteriana; choque; púrpura y/o sangrado a cualquier nivel; alteraciones hepáticas (ictericia, aumento de las bilirrubinas, y/o hipoalbuminemia, y/o elevación de transaminasas); allteraciones hematológicas: plaquetopenia (<100,000/mm3), bandemia absoluta >500, aumento de los tiempos de coagulación (por arriba del estándar del laboratorio clínico), anemia, hiponatremia (Na sérico menor a 135 meq/L), elevación de DHL mayor a 350 UI; acidosis (metabólica y/o respiratoria) (15).

Caso confirmado, aquel paciente con cuadro probable en quien se confirme la presencia de Rickettsia spp mediante pruebas de laboratorio debidamente avaladas y autorizadas por la autoridad competente (15).

9. Ehrlichiosis

La ehrlichiosis es una enfermedad zoonótica transmitida a los humanos a través de la picadura de garrapatas infectadas. La primera infección por *Ehrlichia* humana reconocida, fiebre Sennetsu, se describió en Japón en 1954 (8). La enfermedad es causada por bacterias gram negativas intracelulares del género *Ehrlichia* (4). Las bacterias pueden encontrarse en los monocitos y granulocitos de sangre periférica. La ehrlichiosis monocítica humana es causada por *E. chaffeensis* y la ehrlichiosis granulocítica humana es causada por *E. equi o E. phagocytophila*, la cual se reconoció por primera vez en 1994 (1). La mayor parte de los casos ocurren entre abril y septiembre y los reservorios son animales de campo, tales como roedores, venados y perros. Tiene una mortalidad de hasta el 5% (14). Es una enfermedad sistémica,

provoca daño en diferentes órganos y produce fiebre, dolor de cabeza, mialgias, sudoración, adinamia, náusea, vómito, anorexia y confusión (1).

10. Anaplasmosis

La anaplasmosis humana (AH) es una zoonosis emergente, causada por *A. phagocytophilum* que es transmitida por garrapatas del género *Ixodes*, pero también se ha aislado de *Rh. sanguineus*(9). Esta bacteria se replica principalmente en leucocitos y plaquetas (1).

La patogenia de la anaplasmosis suele presentarse de manera similar a la de ehrlichiosis y puede constar de dos fases: aguda y crónica. La primera se caracteriza por presentar fiebre, depresión, anorexia, anemia, vómito, diarrea, letargia y cojera; y la segunda se caracteriza por presentar trombocitopenia y leucopenia severa, y hemorragias internas. Este patógeno además de perros puede infectar caballos, humanos y algunos animales de vida silvestre (9). La mayoría de los casos se diagnostican por serología, dado que los cultivos tienen una mínima rentabilidad. La PCR sólo es rentable durante la primera semana (1).

10.1. Cuadro comparativo de antecedentes

Se realiza una comparativa de diversos estudios (Tabla 4) donde se presentan casos de Rickettsiosis, Anaplasmosis y Ehrlichiosis. En estudios se observa la concomitancia entre patógenos causantes de estas. Ya que es un área en investigación, no se cuentan con muchas investigaciones en humanos donde se observe la co-infección, únicamente reporte de casos; sin embargo, se cuenta con información en animales, perros, roedores, como huéspedes principales, y en estudios realizados a las mismas garrapatas, por lo que al contar con esta concomitancia en ellos, se tiene la importancia de buscar en humanos la misma co-infección ya que es de donde se obtiene la infección.

Tabla 4. Estudios que han evaluado la concomitancia entre patógenos causantes de enfermedades transmitidas por garrapatas, en humanos o animales.

Artículo	Autor, año y lugar de realización	Tipo de estudio	Objetivo/ Hipótesis	Población de studio	Principales resultados
Ehrlichia canis in dogs of México: Prevalence, incidence, co–infection and factors associated (16)	Melina M. Ojeda-Chia, Roger I. Rodriguez-Vivasa, Maria D. Esteve-Gasentb, Adalberto A. Pérez de Leónc, Joseph J. Modarellib, Sandra L. Villegas-Perez. 2019. Yucatán, México	Observacional transversal	Establecer la prevalencia e incidencia acumulada de infección por *E. canis* en perros de Yucatán.	246 perros de las comunidades rurales de Yucatán, Sucopo, Yaxcheku y Chan San Antonio.	72 perros fueron positivos para E. canis (prevalencia de 29.2%). Ninguno de los perros fue positivo *para E. chaffeensis, E. ewingii, R. rickettsii* o *A. phagocytophilum* por PCR. La incidencia acumulada de *E. canis* fue de 38.4%. Se encontró un perro coinfectado con E. canis y R. parkeri.
Occupational risk for personnel working in veterinary clinics through exposure to vectors of rickettsial pathogens (17)	Angélica María Escárcega-Ávila, Antonio de la Mora-Covarrubias, Andrés Quezada-Casasola, Florinda Jiménez-Vega. 2018. Chihuahua, México	Observacional transversal	Estimar la seroprevalencia de patógenos tipo rickettsia en personal de una veterinaria clínica en Ciudad Juárez, Chihuahua, México.	106 veterinarios, 19 estilistas caninos, 36 asistentes de veterinarios y 6 empleados administrativos.	54% de los participantes fueron seropositivos al menos a un patógeno y 2% a todos. La exposición fue 3% a R. rickettsii y A. phagocytophilum, 9% a Ehrlichia spp. y A. phagocytophilum, y 2% Ehrlichia spp. y R. rickettsii.
Human Monocytic Ehrlichiosis, México City, México (18)	Virginia E. Alcántara-Rodríguez, Sokani Sánchez-Montes, Hugo Contreras, Pablo Colunga-Salas, Lauro	Reporte de caso	Presentar un caso de Ehrlichiosis donde se sospecha de infección posterior a	Masculino 35 años de edad, vagabundo habitante de la Ciudad de México	Es esencial realizar estudios sistemáticos en búsqueda de patógenos de enfermedades transmitidas por garrapatas en los pacientes donadores de sangre en México; así como buscar

	Fierro-Flores, Sergio Avalos, Francisco Rodríguez-Rangel, Ingeborg Becker, David H. Walker. 2020. Cd. De México, México.		transfusión de hemoderivados		factores de riesgo previo a la donación.
Immuno-molecular prospecting for vector-borne diseases in central México (19)	Gabriela Aguilar-Tipacamu, Bertha I. Carvajal-Gamez, Julian García-Rejon, Carlos Machain-Willians, Juan Mosqueda. 2020. Querétaro, México.	Observacional transversal	Investigar la presencia de agentes zoonóticos: *Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi, Ehrlichia canis* y *Rickettsia rickettsii*, así como RNA de las familias *Bunyaviridae, Togaviridae* y *Flaviviridae*, en roedores salvajes en México.	92 roedores de la Sierra Gorda, al noroeste de Querétaro.	92 de los roedores examinados mostraron anticuerpos contra A. phagocytophilum y E. canis, lo que indica prevalencia de 100%. Con PCR se obtuvieron 34 muestras positivas para A. phagocytophilum, y 59 para E. canis. No hubo amplificación genética para ninguna de las familias de virus estudiadas, así como para B. burgdorferi y R. rickettsii.
Seroepidemiologic Study of Human Infections with Spotted Fever Group Rickettsiae in North Carolina(20)	Meagan F. Vaughn, Josie Delisle, Joey Johnson, Gaylen Daves, Carl Williams, Jodi Reber, Nicole L. Mendell, Donald H. Bouyer, William L. Nicholson, Abelardo C. Moncayo, Steven R. Meshnick. 2014.	Observacional retrospectivo	Evaluar la reactividad serológica entre *R. rickettsii, R. parkeri* y *R. amblyommii* en pacientes de Carolina del Norte.	Pacientes que se muestrearon para enfermedad de las Montañas Rocosas en Carolina del Norte en el Laboratorio de Salud Pública entre 2008 y 2010.	De los 106 pacientes, 21 seroconvirtieron a uno o más de un antígeno. La reactividad cruzada a múltiples antígenos se observó en 10 pacientes y 11 pacientes a uno solo, 1 *R. rickettsii*, 4 *R. parkeri* y 6 *R. amblyommii*. Lo que sugiere que no solo R. rickettsii está asociada a estas enfermedades en

	Carolina del Norte, EUA.				Carolina del Norte, si no que se ven otras especies involucradas.
Caso fulminante de rickettsiosis (Rickettsia rickettsii) en una lactante del sureste de México (21)	Dr. César Lugo-Caballero, Dra. Karla Dzul-Rosado, Dra. Georgina Rodríguez-Moreno, Q.F.B. Raúl Tello-Martín, Q.F.B. Karina López-Ávila y Dr. Jorge Zavala-Castro. 2017. México.	Reporte de caso	Describir un caso clínico fulminante de fiebre manchada de las Montañas Rocosas para que sea considerada en el diagnóstico diferencial, lo cual impactaría directamente en los índices de mortalidad.	Femenino 1 año 11 meses, habitante del sureste de la Ciudad de México.	La RMSF es una enfermedad circulante, no limitada al área rural o selvática, que puede presentar un curso clínico grave y, por lo tanto, debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes con síndrome exantemático febril y antecedentes epidemiológicos relevantes. Además, su homología con series de casos ya reportadas resalta la necesidad de contar con capacitación continua para los médicos de primer contacto, sobre todo en regiones conurbadas y rurales, en busca de reducir las cifras de mortalidad.

Complications and cause of death in Mexican children with Rocky Mountain spotted fever(22)	Miguel Ángel Martínez-Medina y Adela Rascón-Alcantar. 2016. Sonora, México.	Observacional transversal	Identificar la evolución clínica de los pacientes y sus complicaciones asociadas que llevaron a la muerte del paciente.	19 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas y fallecieron en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante Julio 2006 y Agosto 2011.	En 9 de los 13 casos (69.2%) fallecieron en los primeros 3 días posteriores a la admisión, y se presentaron con choque séptico. Otras complicaciones fueron distrés respiratorio, lesión renal, falla multiorgánica.
A Case of Murine Typhus Associated With Large Vessel Infarct of the Spleen(23)	Ben-Zvi, Ilan Meltzer, Eyal Feld, Olga Bank, Ilan. 2008. Israel	Reporte de caso	Dar a conocer la asociación de infartos de grandes vasos y tifus endémico y la importancia de considerar infecciones por Rickettsia en los diagnósticos diferenciales.	Femenino 28 años con 1 semana de evolución con fiebre, tos, dolor torácico y exantema.	Se sugiere considerar diagnóstico de infección por Rickettsia cuando exista fiebre con o sin exantema e infarto de vasos grandes y no se encuentre causa identificada.

Case Report: Rocky Mountain Spotted Fever and Pregnancy: Four Cases from Sonora, México(24)	Licona-Enriquez, Jesus David, Delgado-De La Mora, Jesus, Paddock, Christopher D., Ramirez-Rodriguez, Carlos Arturo, Del Carmen Candia-Plata, María, Hernández, Gerardo Álvarez. 2017. Sonora, México	Reporte de casos	Se debe sospechar de FMMR en pacientes embarazadas con fiebre, malestar general y exantema en regiones donde *R. rickettsii* es endémico.	4 mujeres embarazadas con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) en Sonora, México entre 2015-2016.	Todas las pacientes se trataron exitosamente con doxiciclina; todas las pacientes sobrevivieron y un producto de 36 SDG; las tres pacientes que obtuvieron la infección en el primer trimestre presentaron abortos espontáneos.
Epidemiological characterization of incident cases of Rickettsia infection in rural areas of Urabá region, Colombia(25)	Quintero Vélez, Juan Carlos, Aguirre-Acevedo, Daniel Camilo, Rodas, Juan David Arboleda, Margarita Troyo, Adriana Vega Aguilar, Francisco Osorio Quintero, Lisardo Rojas Arbeláez, Carlos. 2018. Estados Unidos de América	Observacional prospectivo	Describir la epidemiología de casos de FMMR en humanos y equinos en áreas rurales de Urabá, Colombia.	597 personas en 2015 y 273 personas en 2016 en Alto de Mulatos y Las Changas en Urabá.	La incidencia acumulada de infección por Rickettsia fue de 6.23% en humanos y 32.3% en equinos. 82.3% fueron mujeres, con edad media de 41 años y 29.4% reportaron haber sido mordidas por garrapata durante el tiempo de estudio.

Una serie de casos fatales de fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Sonora, México (26)	Delgado-De la Mora, Jesús Licona-Enríquez, Jesús David Leyva-Gastélum, Marcia Delgado-De la Mora, David Rascón-Alcantar, Adela Álvarez-Hernández, Gerardo. 2018. Sonora, México.	Observacional transversal	Describir el perfil clínico de los casos fatales de pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas, hospitalizados en Sonora, México.	Se analizó una serie de 47 defunciones por fiebre manchada de las Montañas Rocosas en el periodo de 2013 a 2016.	No hubo diferencias en las manifestaciones clínicas entre los grupos; el exantema petequial fue el signo más frecuente (96 %), seguido por cefalea (70 %) y mialgias (67 %). La muerte ocurrió en el 55 % de los sujetos a pesar de haber recibido doxiciclina antes del quinto día del inicio de los síntomas. Los marcadores de laboratorio más frecuentes fueron trombocitopenia, falla hepática e insuficiencia renal.
Detection of a Typhus Group Rickettsia in Amblyomma Ticks in the State of Nuevo León, México(27)	Medina-Sanchez, Aaron Bouyer, Donald H. Alcantara-Rodriguez, Virginia Mafra, Claudio Zavala-Castro, Jorge Whitworth, Ted Popov, Vsevolod L. Fernandez-Salas, Ildefonso Walker, David H. 2005. México.	Observacional transversal	Detectar la prevalencia de Rickettsia en humanos y garrapatas del área de Nuevo León.	349 pacientes de Allende y Linares, Nuevo León, México en 2001 en los cuales se sospechó inicialmente fiebre por dengue.	89 pacientes (25.5%) presentaron anticuerpos contra *R. prowazekii* y/o *R. typhi*, 36 pacientes (16%) tenían anticuerpos contra *R. parkeri*. Se identificaron garrapatas de *Amblyomma cajennese* y *Amblyomma imitator*; de las cuales 50% contenían ADN para Rickettsia, siendo el 55% *R. prowazekii*

Epidemiology of human ehrlichiosis and anaplasmosis in the United States, 2001-2002 (28)	Demma, Linda J., Holman, Robert C., McQuiston, Jennifer H., Krebs, John W., Swerdlow, David L. 2005. Estados Unidos de América.	Observacional transversal	Dar a conocer la incidencia, factores de riesgo y notificación de ehrlichiosis monocítica humana (HME) y anaplasmosis granulocítica humana (HGA)	Durante 2001 y 2002 se notificaron a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) 883 casos de HME y HGA a través de un sistema de vigilancia pasiva de formularios de notificación de casos de enfermedades transmitidas por garrapatas (CRF)	1,176 casos de enfermedades transmitidas por garrapatas ehrlichiosis monocítica humana (HME) y 32 estados reportaron anaplasmosis granulocítica humana (HGA). Las incidencias anuales promedio notificadas de HME y HGA durante 2001–2002 fueron de 0,6 y 1,4 casos por millón de habitantes, respectivamente; la incidencia fue más alta entre los hombres >60 años. Aunque estos sistemas de vigilancia probablemente subestiman sustancialmente la verdadera carga de ehrlichiosis y anaplasmosis en los Estados Unidos debido a un reconocimiento y notificación deficientes.
Prevalence and first molecular characterization of Anaplasma phagocytophilum, the agent of human granulocytic anaplasmosis, in Rhipicephalus sanguineus ticks	Ghafar, Mohamed W. Amer, Sayed A. 2012. Egipto.	Observacional transversal	Investigar la prevalencia y la identidad molecular de Anaplasma phagocytophilum en garrapatas Rhipicephalus sanguineus adheridas a perros en Egipto.	413 garrapatas ninfas y adultos R. sanguineus recolectadas de 72 perros callejeros en Imbaba, Boulaq, Haram y Monib en Giza Governorate, Egipto.	La prevalencia general fue de 13.7%, presentando mayor prevalencia los adultos con 16.4% comparado contra las ninfas 8.3%. Se realizó la secuenciación genética donde se encontró compatibilidad para A. phagocytophilum y se realizó análisis filogenético para establecer esta variante como *A. phagocytophilum-Ghafar-EGY (AB608266).*

attached to dogs from Egypt (29)					
Frequency and Clinical Epidemiology of Canine Monocytic Ehrlichiosis in Dogs Infested with Ticks from Sinaloa, México (30)	Sosa-Gutierrez, Carolina Guadalupe Quintero Martinez, Maria Teresa GaXiola Camacho, Soila Maribel Cota Guajardo, Silvia Esteve-Gassent, Maria D. Gordillo-Pérez, María-Guadalupe. 2013. Sinaloa, México.	Observacional transversal	Establecer la frecuencia y clínica de Ehrlichiosis monocítica en perros de Sinaloa, México	152 muestras de perros de 6 clínicas veterinarias en Sinaloa, México, entre marzo de 2006 y julio 2007.	Del total de perros con sospecha de la enfermedad 74.5% contaban con anticuerpos contra *E. canis*. 40.1% presentaban mórulas en monocitos al frotis de sangre periférica. Sus manifestaciones clínicas fueron fiebre, anorexia, depresión, letargia y petequias. 87% de los perros con anticuerpos tuvieron trombocitopenia por lo que se considera un factor de riesgo y se correlaciona con la enfermedad.
Infección humana asintomática por contacto con perros. Un caso de ehrlichiosis humana(14)	Silva, Ángela Beatriz Canseco, Socorro Pina de la Torre, María del Pilar Gabriel Silva, Alejandro Mayoral Mayoral, Miguel Ángel Mayoral, Laura Pérez Campos Martínez, Jael López Pérez-Campos, Eduardo. 2014. México.	Reporte de caso	Se buscaron perros clínica y serológicamente positivos a infecciones con *Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi y Dirofilaria immitis.* Se identificaron contactos humanos infectados.	80 perros identificados en los municipios de San Bartolo Coyotepec y San Agustín Etla, Oaxaca, en México. 27 con sìntomatologìa y se estudiaron a los contactos humanos más cercanos.	Diez de los perros con signos clínicos resultaron positivos para anticuerpos a *E. canis*, dos para *A. phagocytophilum* y uno para *D. immitis.* De los contactos humanos, uno resultó positivo a *E. canis,* caso que fue confirmado por amplificación de ADN mediante PCR. Conclusión: Se hace necesario identificar a la población de perros enfermos con objeto de disminuir las infecciones relacionadas en los contactos humanos.

Primer caso de ehrlichiosis en México(31)	Gongora Biachi, R. A. Velazquez, J. Z. Castro Sansores, C. J. Martinez, P. G.	Reporte de caso.	Informar sobre el primer caso de Ehrlichiosis humana detectado en México y su importan	Masculino 41 años, proveniente de Mérida, expuesto a garrapatas una semana previa al inicio de la enfermedad.	Paciente con cuadro clínico de fiebre, exantema, mialgias, cefalea, anorexia, fatiga y tos, linfadenopatía cervical, y alteraciones paraclínicas sugerentes. No se detectaron anticuerpos contra Rickettsia, virus del dengue, parvovirus B-19 o VIH. Una muestra sérica dio una reacción positiva por inmunofluorescencia indirecta contra *E. chaffeensis* a títulos de 1:64 en la semana 2 y 1:128 en la semana 3.
Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil(32)	S. de Oliveira, S. V. Willemann, M. C.A. Gazeta, G. S. Angerami, R. N. Gurgel- Gonçalves, R. 2017. Brasil	Observacional transversal casos y controles.	Predecir los factores de riesgo de FMMR	386 casos (finados por enfermedad) y 415 controles (curados de enfermedad) entre el 2007 y 2015 en los estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais y Espírito Santo, Brasil.*	Se reportaron factores protectores de muerte el reporte de la presencia de garrapata, residir en área urbana y presentar linfadenopatía. Como factores de riesgo para fatalidad, se encontró el sexo masculino, pacientes que no se hospitalizaron, presentaron hipotensión, choque, crisis convulsivas y coma.

11. Planteamiento Del Problema

Las enfermedades transmitidas por garrapatas tienen un alto impacto en la salud de México, ya que desde las últimas dos décadas los casos han ido en aumento y tienen una alta tasa de complicaciones y mortalidad si no se diagnostican y tratan de forma oportuna. En México, se reportan tasas anuales de incidencia de 4-12.6 por millón de habitantes, con una letalidad entre 7-13.7% de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas por *R. rickettsii*, siendo la de mayor impacto por su alta letalidad (11). Sin embargo, esta estadística se encuentra sujeta a la sospecha clínica y posibilidad de realizar el diagnóstico, por lo que se estima que es mayor su incidencia y llegando a tener mortalidades mayores del 50% de los casos en hospitales de segundo nivel.

En México puede subestimarse la incidencia y prevalencia de estas enfermedades por la falta de conocimiento en el sector salud, así como el pobre diagnóstico confirmatorio que se realiza, entre otras cosas como que a nivel público se realiza únicamente búsqueda intencionada de Rickettsia, dejando de lado las otras etiologías posibles como *Ehrlichia* y *Anaplasma*, entre otros. Esto dejando un sesgo en la información que se obtiene y muchas veces creando confusión al sector salud, al tener resultados negativos con cuadros clínicos altamente sugestivos y no poder realizar el diagnóstico correcto; pudiendo generar suspensiones del tratamiento antes de tiempo o una falta de confianza médico-paciente.

Se conocen factores de riesgo como trabajadores de veterinarias, estéticas animales, trabajadores de parques, jardines y áreas forestales (11). En México, un estudio determinó la prevalencia de perros domésticos con presencia de ectoparásitos (garrapatas) infectadas con rickettsias. Este estudio fue realizado en Cuernavaca, Morelos, y durante todo un año se observó una prevalencia del 12-27% (3).

Durante el 2021, el reporte hasta la semana epidemiológica 34, se han reportado 128 casos de los cuales, 60 casos son de fiebre manchada y 68 son casos de

otras rickettsiosis. En el estado de Chihuahua se reportan hasta esa misma fecha 40 casos, 19 por *R. rickettsii* y 21 de otras rickettsiosis; lo cual representa el 31.28% de los casos de México durante el año (2).

En el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, se han realizado dos investigaciones, la primer tesis por la Dra. María Isabel Pacheco Arizpe titulada "Factores Asociados a morbilidad y letalidad por Rickettsiosis en niños y adolescentes del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del periodo 2014 a 2017" y la continuación por el Dr. Cruz Esteban Ochoa Ramírez del periodo 2014 a 2020, donde se determinaron la mortalidad en el hospital de 30% en pacientes manejados con doble esquema antibiótico (p=0.009) y 100% mortalidad en pacientes manejados con monoterapia (p=0.013), similar a otros reportes en el país, asociando esta mortalidad al retraso de tratamiento con un promedio de días de evolución de 6 ± 2.8.

Por lo tanto, ¿cuál es la prevalencia de las otras enfermedades transmitidas por garrapatas aparte de Rickettsiosis?

12. Justificación

Las enfermedades tipo rickettsiosis son un desafío para el personal de salud, dada la poca especificidad de sus síntomas iniciales y su difícil confirmación diagnóstica temprana. Al encontrar la prevalencia de ectoparásitos en casi un 30% de los perros del norte del país, se realizaron distintos estudios donde se reporta prevalencia de 29.2% de *E. cannis* (16) en Yucatán, así como seroprevalencia positiva en el 54% de los veterinarios y trabajadores de estéticas en Ciudad Juárez, Chihuahua, con positividad tanto para *R. rickettsii, E. cannis, A. phagocytophilum*; por lo que si en los huéspedes principales existen estos patógenos, y se encuentra seroprevalencia en trabajadores, es posible la existencia concomitante de estos patógenos en los cuadros agudos.

Otro punto a considerar es la mínima cantidad de información que se cuenta en el área pediátrica conforme a cada una de estas enfermedades, donde el sistema

inmunológico tiene respuesta variable según la edad del paciente, así como el tabú que se cuenta en la medicina respecto a las restricciones de ciertos medicamentos como las tetraciclinas en el uso pediátrico, que puede hacer que se posponga el inicio de tratamiento y favorecer las complicaciones de estas patologías.

Esta investigación puede generar diferentes beneficios; para los pacientes, el tener el diagnóstico adecuado, para disminuir la incertidumbre en los casos donde previamente no se lograba llegar a la causa de su enfermedad y al realizar tratamiento oportuno disminuir las secuelas y complicaciones. Para el HIECH, el generar protocolos internos de diagnóstico y tratamiento, para que se realicen de forma sistemática y disminuir las faltas de sospecha diagnóstica, así como a nivel educativo como hospital escuela tanto a nivel pregrado y posgrado. Para los residentes, la motivación a continuar con la investigación tanto de este tema, como otros de su interés, ya que de una hipótesis que se planteó al valorar la cantidad de casos y evaluar la literatura, se dará a conocer con evidencia científica la prevalencia de otros patógenos no conocidos, así como la evolución de la enfermedad. Para los adscritos del HIECH, ampliar el panorama de estas enfermedades que previamente no se conocían y que al no tener tanta experiencia en el tema van aprendiendo junto con estas investigaciones y dar la pauta a no cerrar los diagnósticos por tener alguna prueba confirmatoria, si no que pueden existir múltiples causas. A la comunidad científica le aportará una nueva investigación, así como una metodología para el análisis estadístico donde se evalúa inicialmente la independencia de variables y posteriormente una correlación de las mismas, para llevar una secuencia más concreta y no al azar. En lo personal, un reto para adentrarme en la investigación y una prueba de que se puede comprar las dudas generadas en la clínica con evidencia, generando una mentalidad más sistematizada para no olvidar puntos importantes al momento del abordaje de los pacientes, así como ampliar el conocimiento en este tema para mejorar la atención a los pacientes en mi práctica profesional.

II. Hipótesis

Existe concomitancia en la infección entre Rickettsiosis, Ehrlichia y Anaplasma, en las enfermedades exantemáticas transmitidas por garrapatas.

III. Objetivos

III.1. Generales

Búsqueda de distintos patógenos de forma rutinaria (screening) de enfermedades transmitidas por garrapatas: *Rickettsia spp., Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp*.

III.2. *Específicos*

1. Determinar la prevalencia de co-infección por *Rickettsia* y *Ehrlichia* en la población pediátrica.
2. Identificar la prevalencia de *Rickettsia*.
3. Identificar la prevalencia de *Ehrlichia*.
4. Comparar la prevalencia de *Rickettsia, Ehrlichia*.
5. Determinar las alteraciones laboratoriales del paciente según resultado de infección o co-infección.

IV. Materiales y métodos

TIPO DE ESTUDIO: Observacional

DISEÑO DE ESTUDIO: Transversal

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes pediátricos con datos clínicos de enfermedad febril exantemática compatible con Rickettsiosis o Ehrlichiosis.

Lugar de realización: Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Tiempo de estudio: Septiembre 2020- noviembre 2021

4. **Criterios de selección**

4.1. Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 1 mes y menores de 15 años que reciban atención inicial en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Pacientes con cuadro sospechoso o probable de enfermedad febril exantemática transmitida por garrapatas en los que se haya tomado muestra de PCR para *Rickettsia spp., Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*

4.2. Criterios de No inclusión:

Pacientes con datos clínicos de enfermedad febril exantemática no compatibles con enfermedades transmitidas por garrapatas.

Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

4.3. Criterios de Eliminación:

Paciente con datos clínicos que no se tome muestra de PCR para *Rickettsia spp., Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*

Paciente con datos clínicos que resulte negativo PCR para *Rickettsia spp., Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*

Paciente que resulte positivo por PCR para SARS-Cov-2.

4.4. Tamaño de población

Ya que no se conoce la prevalencia de otras enfermedades transmitidas por garrapatas, además de Rickettsiosis, no se puede estimar un tamaño de muestra adecuado por la falta de información en el país y nivel mundial, ya que únicamente se reportan casos aislados; por lo tanto la información se refiere a la población total de casos en estudio; ya que por este tamaño de población reducir a un valor muestral no es recomendable.

Sin embargo si se considera la prevalencia de *Ehrlichia canis* en perros, y con el único estudio en perros que se encontró anticuerpos para ambas bacterias (*Rickettsia rickettsii* y *Ehrlichia canis*) con prevalencia de 34% de Ehrlichiosis y 2% con ambas infecciones, se obtiene una muestra de 23 pacientes, para mantener un poder de 80% y nivel de confianza de 95%. Sin embargo en el tiempo que se realiza el protocolo solo se contó con 14 pacientes que cumplieran criterios y es la población que se considera para los resultados de esta investigación.

Por la magnitud propia de los datos a investigar la muestra deberá ser considerada como el tamaño de la población, por la poca cantidad de estudios existentes. Y se debe continuar la investigación para lograr conocer de forma más adecuada la prevalencia de estas enfermedades y lograr tener mejor confiabilidad de los datos.

4.5. Operacionalización de variables de estudio

4.6. Variable dependiente **(Tabla 5)**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Infección por Rickettsia spp.	PCR positiva para Rickettsia spp.	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No

4.7. Variable independiente **(Tabla 6)**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Infección por Ehrlichia spp.	**PCR positiva para Ehrlichia spp.**	**Cualitativa**	**Nominal**	**1= Si 0= No**
Co-infección por Rickettsia spp y Ehrlichia spp.	*PCR positiva para Rickettsia spp y Ehrlichia spp.*	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No

4.8. Terceras variables **(Tabla 7)**

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Edad	Cantidad de años de vida del paciente	Cuantitativa	Número de años	Años
Colonia	Nombre de la colonia donde habita el paciente	Cualitativa	Nombre	Nombre
Días de estancia UTIP	Cantidad de días que permanecen en terapia intensiva pediátrica	De razón , cuantitativa	Número de días de estancia en UTIP	Días
Días de estancia en piso	Cantidad de días que permaneces en piso.	De razón, Cuantitativa	Número de días de estancia en piso	Días
Aminas	Uso de apoyo inotrópico, cronotrópico o vasopresor, pudiendo ser adrenalina, dobutamina, norepinefrina, milrinona, vasopresina o la combinación de ellas.	Cualitativa	Nominal	1= Si 0 = No
Evolución	Evolución del paciente si se egresa vivo, con secuelas o fallece. Dentro de las secuelas pueden ser neuropatías, crisis convulsivas, amputación de extremidades, gastrointestinales, entre otras.	Cualitativa	Nominal	1 = Vivo sin secuelas 2 = Vivo con secuelas 0 = Muerto
Biometría hemática	Prueba de laboratorio en la que se expresan las cantidades y variaciones de los elementos sanguíneos	Cuantitativa	De razón	1. Hemoglobina (g/dL) 2. Hematocrito (%) 3. Leucocitos (1000/mm3) 4. Neutrófilos

				(10^3/µl) 5. Linfocitos (10^3/µl) 6. Monocitos (10^3/µl) 7. Plaquetas (10^3/µl)
Sodio sérico	Prueba de laboratorio en la que se mide el sodio presentes en la sangre.	Cuantitativa	De razón	1. Sodio (mEq/L)
Creatinina sérica	Análisis de la sangre para medir creatinina y permite valorar la función renal	Cuantitativa	De razón	1. Creatinina (mg/dL)
Función Hepática	Análisis de sangre que miden diferentes enzimas, proteínas y sustancias producidas por el hígado	Cuantitativa	De razón	1. Bilirrubina total (mg/dL) 2. Bilirrubina directa (mg/dL) 3. Bilirrubina indirecta (mg/dL) 4. Albúmina (g/dL) 5. Fosfatasa alcalina (UI/L) 6. AST (UI/L) 7. ALT (UI/L)
Proteína C reactiva	Proteínas plasmáticas que sufren alteraciones durante la inflamación	Cuantitativa	De razón	1. PCR (mg/dL)
Tiempos de coagulación	Análisis que evalúa la integridad de las plaquetas y la formación del coágulo.	Cuantitativa	De razón	1. TP (seg) 2. TTP (seg) 3. INR

4.9. Análisis estadístico

Utilizando las variables cualitativas (sexo, lugar de residencia) se realizará estudios de frecuencia y porcentajes, posteriormente con las variables cuantitativas (edad, días de evolución, estancia, estudios paraclínicos) se realizará inicialmente un análisis no paramétrico para determinar la dependencia e independencia de las múltiples variables; para establecer posteriormente una correlación entre las variables fundamentadas en los medibles propios de los estudios clínicos del día de ingreso y su evolución.

Se analizan dos grupos principales: según enfermedad diagnosticada (Rickettsiosis, Ehrlichiosis, infección asociada *Rickettsia* + *Ehrlichia*) y en segunda instancia según días de evolución, donde se estratifican en 3 grupos (grupo 1: 3 o menos días; grupo 2: 4-6 días; grupo 3: 7 o más días de evolución), siendo el de importancia el segundo grupo ya que es donde se cuenta con mayor información y más homogénea. Posteriormente se realiza análisis no paramétrico prueba ji cuadrada, X^2, con las diversas variables, manteniendo un nivel de confiabilidad de 95% ($p < 0.05$).

Con el objetivo de determinar las condiciones iniciales del padecimiento para establecer parámetros de referencia a los tratamientos y dar seguimiento a algunas de las características que permitan medir la evolución.

Posteriormente se realiza análisis de correlación entre variables para obtención de ecuación de regresión lineal con el método de mínimo cuadrado, esto en la totalidad de la muestra y posteriormente análisis parciales por enfermedad y días de evolución, se realizará con las variables más significativas o que tengan alguna importancia clínica para la toma de decisiones de tratamiento del paciente (transfusiones, ajuste de soluciones, etc..)

Es de importancia señalar que la población estudiada es pequeña, ya que es el inicio de la investigación y no se cuentan con datos de otros estudios para comparar; únicamente se cuenta con información de anticuerpos para ambas enfermedades, sin embargo, nunca se estudió durante el momento activo de la

enfermedad la posibilidad de la co-infección; por lo que, se sugiere continuar con la investigación.

4.10. Recursos

Humanos:

- Se incluirán a los pacientes con los criterios de inclusión del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua previa autorización de padres o tutores.
- Se requiere del apoyo del personal de epidemiología para el envío de muestras al Laboratorio Regional (nivel 2), así como el equipo de investigación de la UACH del laboratorio de citometría de flujo (nivel 2), quienes procesarán PCR para *Rickettsia spp.* y *Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*;
- Equipo de químicos del laboratorio clínico del hospital para procesamiento de muestras.
- Apoyo por parte de todo el personal médico y enfermería para la toma de muestras al ingresar los pacientes.

Físicos:

- Material para toma de muestra y tubos para sangre total o suero.
- Equipo para procesamiento de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real o inmunofluorescencia con IgG contra *Rickettsia spp., Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*

Financieros:

- Contar con los recursos para tener lo necesario humano y físico.
- Se utilizará al personal de salud ya integrado a la base del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
- Se incluirá los pacientes que ingresen a esta unidad o tengan manejo en área de urgencias, utilizando las muestras solicitadas según la normativa (suero o sangre total) ya solicitados por los médicos trabajadores.

- Se utilizarán las instalaciones electrónicas del hospital y del Laboratorio Regional y UACH. Esto, sin generar mayor gasto a la institución en cuestión.

Tabla 8. Costos de material

Material	***Precio***
Hojas de papel tamaño carta	$500.00
Plumas negra o azul	$80.00
Laptop	$15,000.00
Impresora	$2,500.00
Cartuchos impresora	$1,200.00
Empastado	$1,000.00
Internet	$1,000.00
Luz	$500.00
100 Tubos para sangre total	$1035.00
100 Tubos para suero	$276.00
100 Jeringas 10 ml	$1,309.00
Procesamiento RT-PCR	$5,200,000.00
Total	$5,224,400.00

5. Consideraciones Éticas

Este protocolo consiste en un estudio observacional, transversal, que se realiza con pacientes pediátricos con cuadro clínico sospechoso de rickettsiosis. Al tratarse de pacientes pediátricos se solicitará consentimiento informado a los padres, el cual está dentro del consentimiento informado del ingreso hospitalario, donde se establece que están de acuerdo en la realización de procedimientos como la toma de muestras y el uso de la información del paciente para cuestiones académicas y de enseñanza, con la protección debida de los datos del paciente.

Durante el estudio, no se tomarán muestras extras a las necesarias al momento de hospitalizarse y para realizar un diagnóstico; por lo que no existe riesgo agregado a la enfermedad de base al participar en el protocolo. Los estudios de laboratorio a tomar consisten en biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, proteína C reactiva, tiempos de coagulación, perfil de citocinas, para su evaluación integral y valorar la gravedad de la enfermedad, así como muestra para PCR de Rickettsia, Ehrlichia y Anaplasma, para confirmación diagnóstica.

Se recabarán datos de la historia clínica de forma indirecta a través de los padres o tutores al ingreso. Donde se explicará la necesidad de la toma de muestras para valorar la gravedad de la enfermedad y el diagnóstico; con esto, pudiendo iniciar una terapia antimicrobiana dirigida y en caso de requerir inmunomodulación.

Se evaluará por el Comité Local de Investigación y el Comité de Bioética Institucional, para el cuidado y bienestar de los participantes y sus familias. Se apega a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico (15), de donde se obtendrán los datos del paciente y sus resultados de laboratorio; así mismo, lugar donde se encuentra la firma del consentimiento informado de los padres o tutores en el consentimiento de ingreso.

Se toma en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (33), y sus puntos generales 4, 5, 6, 7, 8, 9. Los cuales garantizan la confidencialidad de los datos de los pacientes que serán sometidos al estudio; se

omitirá el nombre de los pacientes que entren al protocolo, así manteniendo su seguridad y confianza. Se explicará de manera detallada a los padres o tutores los fines del protocolo a realizarse, en que se utilizará la información y la capacidad de pedir su salida en cualquier punto de la investigación, utilizando firma de consentimiento informado para uso de información médica.

Se anexa cuestionario donde se llenarán los datos del paciente (Cuestionario 1), previo al vaciado de los mismos en hoja de Excel para su análisis y posteriormente GraphPad para graficar resultados. La información obtenida únicamente estará al alcance de los trabajadores del sector salud del HIECH y del personal del laboratorio de citometría de flujo de la UACH, participantes del protocolo.

Ninguno de los participantes del protocolo tiene conflicto de intereses, ni se recibe financiamiento externo al presupuesto utilizado en el HIECH y del área de enseñanza e investigación de la UACH, la cual es el aval de la residencia de pediatría donde la doctora a presentar la tesis se encuentra matriculada como estudiante de posgrado.

Cuestionario 1. Protocolo Enfermedades transmitidas por garrapatas: *Rickettsia, Ehrlichia y Anaplasma*

Nombre del paciente:_____

Sexo: F M Edad (años): _____

Ciudad: _____ Colonia: _____

Datos de ingreso y evolución:

Fecha de ingreso (dd/mm/aaaa): _____

Área de ingreso: UTIP Piso Traslado

Días de evolución referidos por padre o tutor _____

Resultado PCR : *Rickettsia* *Ehrlichia* *Anaplasma*

Días de estancia en terapia: _____ Días de estancia en piso: _____

Uso de anticomicial: si no Uso de aminas:si no

Secuela: si no especifique: _____

Egreso: vivo defunción

Estudios de laboratorio:

Estudio	Resultado	Estudio	Resultado	Estudio	Resultado
Leucocitos		Sodio		BD	
Neutrófilos		AST		Creatinina	
Linfocitos		ALT		Pcr	
Monocitos		Albúmina		TP	
Hb		FA		TPT	
Hto		BT		INR	
Plaquetas		BI			

6. Metodología operacional

Todo paciente sospechoso de enfermedad febril exantemática tipo rickettsiosis, se notificará al equipo de investigación a su momento de llegada a urgencias o ingreso al hospital. Posteriormente, se realizará historia clínica completa, preguntando intencionadamente por lugar de residencia y colonia donde viven, días de evolución, contacto con garrapatas.

Al ingreso, se tomarán muestras sanguíneas para procesarse en el laboratorio del HIECH: biometría hemática, Proteína C reactiva, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación; así como muestra para procesamiento de PCR para *Rickettsia* en el laboratorio Regional, y para *Rickettsia, Ehrlichia y Anaplasma* en el laboratorio de citometría de flujo de la UACH. Posteriormente se realizará análisis estadístico y graficación de los resultados.

6.1. Toma de muestra

La muestra sanguínea para PCR, será tomada por personal especializado del HIECH, utilizando un sistema cerrado al vacío (BD Vacutainer) la muestra será colectada en tubos con anticoagulante (EDTA – color morado) para su posterior análisis de sangre total y/o plasma, los tubos serán etiquetadas con nombre completo y fecha de nacimiento, y se enviarán tanto al Laboratorio Regional del Estado de Chihuahua, como al Laboratorio de citometría de flujo de la UACH.

6.2. Extracción de Ácidos nucleicos (ADN y ARN)

A partir de las muestras de sangre total o suero se extraerá el ADN bacteriano empleando el kit E.Z.N.A.® Universal Pathogen Kit, marca OMEGA Bio-Tek (Cat. D4035-01) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante.

Para cada muestra se realizarán las reacciones de PCR utilizando la mezcla de PCR RadiantTM 2X Taqmastermix, marca Alkali Scientific (Cat. C211) para la

identificación de los patógenos enlistados en la Tabla 6 empleando los iniciadores descritos en la misma. Las mezclas de reacción se prepararon en un volumen final de 50 µl con las concentraciones finales de 400 nM para cada primer, 1X del Mastermix y <500 ng de DNA. Los ciclos de amplificación consistirán en una desnaturalización inicial a 95 ºC por 1 min, seguido de 40 ciclos de 1) desnaturalización a 95 ºC por 15 s, 2) alineamiento a 55 ºC - 65 ºC por 15 s, y 3) extensión a 72 ºC por 15 s.

6.3. Amplificación de los genes rOmpA1 para el diagnóstico de la Fiebre Manchada.

El diagnóstico molecular será realizado mediante la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa de punto final (Sogner y Post, 2006) según lo escrito (Regnery, et al., 1991; Labruna, 2007 y Oteo, et al., 2014). Para esto se amplificará el fragmento OmpA1 con un tamaño de 532 pb, correspondiente al gen rOmpA o Scu0. Los productos de amplificación fueron corridos a 100 V durante 35 min mediante una electroforesis horizontal en geles de agarosa al 2.0 %. Los geles electroforéticos serán visualizados en el transiluminador y posteriormente fotodocumentados.

Tabla 9. Secuencia de primers para detección de enfermedades transmitidas por garrapatas

Patógeno	*Primer*	*Secuencia 5' – 3'*	*Tamaño del amplicón*	*Ref.*
Rickettsia spp.	RCK/23-5-F	GATAGGTCRGRTGTGGAAGCAC	388	1
	RCK/23-5-R	TCGGGAYGGGATCGTGTGTTTC		
Ehrlichia spp.	EHR16S-1286F	GTAATCGTGGATCATCATGC	178	2
	EHR16S-346R	CATAGCTGGATCAGGCTTTC		
Borrelia spp.	BORR16S-F	GGCTTAGAACTAACGCTGGCA GTGC	552	3

6.4. Secuenciación de los productos de PCR

Los productos obtenidos mediante la prueba de PCR serán purificadas con el kit comercial QIAquick PCR Purification (Qiagen, Hilden, Germany) y se enviarán a secuencias en las dos direcciones en la Unidad de Síntesis y Secuenciación del Instituto de Biotecnología de la UNAM una vez obtenidas las secuencias estas serán editadas en el programa BioEditor 7.2 y registradas en el programa BLAST de NCBI.

6.5. Análisis de datos

Se recabarán los datos del expediente médico y resultados del laboratorio externo y se admitirán en una hoja de cálculo de Excel para su análisis estadístico y se utilizará Graphpad para la graficación de los resultados.

7. Cronograma de actividades

Tabla 10. Cronograma del proyecto.

ACTIVIDAD	MES									
	Jun 19	Nov 19	Mar 20	Jul 20	Ago 20	Sep 20	Oct 20	Oct 21	Nov 21	Dic 21
Inicio de anteproyecto	X									
Primera revisión		X								
Corrección final									X	
Entrega al comité de investigación local		X						X		
Inicio real del estudio			X							
Recolección de datos				X	X	X				
Captura de datos				X	X	X	X			
Análisis de datos								X		
Resultados preliminares								X		
Conclusiones y recomendaciones									X	
Informe final									X	
Presentación en eventos académicos										X

V. RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio de septiembre 2019 a Agosto 2021 hubo un total de 17 pacientes con cuadro clínico compatible a enfermedad febril exantemática tipo Rickettsiosis, de los cuales 3 pacientes se excluyen del estudio por falta de muestra para su procesamiento o muerte en las primeras horas; dejando un total de 14 pacientes.

De los 14 pacientes estudiados, se realizó PCR para *Rickettsia spp. Ehrlichia sp. Anaplasma spp*. y se obtuvo un total de 5 pacientes con Rickettsiosis, 3 pacientes con Ehrlichiosis, 6 pacientes con infección por *Rickettsia* + *Ehrlichia*, y 0 pacientes para *Anaplasma spp*. Representando esto prevalencia en población pediátrica de *Rickettsia spp.* ya conocida de 78.5%; así como infección por *Ehrlichia spp.* la cual se desconocía su prevalencia en la ciudad de Chihuahua, siendo de 64.2% en este estudio, y de importancia infección concomitante de ambos patógenos en 42.8% de los pacientes estudiados. Las especies encontradas fueron *Rickettsia rickettsii* y *Ehrlichia canis*.

Fueron 7 pacientes masculinos y 7 pacientes femeninos, relación 1:1; de los cuales 7 pacientes (50%) fueron menores de 6 años, 4 pacientes escolares entre 6-11 años (28.4%) y 3 pacientes adolescentes entre 12-15 años (21.4%).

A su ingreso con un promedio de 5.35 días de evolución (2 a 9 días), recordando que este parámetro es referido por los padres o tutores al momento del ingreso y no necesariamente puede indicar el día exacto de evolución de la enfermedad.

En cuestión de distribución, 11 pacientes son habitantes de la ciudad de Chihuahua, 1 de Santa Eulalia, municipio de Aquiles Serdán, 1 de Gómez Morin, municipio de Parral, 1 de Lázaro Cárdenas, municipio de Meoqui. Y en los pacientes de la ciudad de Chihuahua, se observa una distribución de predominio tanto en el norte como en el sur y este de la ciudad, colonias con un estatus socioeconómico bajo y ya identificadas como zonas endémicas de *Rickettsia spp.* como se muestra a continuación.

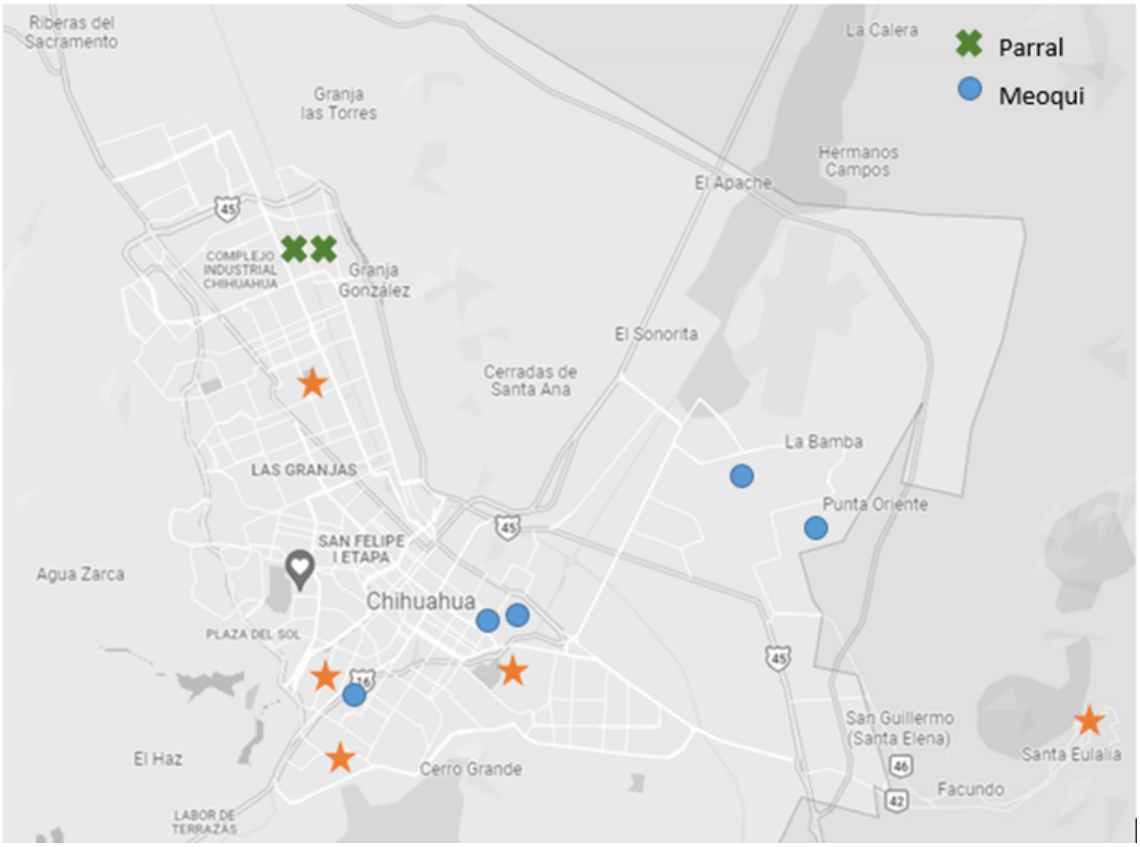

Figura 1. Distribución de los casos de Rickettsiosis, Ehrlichiosis o confección en la ciudad de Chihuahua. Estrella naranja: Rickettsiosis. Cruz verde: Ehrlichiosis. Círculo azul: Co-infección Rickettsia + Ehrlichia.

De los 14 pacientes, 3 fueron ingresados a sala general (21.4%) y 11 (78.5%) a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP); donde 10 pacientes requirieron manejo aminérgico durante su estancia en UTIP (71% de los pacientes) y 5 pacientes (35.7% de los casos) presentaron alguna complicación neurológica como crisis convulsivas, encefalopatía, neuropatía y requirieron uso de manejo anticomicial y posteriormente seguimiento por parte de neurología y fisiatría y rehabilitación incluso posterior a su egreso.

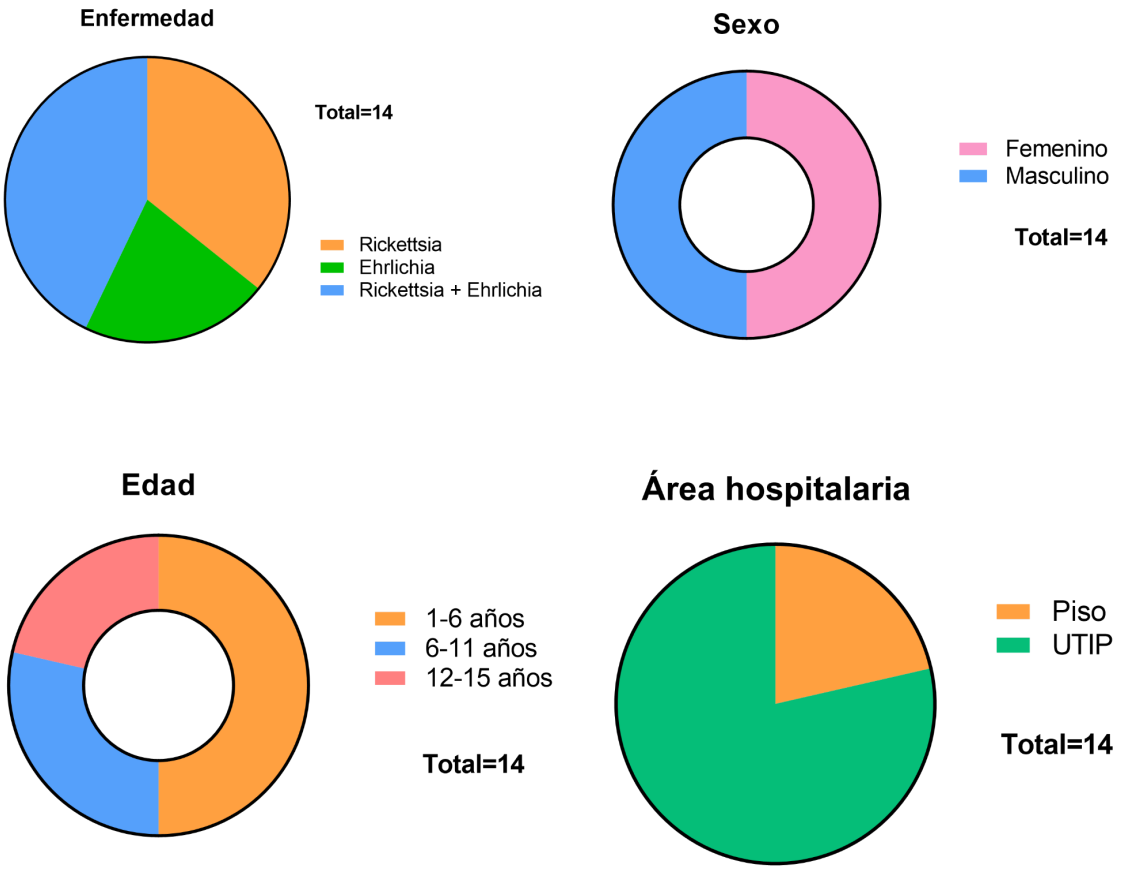

Figura 2. Distribución de las características cualitativas, enfermedad, sexo, edad y área hospitalaria en la totalidad de los casos.

En el análisis estadístico no paramétrico en la primer evaluación según la enfermedad diagnosticada por PCR, se realizó de dos maneras, separando pacientes con Rickettsia (sola o co-infección) y Ehrlichia (sola o co-infección), y estos resultados se compararon con la infección de ambas enfermedades con prueba de ji cuadrada, X^2. Sin embargo, en ninguno de los cruces se obtuvieron resultados con diferencia significativa ($p<0.05$).

Los estudios paraclínicos evaluados si presentan distribución diferente según la enfermedad, esto debido a la diferencia de días de evolución que presentaban los pacientes al ingreso, ya que los pacientes con Ehrlichiosis presentaban en su mayoría menos de 3 días de evolución; de igual forma en la biometría hemática

los rangos normales varían según la edad de los pacientes, en su mayoría quedando dentro de rangos normales en todas las series celulares.

Posiblemente al ampliar la muestra de pacientes pueda valorarse diferencia estadística significativa, sin embargo, por el momento no se puede apreciar.

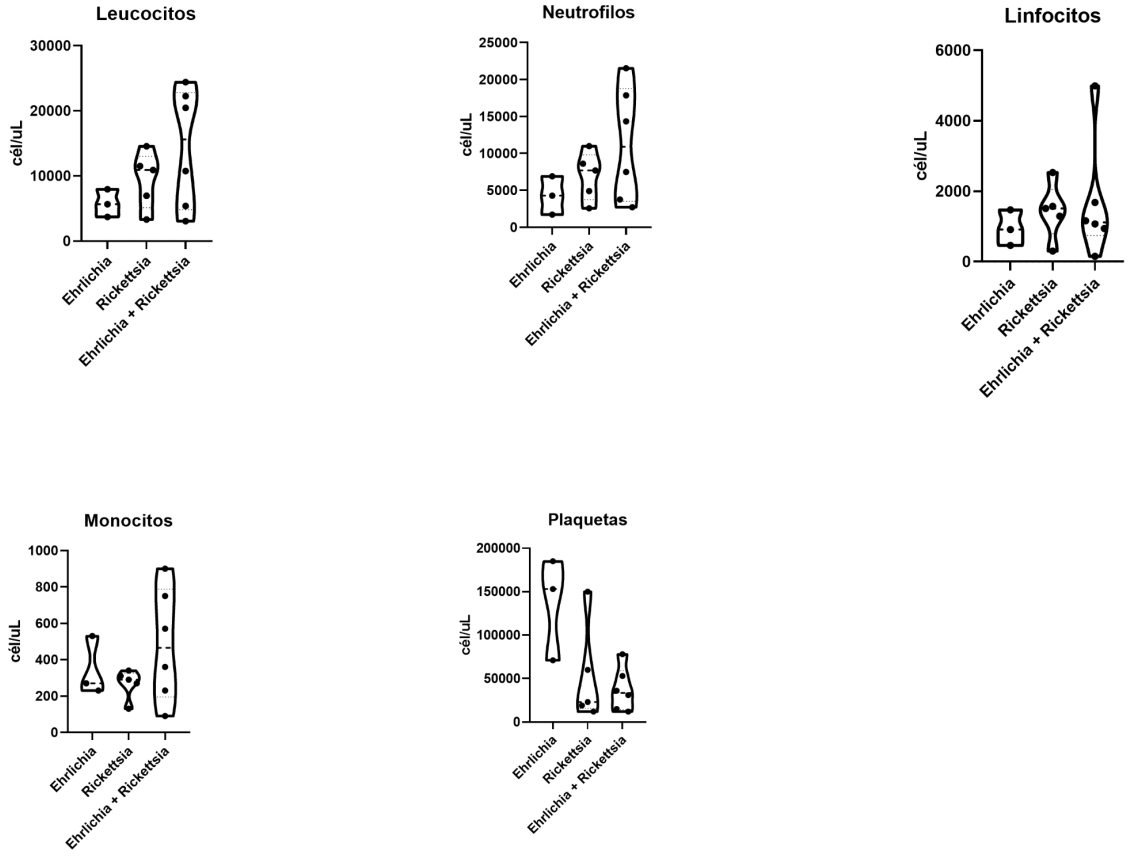

Figura 3. Comportamiento de los parámetros evaluados en la biometría hemática según la enfermedad.

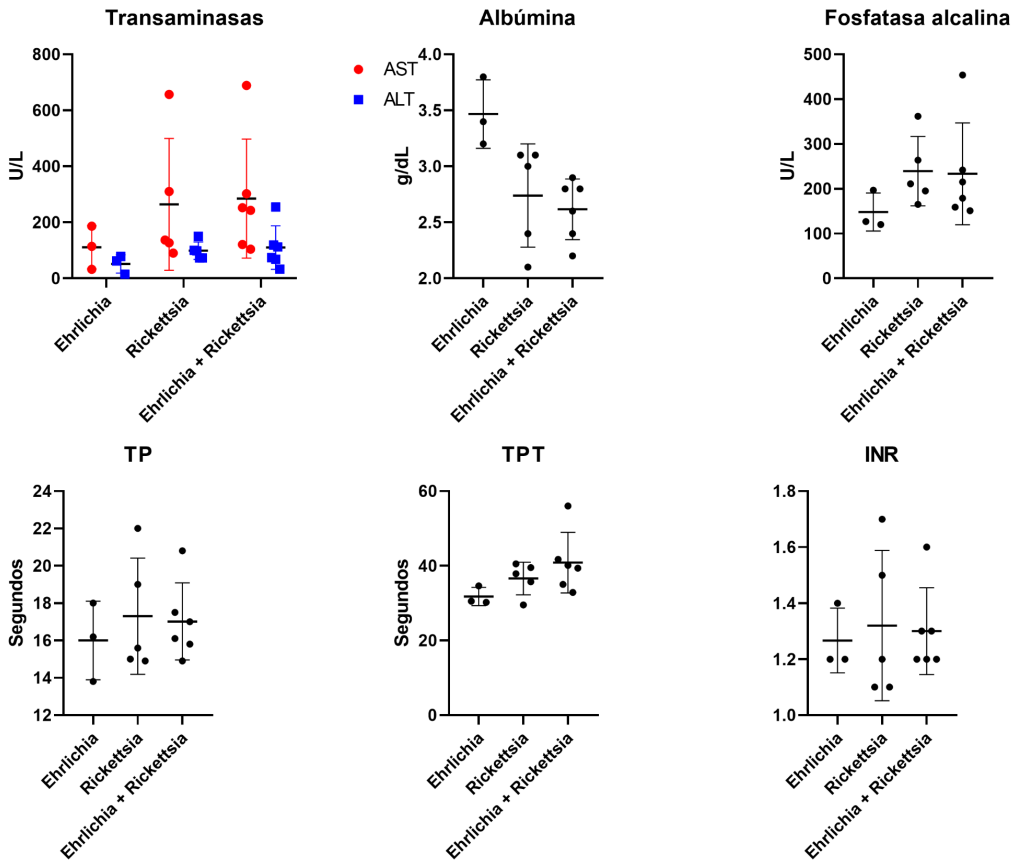

Figura 4. Comportamiento de los parámetros evaluados en la función hepática y tiempos de coagulación según la enfermedad.

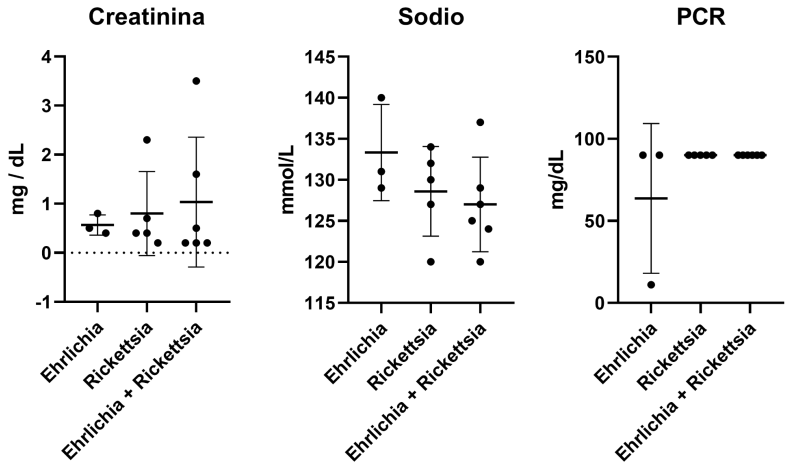

Figura 5. Comportamiento de los parámetros evaluados en la química sanguínea y electrolitos séricos según la enfermedad.

Observando con esto que ambas enfermedades presentan el mismo comportamiento, según los días de evolución, y por lo tanto no debe haber diferencia entre el manejo entre una enfermedad o la otra, o la infección de ambas. Y con esto, por el momento, se debe dar la misma importancia a la Ehrlichiosis como a la Rickettsiosis, por presentar al menos en los pacientes analizados, el mismo grado de gravedad que la Rickettsiosis. Remarcando de suma importancia que estos resultados son con la población obtenida hasta el momento, la cual es pequeña y se deben de continuar los estudios al tener mayor número de pacientes.

Por otra parte, en el análisis del segundo grupo, según los días de evolución, se realizaron los mismos cruces de todas las variables de evolución y estudios paraclínicos dentro de un análisis no paramétrico de X^2, con confiabilidad de 95% ($p< 0.05$) donde se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11. Prueba no paramétrica X^2 entre días de evolución y área de ingreso con diferencia significativa con confiabilidad de 90% ($p<0.10$).

	Área de hospitalización				
Días	***UTIP***		***Piso***		***Total***
	Real	**Esperado**	**Real**	**Esperado**	
1-3	1.00	2.35	2.00	0.64	3.00
4-6	5.00	4.71	1.00	0.42	6.00
≥7	5.00	3.92	0.00	1.04	5.00
Total	11.00		3.00		14.00
X^2R	5.32		X^2L	4.60	

Tabla 12. Prueba no paramétrica X^2 entre días de evolución y días de estancia en terapia intensiva pediátrica con diferencia significativa con confiabilidad de 95%($p<0.05$).

Días estancia UTIP

Días	**0-4**		**5-9**		**≥10**		**Total**
	Real	**Esperado**	**Real**	**Esperado**	**Real**	**Esperado**	
1-3	3	0.85	0	1.07	0	1.07	3.00
4-6	1	1.71	3	2.14	2	2.14	6.00
≥7	0	1.42	2	1.78	3	1.78	5.00
Total	4		5		5		14.00
X^2R	10.89				X^2L		9.48

Tabla 13. Prueba no paramétrica X^2 entre días de evolución y uso de apoyo aminérgico con diferencia significativa con confiabilidad de 95%($p<0.05$).

Días	***Sin aminas***		***Aminas***		***Total***
	Real	**Esperado**	**Real**	**Esperado**	
1-3	3.00	0.64	0.00	2.14	3.00
4-6	1.00	1.71	5.00	4.28	6.00
≥7	0.00	1.42	5.00	3.57	5.00
Total	4.00		10.00		14.00
X^2R	13.24		X^2L		5.99

Por lo tanto, a mayor días de evolución la mayoría de los pacientes presentan deterioro hemodinámico con necesidad de apoyo aminérgico, conllevando esto su ingreso a UTIP; así mismo, a mayor días de evolución, mayor es el tiempo que

requieren de cuidados intensivos y riesgo de secuelas y por lo tanto mayor cantidad de medicamentos, ventilación mecánica, transfusiones; esto además refleja mayor costo de internamiento tanto por costo día/cama como por los insumos requeridos.

Dentro de los estudios paraclínicos que se solicitan al ingreso del paciente, no hubo cambios significativos en la biometría hemática, sodio sérico y función renal. La totalidad de los pacientes elevaron reactantes de fase aguda como proteína C reactiva.

Se observó diferencia significativa ($p<0.1$) conforme los días de evolución en los niveles de albúmina disminuyendo esta a <3g/dL y tiempo de protrombina donde se observa que se prolonga inicial y posteriormente regresa a valores normales.

Tabla 14. Prueba no paramétrica X^2 entre días de evolución y nivel de albúmina con diferencia significativa con confiabilidad de 90%.

Albúmina

Días	**<3g/dL**		**≥3g/dL**		**Total**
	Real	**Esperado**	**Real**	**Esperado**	
1-3	0	1.71	3	1.28	3.00
4-6	5	3.42	1	2.57	6.00
≥7	3	2.85	2	2.14	5.00
Total	8		6		14.00
X^2R	5.72		X^2L		4.6

Tabla 15. Prueba no paramétrica X^2 entre días de evolución y tiempo de protrombina con diferencia significativa con confiabilidad de 90%.

Tiempo protrombina

Días	**<16 seg**		**≥16 seg**		**Total**
	Real	**Esperado**	**Real**	**Esperado**	
1-3	0	1.28	3	1.71	3.00
4-6	2	2.57	4	3.42	6.00
≥7	4	2.14	1	2.85	5.00
Total	6		8		14.00
X^2R	5.27		X^2L		4.6

A continuación, se realizó análisis de correlación de variables para obtención de ecuación de regresión lineal con el método de mínimo cuadrado. En este método se analizaron los parámetros de laboratorio más asociados a la enfermedad o que son decisivos para la toma de decisiones en el manejo del paciente (plaquetas, sodio, albúmina, tiempos de coagulación, enzimas hepáticas), así como una comparativa entre variables posiblemente modificadas por mismo mecanismo, por ejemplo, sodio y albúmina por extravasación secundaria al daño endotelial, función hepática en relación a albúmina y transaminasas, o transaminasas y tiempos de coagulación.

Se observa disminución gradual de plaquetas, en el estudio parcial según los días aprecia un cambio súbito de disminución de hasta 100 mil/uL (B=-100) de plaquetas del 2° al 3° día hasta en un 96% de los pacientes (r=0.96), y posteriormente una disminución en promedio de 17 mil (B=-17.7) plaquetas al día del 3° al 5° día con una correlación de 70% (r=0.70), hasta llegar a niveles tan bajos con alto riesgo de sangrado inminente, y posterior al 7° día de evolución los pacientes presentaron un comportamiento no consistente, donde aparentemente se mantiene el nivel de plaquetas bajo. Siendo de suma importancia la detección

temprana de esta enfermedad para inicio de tratamiento antibiótico en las primeras 72 horas de la enfermedad y evitar este deterioro y por lo tanto disminuir la cantidad de transfusiones necesarias en estos pacientes. Además, debe considerarse esta disminución importante de plaquetas, ya que el alto riesgo de sangrado digestivo puede modificar la absorción del antibiótico vía oral, por lo tanto, se debe considerar la vía parenteral, y al no contar con doxiciclina intravenosa en nuestro país, considerar una segunda línea de tratamiento como cloranfenicol o el uso de tigeciclina.

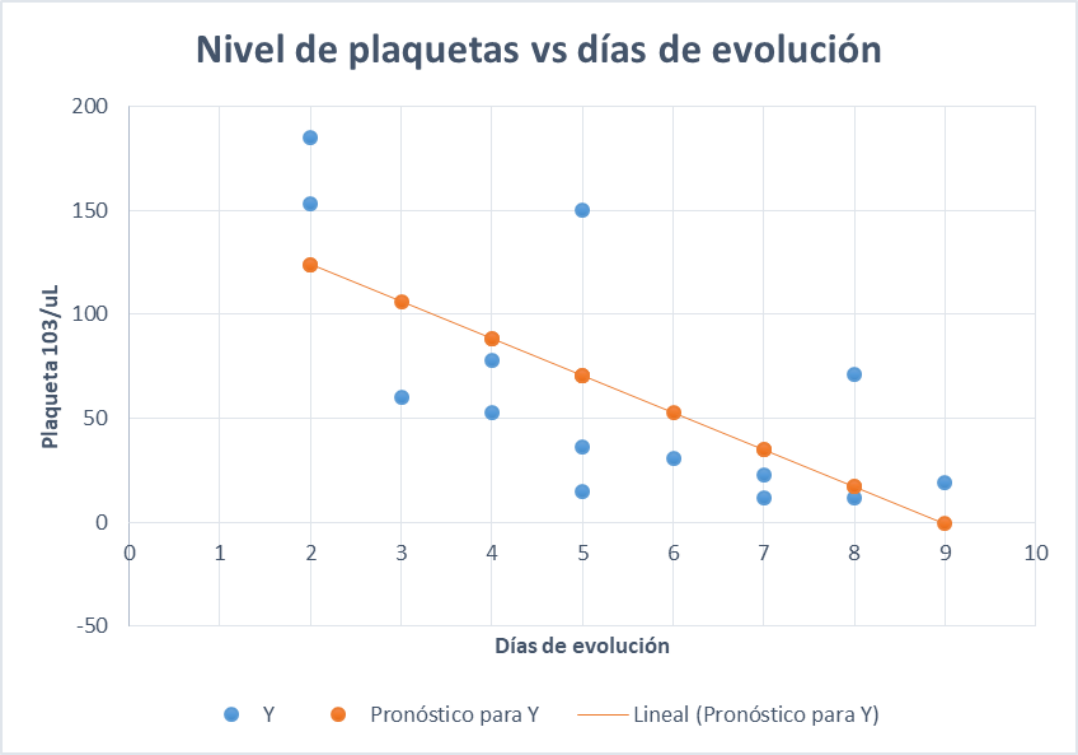

Figura 6. Curva de regresión lineal ajustada para nivel de plaquetas según los días de evolución al ingreso. A= 159, B=-17.7, r=0.68.

Con respecto al sodio sérico, se conoce que eXiste una disminución de sus niveles por extravasación de líquido y hemodilución secundaria al daño endotelial inflamatorio, esto llevando a niveles de hiponatremia severos que pueden ocasionar daño neurológico, como edema, crisis convulsivas, muerte cerebral. Sin embargo, no se encontró un patrón significativo entre los días y la disminución del

mismo, presentando en el 49% de los casos (r=0.46), disminución de 1.26mmol/día (B=-1.26). Por lo que el manejo del sodio por medio de soluciones de base debe individualizarse a cada caso y no se sugieren correcciones o aportes generalizados para estas enfermedades.

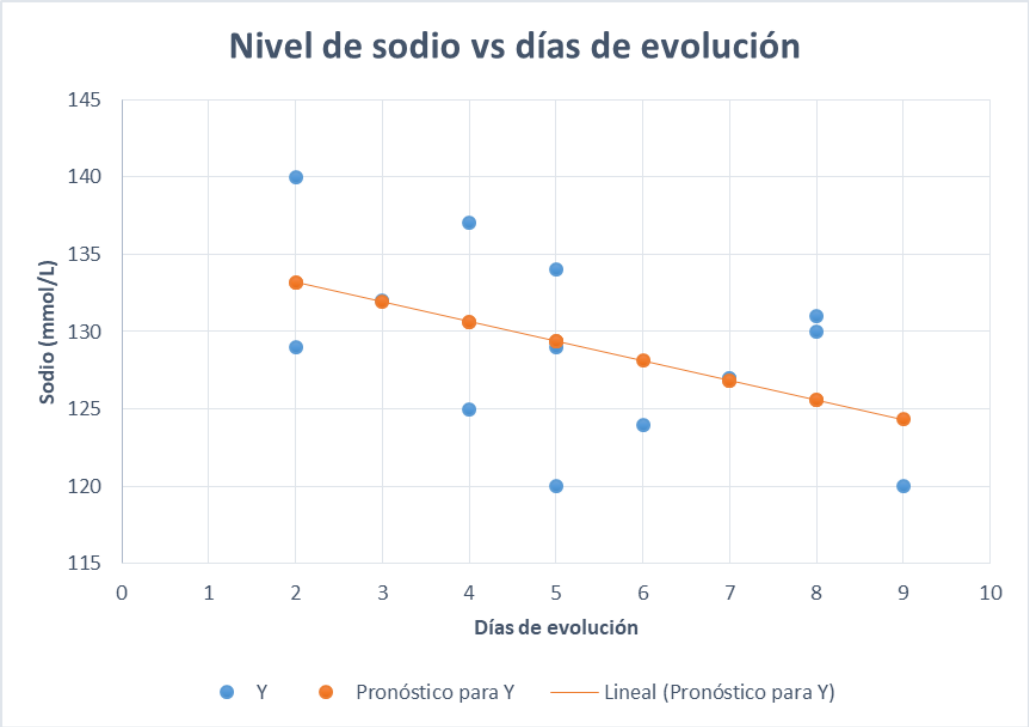

Figura 7. Curva de regresión lineal ajustada para nivel de sodio según los días de evolución al ingreso. A= 135.7, B=-1.23, r=0.46.

En relación con los niveles de albúmina, se observa disminución de 0.13g/dL (B=-0.13) por día en el 60% de los pacientes (r=0.61). Se realiza estudio de regresión lineal según enfermedad días de evolución tanto para *Rickettsia* como para *Ehrlichia*, encontrando una correlación en el 74% de los pacientes (r=0.74) con Rickettsiosis en el descenso de 0.14mg/dl (B=-0.14), mientras que en Ehrlichiosis presentó una correlación del 47% (r=0.47), con disminución de 0.1mg/dl (B=-0.11); por lo que se asocia esta alteración principalmente a la infección por *Rickettsia spp*. ya que esta tiene infección de las células endoteliales generando mayor daño vascular.

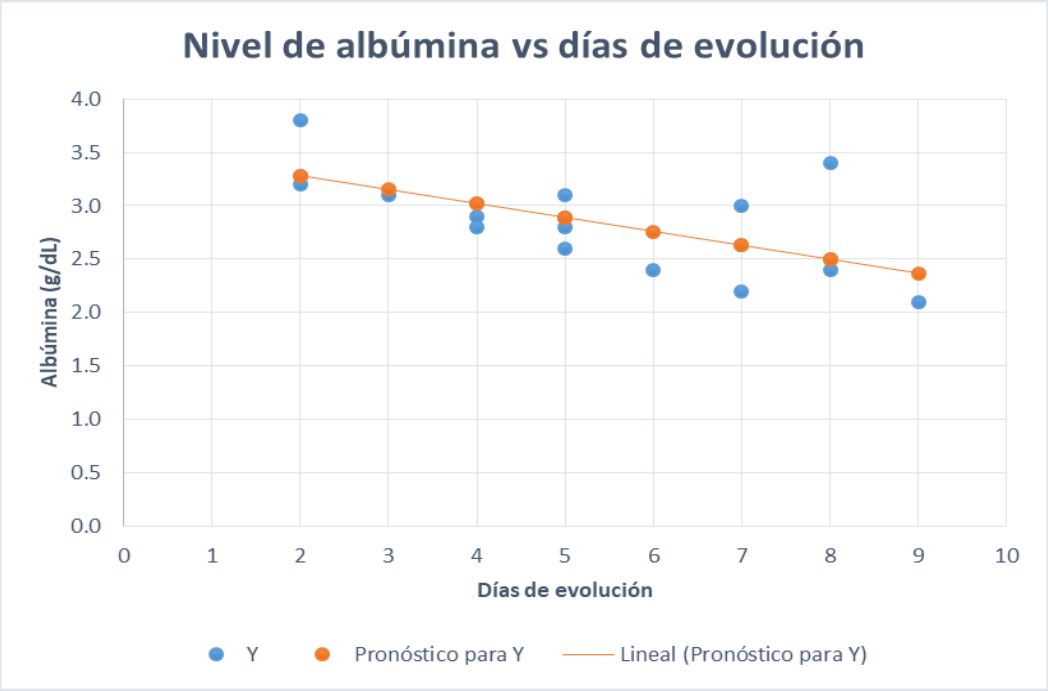

Figura 8. Curva de regresión lineal ajustada para nivel de albúmina según los días de evolución al ingreso. A= 3.54, B=-0.13, r=0.61.

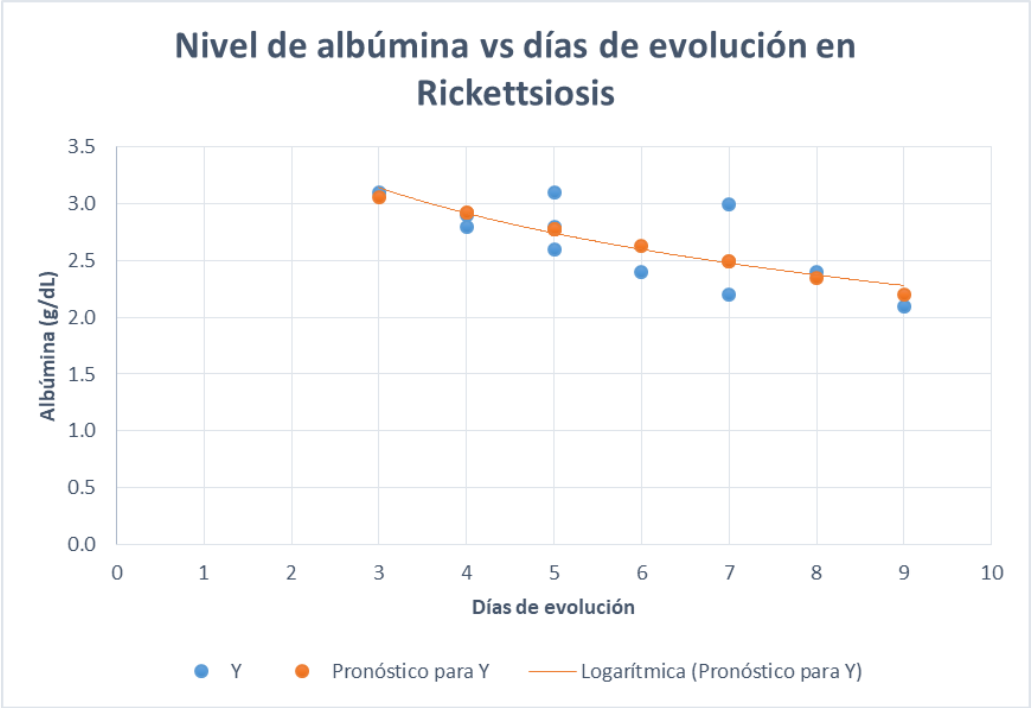

Figura 9. Curva de regresión lineal ajustada para nivel de albúmina en Rickettsiosis según los días de evolución al ingreso. A= 3.49, B=-0.14, r=0.74.

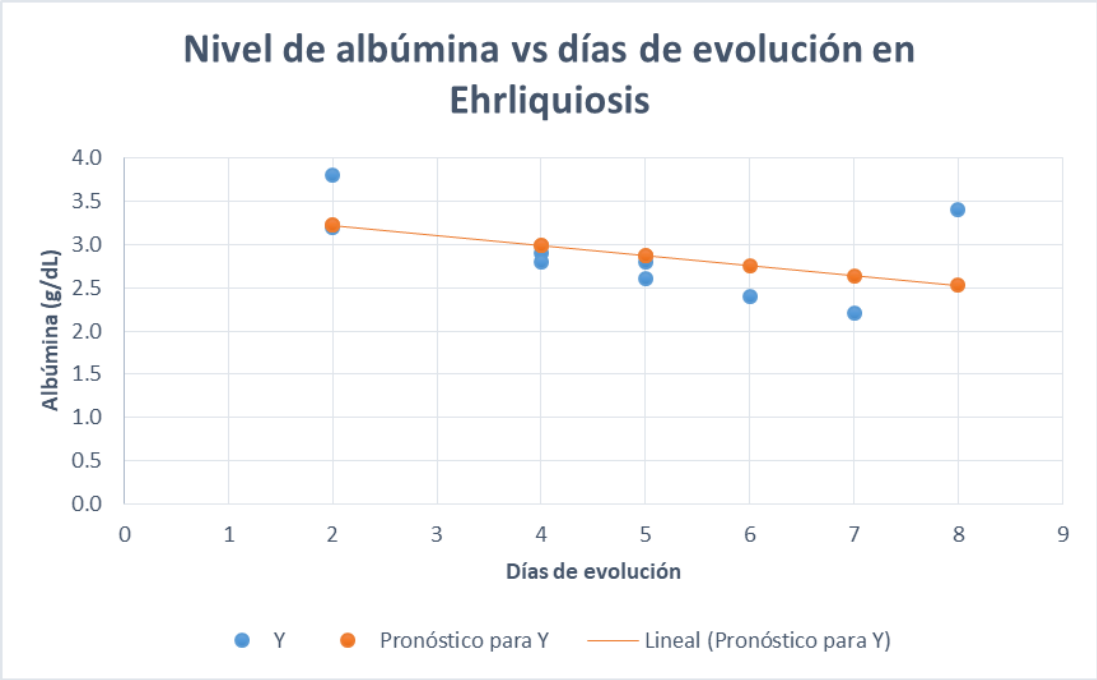

Figura 10. Curva de regresión lineal ajustada para nivel de albúmina en Ehrlichiosis según los días de evolución al ingreso. A= 3.45, B=-0.11, r=0.47.

Posteriormente se realiza análisis de correlación con el tiempo de protrombina, donde no se encuentra un comportamiento lineal predecible, sin embargo en el análisis parcial se observa prolongación de 4.9 segundos (B=+4.9) en el 95% (r=0.95) de los pacientes que ingresaron en los primeros tres días de evolución, posteriormente regresando a valores normales con una disminución de 1.4 segundos (B=-1.4) en promedio por día de evolución del 4° al 6° día hasta llegar a valores normales nuevamente en el 52% de los caos (r=0.52), y disminución de 0.95segundos (B=-0.95) al día posterior al 7° día en 40% de los casos (r=0.4)

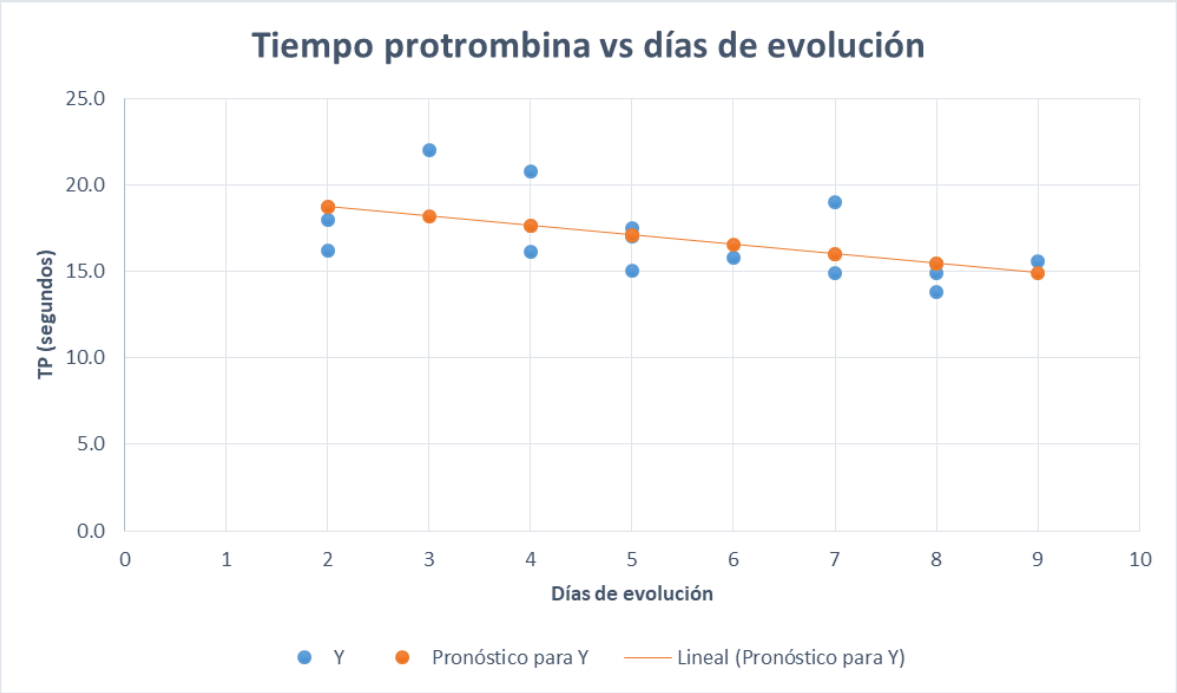

Figura 11. Curva de regresión lineal ajustada para Tiempo de protrombina según días de evolución al ingreso. A= 19.55, B=-0.47, r=0.47. Parcial 1-3° día A=7.3, B +4.9, r= 0.95. Parcial 4-6° día A=23.97, B=-1.43, r=0.52. Parcial más de 7 días A=23, B=0.-95, r=0.4.

Así mismo, se evaluó la elevación del resto de los estudios paraclínicos tomados al ingreso, en especial enzimas hepáticas, sin embargo, no se encontró interacción entre las variables y los días de evolución. Se realizó análisis entre variables modificadas por mismo mecanismo como sodio y albúmina, transaminasas y albúmina, transaminasas y tiempos de coagulación, sin embargo, no se encontró interacción entre las variables con la muestra obtenida hasta el momento.

VI. Discusión

Las enfermedades transmitidas por garrapatas han ido en incremento en los últimos años y comparten características clínicas importantes a pesar de su etiología y fisiopatología diferente. Tanto la infección por *Rickettsia rickettsii, Ehrlichia canis*, entre otras, se transmite en nuestro medio por *Rhipicephalus sanguineus*, en una distribución similar, pudiendo existir una sola de estas enfermedades o múltiples de forma simultánea.

Se presentan con un promedio de 3-10 días de periodo de incubación, con sintomatología poco específica, fiebre, cefalea, escalofríos, malestar general, mialgias, dolor abdominal, posteriormente se agrega exantema maculopapular o petequial que no respeta plantas ni palmas, por lo que su sospecha diagnóstica es difícil. En tanto a las alteraciones laboratoriales en todas las etiologías se presenta trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hiponatremia, hipoalbuminemia, esta última sobre todo en Rickettsiosis.

Durante esta investigación se hizo la búsqueda intencionada de otras etiologías aparte de *Rickettsia rickettsii*, como lo son *Ehrlichia canis* y *Anaplasma spp.* Se encontró infección por *Ehrlichia canis* en más del 50% de los casos estudiados, enfermedad que hasta previo inicio de este protocolo se desconocía. Y por el momento, no se han reportado casos de Anaplasmosis en la Ciudad de Chihuahua y sus alrededores.

El interés de estudiar la presencia de otros patógenos en enfermedades compatibles con Rickettsiosis, fue por múltiples estudios en animales, sobre todo perros, donde se observa mayor prevalencia de *Ehrlichia spp.* que de *Rickettsia spp.* y siendo los perros los huéspedes principales quedaba la duda de si ellos presentaban dichas enfermedades, por qué no se presentaban en humanos, como huéspedes accidentales; con esto evidenciando que si se presentan otras etiologías sin embargo no se realiza la búsqueda de ellas de forma rutinaria en el sector público, y por lo tanto se desconocen los datos epidemiológicos de estas enfermedades.

En el caso de los 3 pacientes que salieron infectados únicamente por *Ehrlichia spp*. no se tuvo diagnóstico certero durante su internamiento, sino una vez egresado que se contó con resultado de PCR por el laboratorio de citometría de flujo, ya que el Laboratorio Regional del Estado de Chihuahua, no procesa este tipo de estudios, por lo que se sugiere la búsqueda intencionada de otros patógenos transmitidos por garrapata de forma sistémica en el Laboratorio Regional del Estado, para establecer de forma adecuada la prevalencia de la infección, tanto en niños como en adultos. Así mismo, esto mejoraría la atención a los pacientes, ya que se crea una mejor relación médico-paciente, al quitar la incertidumbre del diagnóstico, que anteriormente no se contaba.

Con los resultados obtenidos hasta el momento, no se encontró diferencia significativa en el comportamiento de las distintas enfermedades, tanto en evolución representada en días de internamiento, necesidad de manejo en unidad de terapia intensiva y uso de apoyo aminérgico, complicaciones o secuelas, ni en estudios de laboratorio. Esto concluyendo al momento, que ambas enfermedades se comportan clínicamente similar, con las mismas alteraciones laboratoriales, y no requiere manejo o intervención diferente al ser Rickettsiosis, Ehrlichiosis o co-infección entre ellas. Sin embargo, al ser una muestra pequeña, deberá re-evaluarse esta significancia al contar con mayor número de pacientes.

Al momento de realizar el análisis según los días de evolución, se encontró dependencia con los días de estancia en terapia intensiva y el uso de apoyo aminérgico, con nivel de confianza de 95% ($p<0.05$), por lo tanto mayor días de estancia en esta unidad. Por lo que el diagnóstico oportuno es vital en esta enfermedad para evitar la necesidad de este tipo de cuidados y el deterioro hemodinámico tan severo que precise de este tipo de tratamiento. Además se obtuvo dependencia con confiabilidad del 90% ($p<0.10$) con el nivel de albúmina, con disminución de esta según los días y alteración en el tiempo de protrombina (TP), por lo que se pueden considerar de mayor importancia estos parámetros para el diagnóstico diferencial.

Así mismo, se observa una disminución gradual de las plaquetas de mayor importancia posterior al tercer día de evolución, lo que debe pautar un cambio en el tratamiento y considerar vía parenteral por el riesgo de sangrado digestivo y se debe tener en cuenta que a niveles menores de 20mil/uL el riesgo de sangrado inminente debe tratarse por medio de transfusión plaquetaria.

En cuestión del sodio, la mayoría de los pacientes presentan hiponatremia de moderada a severa, sin embargo, el comportamiento es poco predecible por lo que se debe de individualizar el manejo según los niveles que se cuentan al ingreso del paciente. No se encontró relación significativa entre el nivel de sodio y los pacientes que tuvieron secuelas neurológicas con los datos que se tienen hasta el momento.

La disminución de los niveles de albúmina a pesar de que son mínimos con el paso del tiempo, se asoció más a infección por *Rickettsia spp*. que a *Ehrlichia spp*., pero debemos recordar que el 42% de los casos analizados tuvieron infección concomitante, por lo que no se descarta la infección por *Ehrlichia* hasta tener resultado de PCR.

Dentro de las limitaciones del trabajo, fue la poca cantidad de casos estudiados a lo largo del año de estudio, por lo que se debe continuar con esta investigación para tener datos más concretos y fidedignos sobre la prevalencia de *Ehrlichia spp*. así como el estudio de comportamiento clínico y laboratorial de esta enfermedad en nuestra población pediátrica y el comportamiento de la infección conjunta de *Rickettsia spp*. y *Ehrlichia spp*.

VII. Conclusiones

Se tuvo la búsqueda intencionada de infección por otros patógenos asociados a garrapatas: *Rickettsia spp, Ehrlichia spp*. y *Anaplasma spp*. Donde se encontró la presencia de Rickettsiosis ya conocida, así como de Ehrlichiosis humana, enfermedad que hasta el inicio de esta enfermedad no se había registrado en la población pediátrica del estado de Chihuahua, tanto por sí sola como en infección concomitante con Rickettsiosis. Hasta el momento no se encontró la presencia de infección por Anaplasma en los pacientes estudiados.

La incidencia de estas enfermedades es alta en nuestra población pediátrica en la ciudad de Chihuahua y se está extendiendo a otras localidades que no se conocía su prevalencia, y al ser el diagnóstico e inicio de tratamiento oportuno el principal factor que influye en el pronóstico de la enfermedad se debe dar importancia de las enfermedades transmitidas por garrapatas, desde el primer nivel de atención hasta tercer nivel, para que todo el sector salud sepa identificar datos de alarma y características de estas enfermedades y no se minimicen los síntomas tan poco específicos los primeros días del tratamiento.

Se sugiere incluir este tema en la currícula obligatoria de los estudiantes de medicina sobre todo en los estados de la república donde es endémica la infección para favorecer a esto mismo. El sector salud debe continuar con las campañas de prevención y promoción de la salud, para que la población en general de igual manera conozca las medidas preventivas y datos de alarma, tanto padres de familias, maestros y cuidadores de los niños, se mantenga una mejor higiene y limpieza en los domicilios y una mayor vigilancia de los animales que se tienen como mascotas o que habitan cerca de las casas.

El inicio de tratamiento oportuno con doxiciclina evita la progresión de la enfermedad y disminuye las complicaciones posteriores, por lo que se debe indicar de forma temprana, y dejar de lado el tabú de su uso en pacientes pediátricos ante estas situaciones donde es el manejo de elección; se ha visto en múltiples estudios, y en la experiencia que se tiene en el HIECH, evaluando el

riesgo beneficio, es prioritario su uso y no ha habido repercusión en el crecimiento de los pacientes a largo plazo con el esquema indicado. Así mismo, se debe valorar el uso de otros tratamientos como tigeciclina o quinolonas, ya que en México es difícil el acceso a doxiciclina intravenosa, y valorar el riesgo beneficio y costo beneficio de estos esquemas diferentes en el manejo de estas enfermedades.

Esta investigación se continuará para ampliar el número de casos a estudiar, y aumentar la confiabilidad de los resultados y evaluar las variables que hasta el momento no se obtuvieron significativas, y considerando más estudios paraclínicos y parámetros fisiológicos importantes en estas enfermedades.

VIII. Recomendaciones

Manejar a los pacientes con enfermedad febril exantemática según los protocolos establecidos, sin diferencia en el tratamiento por ser *Rickettsia, Ehrlichia* o *Anaplasma*.

Se recomienda al Laboratorio Regional del Estado de Chihuahua, la búsqueda sistemática de otros patógenos transmitidos por garrapatas, ahora conociendo la existencia de esta enfermedad, para establecer la prevalencia y dar promoción y medidas preventivas para esta enfermedad, además de Rickettsiosis.

Continuar con las campañas de difusión y prevención para enfermedades transmitidas por garrapatas, tanto a nivel de profesionales de la salud como población en general, ya que el diagnóstico oportuno es fundamental para el inicio de tratamiento de forma temprana y lograr disminuir la morbi-mortalidad. Incluyendo a los maestros, cuidadores de guarderías y estancias infantiles y personal de salud en formación.

Incluir en el programa académico de las facultades y escuelas de medicina las enfermedades transmitidas por garrapatas, y hacer del tema algo obligatorio a revisar durante la formación del estudiante de medicina, para llegar con las bases al campo clínico y facilitar la prevención y diagnóstico oportuno, por lo tanto, brindar una terapéutica temprana y disminuir la morbimortalidad de los pacientes.

Considerar el estudio y utilización de otras opciones de tratamiento parenteral ya que no se cuenta con doxiciclina intravenosa en nuestro estado, y actualizar los protocolos de manejo para tener a la disponibilidad manejo para los pacientes según las condiciones clínicas en las que se encuentren.

IX. Referencias Bibliográficas

1. Biggs HM, Behravesh CB, 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, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States a practical guide for health care and public health professionals. MMWR Recomm Reports. 2016;65(2):1–44.
2. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de. Boletín Epidemiológico. Dir Gen Epidemiol. 2021;
3. Sánchez-Tadeo MT, Chávez-Luna JA. Rickettsiosis conceptos básicos Revista. Rev Médico-Científica la Secr Salud Jalisco [Internet]. 2018;2(1):111–22. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/fi%0Ahttp://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2017/sj172f.pdf
4. Weiss E. Biology of ehrlichiae. Eur J Epidemiol. 1991;7(3):253–8.
5. Jorge Zavala C, Alfredo Ruiz S, Jorge Zavala V. Las Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas: Respuesta inmune y sus proteínas inmunodominantes. Rev Med Chil. 2004;132(3):381–7.
6. CENAPRECE ECN de PP y C de enfermedades. Programa de Acción Específico Prevención y Control de las Rickettsiosis. 2018;54. Available from: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PrevencionControlRickettsiosis2013_2018.pdf
7. Luraschi-Monjagatta C. SL. Biology of Rickettsia rickettsii infection. Am J Respir Crit Care Med. 2011;1–10.
8. Dawson JE. Human ehrlichiosis in the United States. Curr Clin Top Infect Dis. 1996;16(9):164–71.
9. Juan C. García, Manuel J. Núñez AP y JAO. Anaplasmosis humana: comunicación de 2 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(1):68–9.
10. Narendra Rathi AK y VY. IAP Guidelines on Rickettsial Diseases in Children NARENDRA. Indian Pediatr. 2017;223.
11. SSA. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Fiebre Manchada por Rickettsia rickettsii en población pediátrica y adulta, en el primer y segundo nivel de atención. Guía Práctica Clínica [Internet]. 2013;(SS-595-13):1–42. Available from: www.cenetec.salud.gob.mX/interior/gpc.html

12. Ismail N, Bloch KC, McBride JW. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Lab Med. 2010;30(1):261–92.
13. States U, Weiss E. Zoonoses from dogs - UpToDate. Eur J Epidemiol [Internet]. 2021;7(3):253–8. Available from: https://www.uptodate.com/contents/zoonoses-from-dogs
14. Silva ÁB, Canseco SP, de la Torre M del PG, Silva AM, Mayoral MÁ, Mayoral LPC, et al. Infección humana asintomática por contacto con perros. un caso de ehrlichiosis humana. Gac Med Mex. 2014;150(2):171–4.
15. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana. NOM-004-SSA3-2012. EXPEDIENTE CLÍNICO. D Of la Fed [Internet]. 2012;1–23. Available from: http://www.cndh.org.mX/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR26.pdf
16. Ojeda-chi MM, Rodriguez-vivas RI, Esteve-gasent MD, Pérez AA, León D, Modarelli JJ, et al. Comparative Immunology , Microbiology and Infectious Diseases Ehrlichia canis in dogs of Mexico : Prevalence , incidence , co – infection and factors associated. Comp Immunol Microbiol Infect Dis [Internet]. 2019;67(January):101351. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101351
17. Escárcega-ávila AM, Mora-covarrubias A De, Quezada-casasola A, Jiménez-vega F. Ticks and Tick-borne Diseases Occupational risk for personnel working in veterinary clinics through exposure to vectors of rickettsial pathogens. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2018;(January):0–1. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.10.012
18. Alcántara-rodríguez VE, Sánchez-montes S, Contreras H, Colunga-salas P, Fierro-flores L, Avalos S, et al. Human Monocytic Ehrlichiosis ,. 2020;26(12).
19. García-rejon GABICJ, Mosqueda CMJ. Immuno-molecular prospecting for vector-borne diseases in central Mexico. 2020;1–8.
20. Vaughn MF, Delisle J, Johnson J, Daves G, Williams C, Reber J, et al. Seroepidemiologic study of human infections with spotted fever group rickettsiae in North Carolina. J Clin Microbiol. 2014;52(11):3960–6.
21. Dzul-rosado K, Rodr G, Ra QFB, Karina QFB, Zavala-castro J. lactante del sureste de MéXico. 2017;115(1):6–9.
22. Martínez-Medina MÁ, Rascón-Alcantar A. Complications and cause of death in Mexican children with rocky mountain spotted fever. Gac Med Mex.

2016;152(6):789–95.

23. Ben-Zvi I, Meltzer E, Feld O, Bank I. A case of murine typhus associated with large vessel infarct of the spleen. Am J Med Sci [Internet]. 2008;335(6):502–3. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181586633
24. Licona-Enriquez, Jesus David, Delgado-De La Mora, Jesus, Paddock, Christopher D., Ramirez-Rodriguez, Carlos Arturo, Del Carmen Candia-Plata, María, Hernández GÁ. Case report: Rocky mountain spotted fever and pregnancy: Four cases from Sonora, Mexico. Am J Trop Med Hyg. 2017;97(3):795–8.
25. Quintero Vélez JC, Aguirre-Acevedo DC, Rodas JD, Arboleda M, Troyo A, Vega Aguilar F, et al. Epidemiological characterization of incident cases of Rickettsia infection in rural areas of Urabá region, Colombia. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(10):1–16.
26. Delgado-De la Mora J, Licona-Enríquez JD, Leyva-Gastélum 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. Biomedica. 2018;38(1):69–76.
27. Medina-Sanchez A, Bouyer DH, Alcantara-Rodriguez V, Mafra C, Zavala-Castro J, Whitworth T, et al. Detection of a typhus group Rickettsia in Amblyomma ticks in the state of Nuevo Leon, MeXico. Ann N Y Acad Sci. 2005;1063:327–32.
28. Demma LJ, Holman RC, McQuiston JH, Krebs JW, Swerdlow DL. Epidemiology of human ehrlichiosis and anaplasmosis in the United States, 2001-2002. Am J Trop Med Hyg. 2005;73(2):400–9.
29. Ghafar MW, Amer SA. Prevalence and first molecular characterization of Anaplasma phagocytophilum, the agent of human granulocytic anaplasmosis, in Rhipicephalus sanguineus ticks attached to dogs from Egypt. J Adv Res [Internet]. 2012;3(2):189–94. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2011.08.002
30. Sosa-Gutierrez CG, Quintero Martinez MT, GaXiola Camacho SM, Cota Guajardo S, Esteve-Gassent MD, Gordillo-Pérez M-G. Frequency and Clinical Epidemiology of Canine Monocytic Ehrlichiosis in Dogs Infested with Ticks from Sinaloa, Mexico. J Vet Med. 2013;2013:1–3.
31. Gongora Biachi RA, Velazquez JZ, Castro Sansores CJ, Martinez PG. Primer caso de ehrlichiosis en Mexico. Enfermedades Infecc y Microbiol. 1999;19(3):139.
32. de Oliveira S V., Willemann MCA, Gazeta GS, Angerami RN, Gurgel-Gonçalves R.

Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil. Zoonoses Public Health. 2017;64(7):e44–50.

33. Mundial M. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Gac Med Mex. 2001;137(4):387–90.

34. Pacheco Arizpe, MI. Tesis de posgrado “Factores Asociados a morbilidad y letalidad por Rickettsiosis en niños y adolescentes del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del periodo 2014 a 2017”.

35. Ochoa Ramírez, CE. Tesis de posgrado “Factores Asociados a morbilidad y letalidad por Rickettsiosis en niños y adolescentes del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del periodo 2014 a 2020”.

HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
Solicitud de Autorización de proyectos de Investigación

No. Registro:_____
Recepción:_____
Dictamen:_____

Titulo del proyecto:
Concomitancia entre enfermedades transmitidas por garrapatas: Rickettsia spp.,

Ehrlichia spp. Y Anaplasma spp.

Investigador responsable/coordinador:

Nombre: Diana Alejandra Manzanera Ornelas Firma: _____

Profesión/Especialidad: Residente de Pediatría

Grado Académico: 3 Adscripción: HIECH Credencial: _____

Teléfono y extensión: 614 175 59 16

Investigadores Asociados Intramuros

Nombre y firma: Jesús Moisés Ramírez López
Profesión: Infectólogo Pediatra
Adscripción: HIECH
Participación Asesor

Nombre y firma:_____
Profesión: _____
Adscripción: _____
Participación: _____

Investigadores asociados Extramuros

Nombre y firma: Gerardo Pavel Espino Solís
Profesión: Doctor en ciencias, bioquímico
Adscripción: UACH
Participación: Asesor

Nombre y firma:_____
Profesión: _____
Adscripción: _____
Participación: _____

Nombre y firma:_____

Profesión: _____

Adscripción: _____

Participación: _____
_____
_____

Nombre y firma: _____

Profesión: _____

Adscripción: _____

Participación: _____
_____
_____

EN CASO DE INCLUIR FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS (TESIS):

Diana Alejandra Manzanera Ornelas	Especialista en Pediatría Médica	Jesús Moisés Ramírez Lopéz
Nombre y Firma	**Grado Académico al que aspira**	**Nombre y firma tutor.**
Nombre y Firma	**Grado Académico al que aspira**	**Nombre y firma tutor**
Nombre y Firma	**Grado Académico al que aspira**	**Nombre y firma tutor**
Nombre y Firma	**Grado Académico al que aspira**	**Nombre y firma tutor**

CRONOGRAMA

Fecha de inicio: 10/06/19 **(dd/mm/aa)** **Fecha de término:** 10/10/21 **(dd/mm/aa)**

AUTORIZACIÓN DE EL O LOS JEFES DE SERVICIO O DEPARTAMENTO

Nombre y Firma	**Nombre y Firma**	**Nombre y Firma**
JEFE DE SERVICIO 1	**JEFE DE SERVICIO 2**	**JEFE DE SERVICIO3**

RECURSOS MATERIALES INTERNOS.

Adquisición de equipo SI____NO_X__Adquisición de material de consumo SI____ NO_X___

En caso de positivo especificar en hoja anexa con estimación de costo.

Uso de animales de laboratorio SI_____NO___X___Especie_____

Numero_____periodicidad de aprovisionamiento_____

RECURSOS EXTERNOS

Institución Donante	1)_____	2) _____
Forma de apoyo		
Efectivo monto.	_____	_____
Equipo.	_____	_____
Material.	_____	_____
Medicamento.	_____	_____
Otros.	_____	_____

0000

Si se utilizan los recursos de este Instituto, anotar lo que es específico para el protocolo.

Exámenes de laboratorio y Gabinete.	**No. Por paciente.**	**No. Total.**
Biometría completa	1	14
Electrolitos séricos	1	14
Química sanguínea	1	14
Pruebas de función hepática	1	14
Proteína C reactiva	1	14
Citocinas proinflamatorias	1	14
Días de Hospitalización.	_____	_____
Consultas.	_____	_____

Material de Laboratorio._____

_____

_____

_____

_____

Indicar En el paréntesis las secciones que lo componen.

(x) Titulo.

(x) Firmas y nombres de los Investigadores.

(x) Resumen Estructurado.

(x) Antecedentes.

(x) Justificación.

(x) Objetivos.

(x) Hipótesis.

(x) Clasificación de la Investigación.

Material y método.
(x) Población
(x) Criterios de inclusión.
(x) Criterios de exclusión.
(x) Criterios de eliminación (en longitudinales)
(x) Ubicación del estudio.
(x) Tamaño de la muestra
(x) Variables del estudio.
(x) Hoja de recolección de información.
( ) Análisis estadístico e interpretación de los datos.
(x) Ética.
( ) En estudios prospectivos en seres humanos:

CARTA DE CONSENTIMIENTO.
(x) Cronograma.
( ) Factibilidad
(x) Presupuesto
(x) Referencias bibliográficas.
( ) Anexos

Se entregarán los documentos en el Departamento de Enseñanza e Investigación y a la dirección de correo electrónico: investigacion.hiech@hotmail.com

En caso de ser aceptado para sometimiento a los Comités, se notificará al investigador para que entregue 1 original al Comité de Investigación.

NOTA: Si es Investigación de medicamentos solicitar información a la Dirección del Hospital para los trámites necesarios.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Jefatura de Enseñanza
Oficio: HIECH-ES-030-2022
Chihuahua, Chih., a 01 de Febrero del 2022

Asunto: Registro de Tesis

A Quien Corresponda

Estimada Dra. Diana Alejandra Manzanera Ornelas
Se ha recibido su Tesis:

“Concomitancia entre Enfermedades Transmitidas por Garrapatas, rickettsia spp., ehrlichia spp. y anaplasma spp”

Registrada con el Número de CIRP014 por el comité de Investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

Atentamente

Dr. Héctor José Villanueva Clift
Jefe De Enseñanza e Investigación