



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y
CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN
Y POSGRADO



HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DE CHIHUAHUA

TÍTULO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

**CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA ENTRE ENFERMEDADES
TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS: *RICKETTSIA SPP.*, *EHRlichia
SPP.* Y *ANAPLASMA SPP.***

ELABORA:

Doctora Karla Fernanda Villalobos Varela

Médico residente de Tercer año

Especialidad de Pediatría Médica

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Asia Castro Pérez

Infectología Pediátrica

ASESORES:

Dr. Gerardo Pável Espino Solís

Profesor Investigador de la UACH

Doctor Martin Cisneros Castolo

Profesor Académico Asociado A. Facultad de Medicina y Ciencias
Biomédicas. Asesor metodológico.

Ciudad Chihuahua, marzo 2023

Agradecimientos

Al Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo localizado en la Universidad Autónoma de Chihuahua, como unidad especializada en proveer servicios de citometría de flujo, permitiendo el desarrollo científico e innovación en temas fundamentales de la biomedicina y la salud, con apoyo y los recursos financieros de los proyectos que se otorgan al Dr. Gerardo Pável Espino Solís por el consejo Nacional de Ciencia y tecnología.

A Dios, que nada es posible sin él.

A el amor, haciéndose presente siempre de alguna u otra forma.

A mis padres, a quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio; enseñándome a valorar todo lo que tengo. A mis hermanos que hacen de la vida más divertida, que aguantaron mi amargura en las post guardias, con los que siempre encuentro un amor incondicional.

A mis amigas, siempre esperando un tiempo para poder disfrutar de nuestra bonita amistad, por impulsarme a seguir en este camino.

A mis coRs, por ser mi familia estos 3 años, por ser un apoyo incondicional, por enseñarme, y guiarme en momentos de inseguridad, gracias a todos por nunca abandonar y siempre tener un abrazo y una sonrisa que dar.

Al personal de salud del hospital, que es un gran equipo, y una familia que topar en los pasillos, a los enfermeros por siempre alimentarme y ayudarme.

A mis adscritos por sus enseñanzas, disciplina y paciencia.

A mi asesora de tesis, por aceptar y confiar, por ayudarme en todo momento, con su enseñanza y su ejemplo.

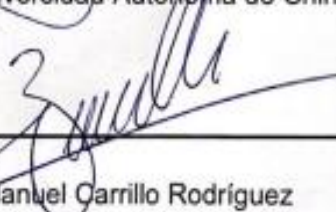
A los niños, que han sido mi motor desde que esto inició, gracias a sus fuerzas y ganas de seguir adelante, por su carita llena de amor, por sus ojitos llenos de luz, por sus sonrisas, por sus ocurrencias a pesar de la enfermedad y el dolor, gracias a ellos porque son el actor principal de todo esto.

**HOJA DE FIRMAS DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA TUTULACIÓN
DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA.**

Presentado por:
Dra. Karla Fernanda Villalobos Varela



Dr. Said Alejandro De La Cruz Rey
Secretario de Investigación y Postgrado de la Facultad de Medicina y Ciencias
Biomédicas, de la Universidad Autónoma de Chihuahua



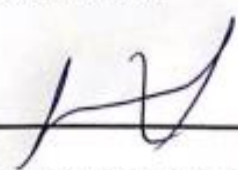
Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría Médica del Hospital Infantil de
Especialidades del Estado de Chihuahua



Dr. Héctor Villanueva Clift
Jefe de Educación e investigación del Hospital Infantil de Especialidades del Estado de
Chihuahua



Dra. Asia Castro Pérez
Directora de Tesis



M. en C. Dr. Martín Cisneros Castolo
Profesor Académico Asociado A. Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, de la
Universidad Autónoma de Chihuahua Asesor Metodológico.

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
2. Marco teórico.....	7
3. Marco Conceptual.....	28
4. Planteamiento del problema.....	33
5. Pregunta de investigación	35
6. Justificación.....	36
7. Hipótesis.....	39
8. Objetivos	39
9. Material y métodos.....	39
10. Definición operativa de las variables	42
11. Análisis estadístico	44
12. Recursos.....	44
13. Consideraciones éticas.....	46
14. Metodología operacional.....	47
15. Cronograma de actividades.....	50
16. Anexos.....	51
17. Resultados.....	55
18. Discusión	65
19. Conclusiones.....	68
20. Recomendaciones.....	70
21. Bibliografía	72

Resumen

La enfermedad transmitida por garrapatas, es una entidad emergente y actualmente reemergente; en las últimas décadas se ha visto aumento de su incidencia en la población general desde niños hasta adultos; por ello la importancia de la concientización, el diagnóstico y el control de las enfermedades por rickettsiosis transmitidas por garrapatas, en este estudio se abordan de manera más eficaz al considerar los componentes interrelacionados de la salud humana, animal y ambiental. Previamente solo estudiada la Rickettsiosis, ahora analizamos más enfermedades transmitidas por garrapatas, como Ehrlichiosis y Anaplasmosis, por medio de un estudio longitudinal, en la población pediátrica (de 1 año a 14 años) con manifestaciones clínicas compatibles con fiebre manchada de las montañas rocosas, confirmando el diagnóstico mediante amplificación de ADN, buscando *Rickettsia spp.*, *Ehrlichia spp.* Y *Anaplasma spp.*, se dio seguimiento al primer año de investigación, encontrando que, en el transcurso de 2 años, obtuvimos resultados positivos para coinfección en 17.2% de los pacientes, para Rickettsiosis de 68.9% y para Ehrlichiosis de 13.7%. Además de información relevante acerca de los distintos factores de riesgo asociados a mortalidad, como edad, días de evolución previos al ingreso, entre otros, ya que durante el último año hubo un aumento del número de defunciones, sin embargo, con un tamaño de muestra pequeña, por lo que se sugiere continuar con el estudio para ampliar la muestra y los resultados estadísticos y clínicos.

Palabras clave: *Rickettsia spp.*, *Ehrlichia spp.*, fiebre, coinfección, mortalidad.

Lugar de realización: Áreas de urgencias pediátricas, unidad de terapia intensiva pediátrica, y salas de 2do y 3er piso del hospital infantil de especialidades de Chihuahua (HIECH). Abordando a los pacientes pediátricos de 1 a 14 años de edad que incluyan los criterios de inclusión con manifestaciones clínicas de RMFS en compatibilidad con Rickettsiosis, Ehrlichiosis y/o Anaplasmosis, excluyendo a aquellos pacientes que no cumplen con los criterios, o que cuenten con criterios de exclusión o de eliminación. En el tiempo de septiembre 2020 - octubre 2022.

1. INTRODUCCIÓN.

En las últimas décadas, ha resurgido y aumentado el número de enfermedad transmitida por garrapatas, de manera severa y con desenlaces fatales tanto en niños previamente sanos como en adultos (2).

La concientización, el diagnóstico y el control de las enfermedades por rickettsiosis transmitidas por garrapatas se abordan de manera más eficaz al considerar los componentes interrelacionados de la salud humana, animal y ambiental (1).

En un estudio realizado en Europa (publicado en 2009), sobre la estimación del hábitat para garrapatas, mediante la creación de un modelo de cambio climático, se observó que grandes áreas podrían verse afectadas potencialmente por la introducción y establecimiento de *Rhiphicephalus spp.* y *H. marginatum* después de un aumento de la temperatura y una disminución de las precipitaciones. Situación sumamente preocupante en la Cd. de Chihuahua por los cambios climáticos que se presentan en los últimos años (40).

Cada enfermedad que es transmitida por garrapatas, tiende a compartir muchas características del cuadro clínico, sin embargo, en general tienen diferentes áreas geográficas en donde se presentan, así como etiología.

Se incluyen las siguientes enfermedades:

1) Fiebre manchada de las Montañas Rocosas, con etiología por *Rickettsia rickettsii*; 2) algunas otras fiebres manchadas provocadas por distintas rickettsiosis, como *Rickettsia parkeri* y *Rickettsia especie 364D*; 3) Ehrlichiosis o también nombrada Ehrlichiosis monocítica humana, causada por *Ehrlichia chaffeensis*; 4) Ehrlichiosis causadas por otras etiologías, como *Ehrlichia ewingii* y *Ehrlichia muris-like* (EML); 5) Anaplasmosis, nombrada como anaplasmosis granulocítica humana, por *Anaplasma phagocytophilum*, (1). Entre otras enfermedades como son el tifus endémico por *R. prowazekii*

y tifus murino por *R. rickettsii*, con transmisión por distintos artrópodos; los piojos y algunos tipos de garrapatas (3).

Durante los últimos años, la clasificación de la orden Rickettsiales y sus 2 familias consideradas las más grandes (*Rickettsiaceae* y *Anaplasmataceae*) se ha visto que han tenido cambios importantes, como su manifestación genética y fenotípica. La mayor parte suelen compartir huéspedes, la misma manera de transmisión y las características clínicas de la enfermedad en los humanos (4).

2. Marco teórico

2.1. Epidemiología

Los agentes causales de la enfermedad de rickettsiosis, ehrlichiosis y anaplasmosis, se ven implicados en el periodo de vida de animales utilizados como mascotas o salvajes y de las garrapatas principales (*Acari: Ixodidae*). En la mayor parte de los padecimientos se obtiene que la enfermedad se presenta en primavera-verano, cuando la temperatura es alta y el ambiente húmedo (5).

La epidemiología de cada enfermedad rickettsial transmitida por garrapatas refleja la distribución geográfica y las actividades estacionales de los vectores de garrapatas y los huéspedes vertebrados involucrados en la transmisión de estos patógenos, así como los comportamientos humanos que ponen a las personas en riesgo de exposición a las garrapatas, adherencia de las garrapatas e infección posterior. La rickettsiosis, la ehrlichiosis y la anaplasmosis son de notificación obligatoria a nivel nacional en los Estados Unidos (1).

Es de importancia mencionar que no en la totalidad de las garrapatas hubo una infección previa por dichos agentes infecciosos, es por ello que se presenta en diferentes áreas geográficas, y la relevancia de seguir con

sistemas de vigilancia epidemiológica, pues es una enfermedad reemergente en donde todo el sector salud debe conocer su cuadro clínico y la relevancia de un manejo oportuno (2).

o **Fiebre Manchada por *Rickettsiae***

Provocadas por *R. rickettsii*, *R. parkeri* y *R. species 364D*. Teniendo una presentación por año de 8.9 casos por cada millón de personas. Es más alto en edad avanzada (sesenta a setenta años), sin embargo, con un índice de mortalidad más elevado en pacientes con menos de die años. En inicios del siglo XXI, el sesenta y tres por ciento de los pacientes fueron reportados 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).

o ***Rickettsia rickettsii***

R. rickettsii es un cocobacilo inmóvil gran (-) de 0,3 a 0,7 μm por 0,8 a 2,0 μm . *R. rickettsii* puede ser visualizado en las tiniciones de Giemsa, pero en general no es fácil que se vea en tejido sin tiniciones especiales, como por ejemplo Machiavello y Gimenez y por medio de la utilización de técnicas de tinción de anticuerpos fluorescentes directos (7).

La garrapata *Rhipicephalus sanguineus* es reconocida como vector de *R. rickettsii* en México desde mil novecientos cuarenta. La garrapata es capaz transmitir la enfermedad en todas sus etapas activas. (6). Los animales callejeros, en especial los perros son capaces de infectar múltiples hogares de la misma colonia, con transmisión rápida. Entre la población de mayor riesgo son los niños de menos de diez años, debido a la interacción que tienen con los animales (1,7,5).

- o ***Rickettsia parkeri***

No se han reportado casos de este patógeno en la población pediátrica, solo el primer caso reportado en 2004. Es transmitido por la garrapata de la Costa del Golfo, *Amblyomma camulatum*, encontrada en áreas pastosas en meses de abril-octubre (1, 7).

- o ***Ehrlichiae***

La etiología de ehrlichiosis monocítica humana es *E. chaffeensis*, se describió en mil novecientos ochenta y siete (4). *E. ewingii* es reportada como patógeno en el siglo XX. Con una incidencia al año de 3.2 casos por millón de habitantes, con mayor riesgo a mayor edad, presentando un pico en mayores de 60 años. Con localización principalmente en Oklahoma, Missouri, Virginia, Georgia, y Texas y los estados fronterizos de México (8). De la misma manera con mayor mortalidad asociado a pacientes de menos de 10 años y de más de 60-70 años, e inmunosuprimidos (1).

- o ***E. ewingii***

Se transmite por *A. americanum*. Padecimiento notificado desde 2008, sin haberse presentado defunciones, hasta el momento por este agente causal(1).

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

Se transmite por la garrapata de patas negras, *Ixodes scapularis*. Habiendo poca información sobre la misma, no se conoce el mecanismo de infección y evolución del padecimiento (1).

- o ***Anaplasma phagocytophilum***

La etiología de anaplasmosis granulocítica humana en *Anaplasma phagocytophilum*. Con una incidencia aproximada de 6.3 casos por millón de

habitantes. Predominando personas de edad mayor (60 años), y comportándose las tasas de mortalidad de igual manera.

Es transmitida por *Ixodes scapularis* e *I. pacificus*. Siendo sus huéspedes principales a diferencia del perro; el ratón, ardillas, ratas y otros roedores. La mayoría de los casos son presentados en los meses de junio-octubre (1).

2.2. Datos epidemiológicos importantes al interrogatorio

Durante el interrogatorio, algo muy importante es realizar una adecuada historia clínica con preguntas dirigidas en base a nuestra sospecha diagnóstica específicamente; el contacto con ectoparásitos como garrapatas, contacto según la ocupación de los familiares del paciente, antecedente de algún viaje a lugares conocidos endémicos de la enfermedad, o padecimientos con cuadro clínico similar en familiares cercanos. Es importante recalcar, que aún en ausencia de estos factores, no se debe excluir la posibilidad del diagnóstico (10).

Por obvias razones, es de suma importancia tener el antecedente del contacto y la mordedura del ectoparásito, en las últimas 2 semanas de haber iniciado la sintomatología, sin embargo, solo se ve reportado en menos del sesenta por ciento de los casos de Rickettsiosis y alrededor de setenta por ciento en Ehrlichiosis. La falta del dato, ya sea por referencia de los padres o en la búsqueda de la mordedura en la exploración física, llevan a un atraso en el diagnóstico, abordaje y tratamiento oportuno de la enfermedad. En algunos de los casos la lesión por mordedura se encuentra en áreas oscuras, que no se observan fácilmente, y generalmente no provocan dolor. Y dependiendo la madurez de la garrapata, el tamaño de la lesión, es decir entre más inmaduras, es de menor tamaño, manifestándose como prurito, enrojecimiento, o lesiones que las refieren por otro tipo de insectos o ácaros. (6,10). Así mismo es importante, indagar sobre actividades recreativas,

características de las áreas recreativas, si hay pastizales altos, tipos de hojas, ríos, si hay contacto con perros callejeros, domésticos, actividades como escalar cerros, caza de animales, ganadería, guardabosques o actividades militares (1,6).

La RMFS en perros se presenta como alzas térmicas, disminución del apetito, cansancio, conjuntivitis, tremor, exantema maculopapular en orejas y piel expuesta, lesiones petequiales en mucosa. En caso de estas signos y síntomas es necesario acudir con el veterinario y dar datos de alarma a los dueños del animal por el riesgo de transmisión de la enfermedad (1,11).

3. Fisiopatología y cuadro clínico de las Rickettsiosis y RMSF

Durante las primeras fases de la enfermedad, el diagnóstico clínico es muy difícil, debido a que los síntomas son inespecíficos. (3) Además los niños que tienen mas contacto con perros infestados, juegan en sitios que albergan garrapatas y no se dan cuenta de su mordedura, porque es indolora, situación que retrasa el diagnóstico y la sospecha de dicha enfermedad (11).

Sobre la fisiopatología, *R. rickettsi* conocido por ser un agente dañino intracelular obligado, en donde las células endoteliales son el blanco, estos microorganismos invaden y proliferan, causando daño endotelial directo; este asociado a liberación de citocinas pro-inflamatorias y estrés por oxidación, situación que provoca una vasculitis de pequeños y medianos vasos, acompañados de extravasación de líquidos (39) y con ello la explicación al cuadro clínico, manifestaciones cutáneas y laboratoriales.

Ya que el diagnóstico inicial de FMRS es sindromático, es importante dar a conocer el cuadro clínico con el que se debes sospechar la presencia de dicha enfermedad, pues el retraso en la sospecha se relaciona con el poco conocimiento de la población y los médicos acerca de las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad (11).

La FMRS es una enfermedad sistémica febril, varía de una enfermedad leve a una evolución grave o fatal, que generalmente cursa con una erupción característica que aparece en el curso de los 6 días siguientes al inicio de la infección, y las principales manifestaciones clínicas incluyen fiebre ($>38.9^{\circ}\text{C}$), cefalea, mialgias, confusión mental, vómitos, artralgias y anorexia. En algunos casos se presenta dolor abdominal, diarrea y tos (3,11).

Debido a la vasculitis ya mencionada previamente, se presenta con un signo físico relevante, el cual es el exantema, se observa como lesiones petequiales en la piel, en casos muy leves siendo evanescente, en el resto se presenta típicamente en muñecas y tobillos, sin respetar palmas y plantas, para posteriormente diseminarse de forma centrípeta al resto del cuerpo. Es de inicio máculo-eritematoso, progresando en ocasiones a ser máculo-papular, con aspecto petequial y púrpurico. En los casos severos puede evolucionar a necrosis y gangrena en las partes distales de las extremidades (11). La escara de inoculación, se puede encontrar como una lesión costrosa-necrótica con halo eritematoso circundante que determina el sitio de ingreso de la enfermedad, encontrándose en muy pocos de los casos. (39)

Secundario a la extravasación provocada por la vasculitis, otros signos importantes que apoyan la sospecha diagnóstica son edema periorbitario, en dorso de pies y manos, dolor en pantorrilla, espalda y abdomen. En respuesta al aumento de la permeabilidad vascular e hipovolemia, se genera daño endotelial en distintos órganos, provocando edema pulmonar, edema cerebral, daño hepático y renal. Además de la presencia de hiponatremia en respuesta a una SIADH por la depleción de volumen (11,3). Generalmente estos cuadros severos comienzan al inicio de la segunda semana posterior a la infección llegando a provocar falla orgánica múltiple, por ello la importancia de hacer una sospecha diagnóstica temprana e iniciar un tratamiento oportuno.

En algunas ocasiones el dolor abdominal puede confundir con un cuadro de apendicitis, colecistitis o gastroenteritis, además de datos como inyección

conjuntival, pérdida de la audición, hepatoesplenomegalia. Con manifestaciones tardías como meningoencefalitis, afectando a sistema nervioso central (ocurre en un tercio de los pacientes) y se manifiesta por alteración del estado de conciencia, caracterizado por somnolencia, irritabilidad, crisis convulsivas y en casos graves, coma (5,3), entre otras manifestaciones tardías y severas son síndrome de distrés respiratorio agudo, necrosis cutánea, shock, arritmia y convulsiones (5).

La principal asociación a la mortalidad, es el retraso en la sospecha diagnóstica, por tanto, el inicio de tratamiento oportuno, por lo que es de suma importancia iniciar tratamiento empírico, desde el inicio de los síntomas para evitar situaciones con desenlaces fatales, se ha descrito que con un manejo oportuno se alcanza una mortalidad de 5-10%, en cambio, al llegar a los 8-9 días de la enfermedad puede llegar hasta el 40-50% de mortalidad (5,11).

Existen factores de riesgo para enfermedad fatal en los que se incluyen personas de más de cuarenta años y menos de diez años de edad, así como abuso de sustancias alcohólicas y deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (10).

En los exámenes de laboratorio se encuentra una biometría hemática con leucocitos en ocasiones con leucocitosis o leucopenia y cuando se presentan en incremento hay predominio de polimorfonucleares. En un gran porcentaje de hasta el 94% de los pacientes las plaquetas se encuentran disminuidas, además de otros datos como: sodio por niveles debajo de lo normal y aumento leve de enzimas hepáticas, según los días de evolución (1,11). Una elevación de deshidrogenasa láctica y creatincinasa, son auxiliares para determinar daño a órgano blanco (5). El líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha reportado en los estudios con pleocitosis con predominio de linfocitos, menor de 100 cel/ul; aumento leve de proteínas y glucosa sin alteraciones (5,11).

3.1. Ehrlichiosis: Ehrlichiosis humana monocítica

La ehrlichiosis monocítica humana está producida por *Ehrlichia chaffensis*, una especie de rickettsia sumamente relacionada con *E. canis* (el agente causal de la ehrlichiosis canina). Es un patógeno intracelular obligado caracterizado por la infección de los leucocitos, *E. Chaffensis* con predominio por los monocitos y macrófagos, y estos organismos se multiplican en nódulos linfáticos y médula ósea (3, 4).

Las especies de Ehrlichia y Anaplasma infectan monocitos o granulocitos, respectivamente, y ocasionalmente se observan mórulas en los frotis de sangre periférica mediante el uso de tinciones de rutina (3).

Debido a la fisiopatología a diferencia de la Rickettsiosis, es raro que exista daño vascular y endotelial, sin embargo, si existe respuesta inflamatoria sistémica, siendo la responsable del daño y las manifestaciones de la enfermedad. (4,12).

La sintomatología inicia aproximadamente nueve días después de la mordedura del ectoparásito (promedio cinco a catorce días) (13). Fiebre (96%), dolor de cabeza (73%), malestar general (77%), dolores musculares (68%) es el cuadro clínico más frecuente (8,12). El dolor abdominal, vómitos y diarrea es más frecuente en niños (1).

Una tercera parte de los enfermos pueden presentar exantema, en la mayoría de los casos son pacientes pediátricos, y corresponde a un exantema maculopapular o petequial y difuso, posterior a la primera semana del inicio de la enfermedad (12). El paciente cursa con escalofríos, cefalea, malestar general, mialgias, artralgias náuseas, vómitos, anorexia, pérdida aguda de peso y linfadenopatías retroauriculares y cervicales. También aparece, aunque con menor frecuencia, diarrea, dolor abdominal y alteraciones del estado mental (3).

Entre algunas manifestaciones severas similar a la FMRS, ocurre el distrés respiratorio agudo, shock por sepsis, daño renal, falla hepática, coagulopatía intravascular diseminada, hasta linfocitosis hemofagocítica (1,13). Sin embargo, a diferencia de la Rickettsiosis, se ha visto que la mortalidad es menor, alrededor del 3% (1).

Tanto en el humano como en el perro, se han reportado casos de coinfecciones ya que comparten el mismo vector, como en borreliosis, ehrlichiosis, rickettsiosis, anaplasmosis y babesiosis (14).

o Ehrlichiosis por *E. ewingii*

Es presentado de forma similar al cuadro clínico de rickettsiosis. Sin reportarse aún defunciones por este patógeno. Y las alteraciones en los exámenes de laboratorio frecuentemente con leucopenia, plaquetas por debajo de lo normal y mórulas granulocíticas en el frotis de sangre periférica.(1).

o Ehrlichiosis por *E. muris-like*

De igual manera la sintomatología es general, con los mismos datos clínicos, y es presentado en mayor parte en pacientes inmunosuprimidos. De igual manera no se reportan casos aún de defunciones con dicho patógeno. Y en el frotis sanguíneo no se ven reportadas mórulas en los pacientes infectados por *E. muris-like* (1).

3.2. Anaplasmosis: *Anaplasma phagocytophilum*

Es un patógeno intracelular obligado en los granulocitos; y puede multiplicarse por vacuolas llamadas mórulas. Dicha bacteria crea un daño tisular de manera generalizada, y altera la funcionalidad de los neutrófilos, creando una respuesta inflamatoria sistémica en el huésped(4). El cuadro clínico va de cinco a catorce días después de la mordedura del ectoparásito y los síntomas incluyen los mismos que la enfermedad por Rickettsiosis,

agregándose escalofríos (12). El exantema se presenta en pocas ocasiones aproximadamente 1 de cada 10 pacientes lo presentan; de igual manera las presentaciones gastrointestinales y neurológicas son raras (1).

En el siguiente cuadro comparativo (Tabla 1) se expone 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 DE MORTALIDAD
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	3-12 días	Fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fotofobia, anorexia	Exantema maculopapular 2-4 días posterior a inicio de fiebre, progresa a petequiral 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 speicie 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,	
Anaplasmosis humana		Fiebre, cefalea, malestar general	Exantema en <10%	Trombocitopenia, leucopenia, anemia, aumento transaminasas, bandas de neutrófilos	<1%

Tabla 1. Cuadro en donde se compara las manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio alterados.

3.3. Respuesta inmune del huésped

Durante las infecciones bacterianas se ha estudiado que la expresión de CD64 aumenta en los neutrófilos, así como recientemente se ha descubierto un aumento en la expresión de CD169 en los monocitos durante las infecciones virales (41).

Tras la infección bacteriana, la activación del sistema inmunitario libera citocinas proinflamatorias, incluido el IFN- γ , que induce altamente la expresión de CD64 en los neutrófilos, así como la expresión de CD169 se ha visto asociada con la expresión de IFN- α . Por lo que la detección combinada de CD64 y CD169, en la superficie de los neutrófilos y monocitos, respectivamente, podría ser una medida específica para la distinción entre las diferentes causas de infecciones (41).

En la inmunidad celular de los casos con rickettsiosis, se puede encontrar modificación en las células mononucleares periféricas, observando una disminución en las células T, con predominio CD4⁺, y CD45⁺. Relacionándose esta explicación con la adhesión celular al endotelio vascular, para posteriormente seguir por su internalización a los sitios de inflamación (5).

Se ha estudiado que el sistema inmune humoral se ve muy alterado durante la enfermedad, el IFN- γ , la interleucina-10 (IL-10), la interleucina-6 (IL-6) y el TNF α , durante la fase aguda, y aumentan a comparación de los pacientes sanos. Después de 2 semanas del proceso infeccioso los niveles de IFN- γ disminuyen con rapidez, mientras que la IL-6, IL-10 y TNF α disminuyen paulatinamente, hasta que llegan al valor normal durante la convalecencia, (5). El IFN γ se encuentra en infecciones bacterianas, y no únicamente el CD4⁺, células Th, linfocitos citotóxicos CD8⁺, y NK, pero ahora hay evidencia de que otras células como los interferones, tienen un papel importante en la

respuesta inmune del huésped (41). El principal factor protector contra las rickettsias es otorgado por los linfocitos T CD8, participando en la activación de linfocitos citotóxicos (CTL) (5).

4. Diagnóstico diferencial en fiebre y exantema

Usualmente, la enfermedad transmitida por garrapatas, en en las fases iniciales, suelen tener cuadros clínicos indistinguibles principalmente de algunas enfermedades virales exantemáticas, sobre todo en los pacientes de pediatría (3).

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

INFECCIÓN CAUSADA POR BACTERIA	INFECCIÓN CAUSADA POR VIRUS	OTRO TIPO DE ENFERMEDADES
Meningitis por meningococo	Varicela	Exantema medicamentoso
Sífilis en etapa secundaria	Quinta enfermedad	Trombocitopenia primaria inmune
Infección por gonococo diseminada	Pie mano boca	Síndrome de choque tóxico
Infección cardíaca	Sarampión	Eritema multiforme
Síndrome de piel escaldada	Mononucleosis	Síndrome de Stevens-Johnson
Enfermedad de Lyme	Rubéola	Enfermedad de Kawasaki
Leptospirosis	Infección por VIH (aguda)	
Tifus murino/enemico	Sexta enfermedad	
Fiebre tifoidea o paratifoidea	Dengue/Zika/Chikungunya	

Ya que existe gran cantidad de enfermedades con presencia de exantema y fiebre, y es muy difícil el diagnóstico clínico inicial, se sugiere que al contar con alta sospecha o riesgo de que el paciente pueda estar cursando con rickettsiosis, por ser la de más alta mortalidad, en ausencia de tratamiento, se debe iniciar el tratamiento empírico al momento de la sospecha, para lograr prevenir la progresión de la misma (1).

5. Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico serológico de las Rickettsiosis es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), que es realizada para confirmar infección actual (43). Por otra parte, una técnica que puede ser utilizada en los primeros días de la enfermedad es la Reacción en Cadena de Polimerasa, para la detección de ácidos nucleicos de la bacteria, de esta manera ambas técnicas se complementan para establecer un algoritmo diagnóstico oportuno (43).

Sin embargo, debido a que no hay exámenes confirmatorios rápidos para el diagnóstico de la enfermedad, es necesario dar inicio al tratamiento desde el inicio de los síntomas y la sospecha clínica (1).

5.1. Estudios serológicos

La IFI es utilizada en casos de pacientes con un estado de presentación agudo y convaleciente. Consiste en antígenos específicos puestos en contacto con el suero del paciente y por medio de fluoresceína se puede observar la unión a la inmunoglobulina G (IgG) del paciente (1,10,11). Sin embargo, la prueba de IFI puede resultar negativa si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico específico en sus primeros días de evolución (11), además es nula la sensibilidad en los primeros siete días, debido a que se requiere de inmunoglobulina G, misma que no se produce en la etapa temprana de la enfermedad (1). Después de los siete días del cuadro clínico, aumenta la sensibilidad por IFI, alcanzando sensibilidad del setenta por ciento y especificidad del cien por ciento (11). El hecho de que persistan los anticuerpos va a depender de factores asociados al huésped y al agente causal, sin embargo, pueden ser persistentes durante años (1).

5.2. Detección de ácidos nucleicos

La amplificación de ADN específico de especie por reacción en cadena de polimerasa (PCR) convencional o en tiempo real es ampliamente utilizado para hacer el diagnóstico de este tipo de enfermedad y además arroja el agente infeccioso específico (5,11,12). Sin embargo, al igual que en el estudio por IFI, un tratamiento específico en los primeros días del cuadro clínico va a disminuir la sensibilidad de la reacción en cadena de polimerasa, ya que hay disminución de la proliferación bacteriana, por lo que se recomienda tomar las muestras lo más rápido posible al ingresar el paciente a hospital y así disminuir el riesgo de tener resultados falsos-negativos (1).

5.3. Inmunotinción de tejido o biopsia

Este estudio puede ser realizado a través de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, de manera que se colocan antígenos a la biopsia del paciente. También, es posible realizar inmunohistoquímica de la lesión en los pacientes que presentan exantema o escaras, con sensibilidad del setenta por ciento y especificidad del cien por ciento (1,11).

5.4. Frotis de sangre periférica

En los primeros 7 días de presentado el cuadro clínico se puede realizar el examen microscópico de la sangre periférica con tinción de Wright-Giemsa, en donde como la bibliografía lo describe se obtienen formas de mórulas en enfermedad como Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Sin embargo, on menor sensibilidad y operador dependiente (4,11).

5.5. Cultivos

Es la referencia estándar del diagnóstico microbiológico; aunque los agentes causales de esta enfermedad son patógenos intracelulares obligados, por lo que es necesario tomar muestras y utilizar cultivos celulares que nos disponibles fácilmente (4).

6. Tratamiento

El tratamiento de elección para la enfermedad transmitida por garrapata son las tetraciclinas, de las cuales la más utilizada es la doxiciclina, en todos los grupos de edad, incluso los pacientes menores de ocho años (8,11)

El tratamiento debe iniciarse basado en datos clínicos y consideraciones epidemiológicas, ya que se ha visto que el retraso del manejo oportuno, posterior a los 5 días de iniciada la sintomatología la mortalidad puede aumentar hasta 3 veces (3). Se refiere a la doxiciclina de primera línea, sin ver afectado el esmalte dental por periodos cortos de 6 a 10 días (3). La dosis utilizada depende de la estabilidad del paciente, si el niño se encuentra estable la dosis recomendada es con un peso menor 45kg de 4.4mg/kg/día, dividido cada 12 horas, y en los niños con peso mayor de 45kg, la dosis recomendada es de 100 mg cada 12 horas (misma dosis que en adultos). La duración no esta bien establecida, pero en distintas bibliografías se recomienda extender 3 días posterior al cese de la fiebre, con un curso aproximado de 7 a 10 días (3,11). En cambio en los pacientes inestables, es prioridad una respuesta rápida, por lo que se recomienda tratamiento intravenoso, con una dosis de 4.4 mg/kg/dosis cada 12 horas, para <45kg y 200 mg cada 12 horas para adultos o >45kg, en ambos casos por un periodo de 72 horas, esto con la finalidad de alcanzar más rápido las vidas medias del antibiótico ya que la doxiciclina es dependiente de concentración (11) una vez cumplidos los 3 días, se indica la dosis inicialmente mencionada.

Otra alternativa al tratamiento para pacientes alérgicos a doxiciclina, o cuando no esté disponible el de primera línea es el cloranfenicol, oral o intravenoso, a una dosis de 50 a 100 mg/kg/día, los expertos lo recomiendan dividido en tres dosis por día (3), debe limitarse a casos severos, con una dosis máxima diaria en niños de 3g/día, cuidando estrictamente los efectos secundarios que este provoca, como daño hematológico, por lo que se debe de dar seguimiento a la serie hematológica durante su uso(11,1). Además, el centro de control de enfermedades ha reportado información en donde se

observa aumento de la letalidad con el uso de este medicamento como tratamiento de elección (1).

Para la enfermedad de anaplasmosis se sugiere dar tratamiento más prolongado, que este cumpla al menos diez días, ya que existe la posibilidad de coinfección con *B. burgdorferi* (1).

Generalmente el estado febril una vez instalado el tratamiento tiende a desaparecer en el primer o segundo día, de importancia ya que al iniciar un tratamiento sin un diagnóstico definitivo por el tiempo de resultado del examen confirmatorio, se debe hacer la sospecha de otra enfermedad o coinfección en caso de no tener la respuesta adecuada (11).

El factor social, el apoyo familiar y /o las características socioeconómicas, son un punto importante a valorar a la hora de decidir el tratamiento a los pacientes, esto con el fin de asegurar un apego al tratamiento, y poder vigilar las complicaciones (1). En varios estudios se evalúa el uso de doxiciclina, y se concluye que la doxiciclina en periodos cortos de tratamiento no provoca hipoplasia de cartílago de crecimiento ni daño al esmalte dental, considerándose un tratamiento seguro para esta enfermedad (1,10).

Para el grupo tifo, es eficaz la Azitromicina vía oral, 5 mg/kg/día, durante cinco o siete días, en combinación con claritromicina vía oral 10mg/kg/día. Para *Ehrlichia chaffeensis* y *Anaplasma phagocytophilum* se ha demostrado que la rifaximina muestra actividad in vitro contra dichos patógenos, y es utilizada en embarazadas con buenos resultados a una dosis de 300 mg 2 veces por día o en niños 10mg por kilo (1).

Se ha demostrado que las Rickettsias son resistentes a medicamentos usados frecuentemente como cefalosporinas, aminoglucósidos y penicilinas (11).

7. Factores pronósticos de mortalidad en Rickettsiosis

Poco se sabe de los factores pronósticos de pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas, excepto por dos aspectos: 1) la relación inversa entre la administración temprana de doxiciclina (primeros 5 días de iniciar los síntomas) y 2) la posibilidad de desenlaces mortales, cuya relación puede confundirse por la participación de factores como: variedad de las cepas infectantes, condiciones climáticas, capacidad inmunológica del paciente, entre otros. Incluso la deficiencia de glucosa-fosfato deshidrogenasa se asocia con un pronóstico adverso. (45)

En cuanto al aspecto número uno; un factor determinante para que el pronóstico sea favorable es evitar el retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana. Ya que la letalidad de la enfermedad, continúa siendo inaceptablemente alta sin que sea por la efectividad de la doxiciclina, sino por el prolongado tiempo antes de recibir el tratamiento; a este respecto, se recomienda que la doxiciclina sea aplicada antes de que se manifiesten los signos y síntomas de la sepsis severa y, consecuentemente, el choque séptico, ya que en los primeros cinco días de iniciada la sintomatología ocurre una letalidad de 3 a 5%, lo que contrasta con informes que mencionan una mortalidad de 35 a 62%. (46)

Respecto al número 2, existen diversos factores que se ven relacionados con el aumento de la mortalidad, uno de ellos es la capacidad inmunológica del paciente; en donde se ha estudiado que la gravedad de la enfermedad se correlacionó con que si las rickettsias pueden sobrevivir y proliferar en células similares a macrófagos (47). Aunque el mecanismo de defensa del hospedero no es del todo conocido, algunos estudios han señalado que la respuesta inmune celular tiene un papel importante en la infección humana. Se considera que la modificación en las células mononucleares periféricas, con una reducción en las células T circulantes, en particular CD4 y CD45 pueden estar relacionadas con la adhesión celular al endotelio vascular, seguido por su internalización a los sitios de inflamación. Se han estudiado

factores cruciales para la eliminación de Rickettsias; uno de ellas son las líneas del endotelio que pueden procesar y presentar los antígenos rickettsiales a los linfocitos T CD8 y activarlos, esta activación es determinada por la secreción de IFN gamma, activando las células endoteliales para destruir a organismos intracelulares. (5) Durante el estudio de la capacidad inmunológica se estudia la activación de mieloides; La activación de las células mieloides es una respuesta temprana a la infección, las células mieloides del sistema inmunitario innato responden de manera diferente cuando se enfrentan a bacterias o virus, siendo de la expresión de la siguiente manera (49):

- CD64: Las infecciones bacterianas conducen a liberación de IFN tipo II (IFN γ), que induce la expresión de CD64 en neutrófilos.
- CD169: Las infecciones virales conducen a la liberación de IFN tipo I (IFN α,β), que induce fuertemente la expresión de CD169 en monocitos.
- HLA-DR: su expresión en los monocitos es inducida inmediatamente después de la infección, disminuye lentamente con agotamiento.

Además, existe el llamado “enigma de la infección” en donde se estudia a organismos expuestos e infectados por una enorme diversidad de microorganismos, y se observa que cada interacción es única, quedando claramente ilustrado por el nivel extraordinariamente alto de variabilidad clínica interindividual en las infecciones humanas, incluso para un patógeno dado, que va desde la ausencia de manifestaciones clínicas hasta la muerte(48).

8. Prevención de enfermedades transmitidas por garrapatas

En los últimos años la recurrencia de las formas graves de esta enfermedad y el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica, ha propiciado un aumento en la notificación de los casos en algunas regiones del país, sin embargo, aún se carece de un sistema de vigilancia en especial para estos casos, por lo que su ocurrencia puede ser mayor que la registrada en los sistemas de vigilancia epidemiológica (6, 11). Se desconoce la prevalencia de estas enfermedades en los reservorios y vectores, a pesar de esto se han evaluado actividades regionales de prevención y control de la garrapata café en el ambiente y su reservorio natural (los perros), estas focalizadas en áreas de riesgo con impacto sobre la densidad vectorial, sin embargo los recursos son limitados en cuanto a las necesidades actuales de México (6).

Además existen condiciones ambientales que favorecen la transmisibilidad de la enfermedad, como lo son el rezago social, el calentamiento global, la deforestación, aumento de huéspedes (perros) que están en contacto directo con los humanos principalmente los niños (11), siendo todas estas situaciones directa o indirectamente, prevenibles por el humano. Entonces, debido a que no existe vacuna para este tipo de enfermedades, la manera más práctica, de prevenir es evitando la mordedura de la garrapata, revisando y retirando estos vectores de los perros o bien de la vestimenta o cabello de los usuarios (11). Se recomienda revisar de manera regular a las mascotas, o animales con los que se conviva como principal estrategia (13). Se promueve garantizar la atención médica oportuna en apego a los lineamientos establecidos por el Sistema Nacional de Salud en la Guía de práctica clínica, en primer y segundo nivel de atención (11, 6), así como fomentar la notificación oportuna de los casos atendidos en las mismas unidades para que epidemiológicamente se hagan las actividades de control respectivas. Una recomendación muy importante es promover la implementación y validación de técnicas diagnósticas para identificación de rickettsias y otros patógenos en pacientes reservorios y vectores, en los

laboratorios Estatales de salud Pública (6), ya que no existe la validación por medio de laboratorio estatal para realizar técnicas diagnósticas de otros patógenos. Además se debe disponer de recursos necesarios para llevar a cabo los operativos de prevención y control de ectoparásitos en áreas identificadas.

De relevancia informar, que una vez adherida la garrapata al humano, existe un tiempo antes de que se realice la mordedura y transmitan la enfermedad. Situación que alude la importancia de hacer revisiones constantes, ya sea en la nuca, en pliegues, en áreas de calcetín y cinturón, y con esto se puede lograr una disminución del riesgo de mordedura y por tanto la transmisión de las enfermedades que provocan, y la mejor forma de retirarlas es con una pinza delgada para sostener y jalar gentilmente con una presión fija (11). En *Rickettsia rickettsii* se ha encontrado un promedio de dos a veinte horas previamente a lograr la infección; mientras que *A. phagocytophilum* se ha encontrado un promedio de 24-48 horas (1).

Los repelentes utilizados en temporadas altas de incidencia de la enfermedad, es posible que ayuden a reducir el riesgo de la mordedura por garrapata, el N.N-dietil-m-toluamida (DEET) repele de forma efectiva y se puede utilizar directamente en la piel (11). Estos productos se considera que arrojan una protección óptima a una concentración de 20-30%, sin necesidad de mayor porcentaje (1).

Es recomendable, además, usar con regularidad el control de ectoparásitos y desparasitantes en animales y mascotas, (como uso de shampoos, acaricidas, medicamentos, etc..) (1,13).

Se contraindica el uso de esmalte, gasolina, petróleo, cerillos para tratar de remover los ectoparásitos. Cuando se localice el mismo se sugiere usar medidas de protección por el riesgo de microorganismos en los fluidos del ectoparásito, y el lavado con jabón y agua, o algún desinfectante posterior al retiro del mismo (1,10).

9. Enfermedad transmitida por garrapata en Chihuahua y en nuestro País

En México como en otros países la incidencia de la enfermedad ha ido en aumento, sin embargo la ocurrencia de la rickettsiosis puede ser aún mayor de la registrada en los sistemas de vigilancia epidemiológica, esto puede ser por el desconocimiento clínico del padecimiento y el consecuente subregistro. Sin embargo en áreas diversas del país se han reportado tasas anuales de incidencia entre 4.0 y 12.6 x 100000 habitantes, esto asociado a una letalidad entre el 7% y 13.7% en estados como Sonora, Coahuila y Yucatán, así como la presencia de brotes en Baja California (11).

En 2009, la Secretaría de Salud, debido a la enfermedad endémica que se presenta, observa la necesidad de disponer de acciones específicas para el control y la prevención de dicha enfermedad, ya que existe un incremento de casos y defunciones en el norte del país (6).

Particularmente México es un territorio en el que se favorece la transmisión de las enfermedades transmitidas por garrapatas debido a la diversidad de condiciones geográficas, demográficas y socioeconómicas. Por lo tanto es de suma importancia llevar a cabo la vigilancia epidemiológica y la confirmación por resultados de laboratorio (43).

Es evidente el predominio de la enfermedad en el norte del país, en México por medio del Boletín epidemiológico hasta el año 2022, se obtiene que durante el año 2020 se reportaron 99 casos para FMMR y 59 casos para otro tipo de Rickettsiosis (no especificada), en el año 2021, se reportaron 189 casos para FMMR y 61 para otro tipo no especificado, y en el año 2022, se reportaron hasta la semana 52, 366 casos para FMMR, y 132 para casos sin clasificación (2). De la misma manera, específicamente en el estado de Chihuahua, aqueja a nuestra población hasta la semana 52, un total de 107 casos reportados para FMMR y 12 casos par Rickettsiosis sin clasificación

de especie (2), situación que representa el 29.23% de los casos en México durante el 2022.

Durante enero del 2022, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) con los nuevos lineamientos para la vigilancia por laboratorio de las Rickettsiosis, refiere que para realizar las acciones de vigilancia epidemiológica de las Rickettsiosis se deben considerar las definiciones operacionales establecidas en el Manual de procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades transmitidas por Vector (27).

3. Marco conceptual

3.1. Rickettsiosis

Se conoce como Rickettsiosis a un grupo de enfermedades causadas por bacterias del género *Rickettsia* y *Orientia*, las cuales presentan entre sí, similitudes desde el punto de vista clínico, y son transmitidas a través de vectores artrópodos hematófagos. (43)

Para realizar las acciones de vigilancia epidemiológica de las Rickettsiosis se deben considerar las definiciones operacionales (43), establecidas en el Manual de procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector (DGAE. México: secretaria de Salud; 2016). Define como:

Caso probable de Rickettsiosis: Toda persona que presente fiebre y dos o más de los siguientes signos o síntomas; cefalea, mialgias, exantema, náusea, hiperemia faríngea, vómito, dolor abdominal, diarrea, alteraciones neurológicas, signos meníngeos, alteraciones del citoquímico del LCR, púrpura, hemorragias a cualquier nivel, alteraciones hepáticas o hematológicas, hiponatremia, leucocitosis, leucopenia, elevación de DHL o

choque y que se identifique alguno de los siguientes factores epidemiológicos (43):

-Presencia de vectores en áreas de residencia o visitadas en las dos semanas previas al inicio del cuadro.

-Antecedentes de visita o residencia en áreas con transmisión de Rickettsiosis

en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico.

-Existencia de casos confirmados en la localidad.

Antecedente de mordedura de garrapata o contacto con perros en las dos semanas previas al inicio del cuadro.

Caso confirmado de Rickettsiosis: Todo caso probable en aquella persona que sea confirmada la presencia de *Rickettsia spp.* por medio de exámenes de laboratorio reconocidos por el InDRE (43).

Caso descartado de Rickettsiosis: Todo caso probable en aquel que no se identifique la presencia de *Rickettsia spp.* por medio de exámenes de laboratorio reconocidas por el InDRE.

En menores de 5 años se puede considerar solo la fiebre y la identificación de alguna asociación epidemiológica (43).

3.2. Ehrlichiosis

Es una enfermedad producida principalmente por *E. chaffeensis*, una especie de rickettsia íntimamente relacionada con *E. canis* (agente causal de la ehrlichiosis canina). La ehrlichiosis granulocítica humana se debe a una especie de Ehrlichia aún innominada, sin embargo, relacionada con *E. phagocytophilia* y *E. equi* (3). El primer caso infeccioso por E. humana fue descrito en Japón a mediados del siglo XX (8). La enfermedad es provocada

por patógenos gram (-) intracelulares del género *Ehrlichia* (4). Su estacionalidad permanece en la mayoría de los casos durante primavera-verano, y los reservorios son animales como perros, venados y roedores, con una letalidad de hasta el cinco por ciento (14). Dentro de su fisiopatología se sabe que las ehrlichias se multiplican en el fagosoma, a diferencia de las rickettsias, las cuales se multiplican en el citoplasma (4). Es una patología de carácter sistémico, que provoca daño a distintos órganos y provocando síntomas como cefalea, dolores musculares, anorexia, letargia, picos febriles, entre otros (1).

3.3. Anaplasmosis

De la enfermedad transmitida por garrapata tipo Anaplasmosis existe si bien, poca bibliografía, se sabe que es una zoonosis emergente, provocada por *Anaplasma phagocytophilum*, también conocida como anaplasma humana, y se transmite por la garrapata del género *Ixodes* (1), y también aislado por la garrapata transmisora de Rickettsia (*Rh. sanguineus*) (9). Dicha bacteria es replicada en leucocitos y plaquetas (1).

Su presentación es de característica similar a la ehrlichiosis y se puede presentar en una fase aguda y una crónica. La aguda se caracteriza por vómitos, diarrea, debilidad, picos febriles, depresión, cojera, anorexia; y la crónica por hemorragias internas, secundarias a trombocitopenia severa, así como leucopenia grave. Esta bacteria cuenta con la diferencia que aparte de infectar perros puede infectar animales de la vida silvestre, caballos y humanos (9). El diagnóstico se recomienda por serología, ya que la reacción en cadena de polimerasa no es rentable durante los primeros 7 días (1).

3.4. Antecedentes

Se realizan estudios comparativos presentando casos distintos de Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Observándose en ellos la correlación clínico patológica. No existen grandes investigaciones de

reportes con coinfección, únicamente existen reportes de casos, sin embargo, al realizar estudios en las garrapatas, se obtiene información a través de los huéspedes principales como perros o roedores, de ahí que surge el interés de continuar con estas investigación ya que ellos son los huéspedes y los humanos los infectados.

La FMRR se conoce como enfermedad reemergente en el país y de amplia distribución en el continente de América, se sabe que, al no detectarse a tiempo, no diagnosticarse oportunamente e iniciar un tratamiento específico inmediato, es un padecimiento potencialmente letal y con complicaciones y secuelas graves (11).

En 2017, se realizó un reporte de caso, por el Dr. César Lugo-Caballero y colaboradores, en donde describen un caso clínico fulminante de FMMR, describiendo que dicha enfermedad no está limitada al área rural o selvática, y puede presentar cuadros clínicos graves, haciendo énfasis en el impacto de los índices de mortalidad de esta enfermedad (21).

En 2020, en la ciudad de México por Virginia E. Alcántara-Rodríguez y asociados, presentaron un caso de Ehrlichiosis en donde se hizo la sospecha posteriormente a que se transfundieron hemoderivados, haciendo relevancia de la importancia de realizar estudios sistemáticos en búsqueda de patógenos previo a las donaciones de sangre (18).

Se realiza en Yucatán, México en el año de 2019, un estudio observacional, transversal acerca de la prevalencia, así como su incidencia de *E. canis* en perros en el mismo estado, obteniendo un resultado de casi 80 perros positivos para *E. canis* y en ese estudio encontraron un perro con coinfección (*E. canis* y *R. Parkeri*) (16).

En 2012, Ghafar, Mohamed W. Amer, y colaboradores en Egipto, se realiza estudio observacional, transversal, para obtener la prevalencia e identidad molecular de *Anaplasma phagocytophilum* en ectoparásitos *Rhiphicefpahlus*

sanguineus adjuntas a perros, con una prevalencia general del 13.7%, aumentada en los adultos con 16.4% contra las ninfas 8.3%.

En un estudio de 349 pacientes, observacional, transversal que se realizó en Nuevo León México (2005), para hacer la detección de la prevalencia de Rickettsiosis en humanos y garrapatas de ese estado se obtuvo que 89 pacientes (25.5%), tuvieron la presencia de anticuerpos contra *R. prowazekii* y/o *R. typhi*, luego 36 casos (16%), tuvieron la presencia de anticuerpos contra *R. parkeri*. Y hubo la identificación de garrapatas de *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma imitator*, de ellas 50% tenían ADN para *Rickettsia* (55% para *R. prowazekii*)(27).

4. Planteamiento Del Problema

La enfermedad transmitida por garrapata tiene un alto impacto en la salud de México, son responsables de un gran número de enfermedades de importancia, tal como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la fiebre manchada del Mediterráneo y tifus, entre otras. Poseen ciclos epidemiológicos complicados y causan cuadros febriles agudos, los cuales a menudo son autolimitados, pero que pueden presentar una secuela a largo plazo o incluso ser fatales si no hay tratamiento. Siendo la FMRR la más letal de las infecciones rickettsiales, es de suma importancia dar a conocer y seguir investigando este tipo de enfermedades, ya que en las últimas décadas la incidencia se ha cuadruplicado de dos a ocho casos por millón de personas, y aunque en nuestro país, su magnitud puede estar subestimada. En diversas regiones del país, sobre todo en el noroeste y en estados de la frontera norte se han reportado tasas anuales de incidencia que oscilan entre los 4.0 y 12.6 x 100000 habitantes, asociadas además a una letalidad entre 7.0% y 13.7% (3,5,11). Sin embargo, cabe destacar que la estadística que se presenta está sujeta a la sospecha por el cuadro clínico y la posibilidad de realizar el estudio necesario para hacer el diagnóstico, por lo que se cree que la incidencia es mayor a la que se estima, existiendo defunciones sin tener un diagnóstico confirmatorio.

Durante la evidencia de la rickettsiosis, hemos tenido que a nivel público, únicamente se realiza la búsqueda de *Rickettsia*, sin estudiar y abordar otras posibles etiologías como lo es *Ehrlichia*, *Anaplasma*, entre otros. Esto dejando un sesgo en el sector salud, y creando confusiones al tener falsos negativos, cuando realmente si existía la presencia de enfermedad transmitida por garrapata, solamente que de una etiología diferente a *Rickettsia* y viendo a la vez un comportamiento muy similar a la rickettsiosis, con la duda o la certeza de retirar un tratamiento antibiótico por un resultado negativo y provocando el riesgo de complicaciones, o bien pérdida de confianza médico-paciente.

En el año 2022, el reporte epidemiológico hasta la semana 52, se reportaron 366 casos para FMMR y otros casos, sin especificación de especie 132 casos. En el estado de Chihuahua se han reportado hasta la misma semana 52 del 2022 119 casos, de los cuales fueron 107 para FMMR y 12 de otro tipo de rickettsiosis sin clasificación; siendo relevante respecto al seguimiento de esta tesis en comparativa al año 2021 el aumento de casos, siendo una disyuntiva ya que es posible que la situación sea similar al año previo y la diferencia es que este año gracias al trabajo en conjunto de epidemiología y sector salud se esté logrando una mayor identificación de casos.

En el HIECH, se han realizado varias investigaciones acerca de este tema, en primera instancia por la Doctora María Isabel Pacheco Arizpe de nombre “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 el seguimiento por el Doctor Cruz Esteban Ochoa Ramírez del periodo 2014 a 2020, en la cual se determinó la mortalidad de 30% en niños que fueron manejados con dos esquemas de antibiótico ($p=0.009$) y 100% mortalidad en aquellos pacientes que fueron tratados con monoterapia ($p=0.013$), similar a otros reportes en México, se observa una asociación entre la mortalidad y la falta de una terapia oportuna con un promedio de días de evolución de 6 ± 2.8 . La tercera realizada por la Dra. Diana Alejandra Manzanera Ornelas titulada “Concomitancia entre enfermedades transmitidas por garrapatas: *Rickettsia spp.*, *Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*” del periodo de septiembre de 2020 a noviembre del 2021, obteniendo una muestra de 14 pacientes, tesis en la cual se encontró con la presencia de enfermedad transmitida por garrapata, provocada por *Rickettsia*, así como de Ehrlichiosis humana, encontrando concomitancia en el 42% de los casos, enfermedad que hasta el inicio del estudio no había sido registrada en niños en el hospital infantil de especialidades de Chihuahua.

(44)

5. Pregunta de investigación

¿Existen diferencias clínico patológicas entre las enfermedades transmitidas por garrapatas que provocan Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis?

6. Justificación

Las enfermedades transmitidas por garrapatas son un problema de salud importante para los humanos, específicamente para la edad pediátrica, ya que son los que tienen más contacto con los animales domésticos o bien animales callejeros. Los casos reportados de enfermedades transmitidas por garrapatas se duplicaron entre 2004 y 2016. Más del 90% de los casi 60,000 casos de enfermedades transmitidas por vectores, notificados durante el 2017, estaban vinculados a las garrapatas. (36)

Fue a partir de 2009, en un estado de la frontera norte, que inició la notificación de casos en poblaciones de áreas con factores de riesgo para la transmisión Rickettsiosis, y años después suman ya 17 entidades, situación que determina elaborar, difundir y crear una Guía de práctica clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsi* (6).

En realidad, las enfermedades transmitidas por garrapatas, son un reto para el personal de salud, ya que existen múltiples enfermedades que presentan el mismo cuadro clínico al inicio de los síntomas, situación que lleva a la baja sospecha de la misma, el retraso en el tratamiento, y la disminución de casos en donde se toma el estudio confirmatorio de la enfermedad. Sin embargo, al encontrar la prevalencia de ectoparásitos en casi una tercera parte de los perros del norte de México, se efectuaron algunos estudios en los cuales es reportada una del 29.2% de *Ehrlichia cannis* (16) en el estado de Yucatán, así mismo una seroprevalencia del 54% de los expertos en animales y trabajadores de estéticas en Ciudad Juárez, Chihuahua, con positividad tanto para *R. rickettsii*, *E. cannis*, *A. phagocytophilum*; por lo que se determina que si en los huéspedes principales que son los animales se identifican estas bacterias, y existe seroprevalencia en los trabajadores que tienen contacto con los huéspedes, es muy posible que exista concomitancia de dichas bacterias en los cuadros clínicos.

En México no se conoce con precisión, pero reportes regionales de investigación han documentado que la letalidad oscila entre 10 y 30% en niños y entre 6 y 8% en población general (3). Pero dadas las manifestaciones clínicas de las enfermedades causadas por rickettsias, siendo la gran mayoría inespecíficas y, por lo mismo compartidas con otras enfermedades infecciosas, especialmente virales y bacterianas, han sido enmarcadas entre los diagnósticos diferenciales del síndrome febril agudo, tanto en áreas urbanas como tropicales. En la actualidad, se cuenta con métodos diagnósticos directos e indirectos, que son útiles en la identificación del agente infeccioso (39) y se sugiere realizarlos en cualquier paciente con sospecha de dichas enfermedades para con ello disminuir el porcentaje tanto de secuelas como mortalidad.

Estas investigaciones que se han venido realizando durante la última década han generado un cambio en nuestro hospital y pueden seguir generando diferentes beneficios; primero para los niños, al tener un diagnóstico definitivo, y así disminuir la perplejidad en las situaciones en donde en la anterioridad no era posible llegar a la etiología de la enfermedad, y ahora con la sospecha diagnóstica al ingreso es posible identificarla e iniciar un tratamiento oportuno, de esta manera disminuyendo el riesgo de secuelas y complicaciones severas. En segundo lugar, para el Hospital Infantil de Especialidades, es importante esta investigación para continuar generando protocolos de diagnóstico y tratamiento, para disminuir los sesgos, ser más asertivos, y mejorar también la confianza médico paciente. Será de interés además con evidencia científica por medio de citometría de flujo, analizar los cambios inmunológicos y a su vez observar la correlación clínica entre las diferentes enfermedades transmitidas por garrapatas. Aportando a la colectividad científica un nuevo punto de vista científico, así como distintos métodos para el análisis estadístico; se utilizarán diferentes modalidades como análisis bivariado y multivariado por modelo de regresión logística múltiple, para tener resultados más concretos y no al azar.

Será de utilidad, además, hacer énfasis en estas enfermedades ya que de las enfermedades emergentes o reemergentes, algunas han pasado inadvertidas como es el caso de la rickettsiosis, por lo que en lo personal me ayudará a ampliar mi conocimiento y compartir a las distintas áreas hospitalarias, residentes, adscritos y de ser posibles médicos de centros de salud, la magnitud y trascendencia que esta conlleva.

7. Hipótesis

Existen diferencias clinico-patológicas en la infección entre Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis.

8. Objetivos

8.1. Generales

Identificar si existen diferencias clínico-patológicas entre Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis.

8.2. Específicos

1. Establecer la prevalencia de coinfección por *Rickettsia* y *Ehrlichia* en los pacientes pediátricos.
2. Determinar si existe diferencia clínica en pacientes coinfectados por *Rickettsia* y *Ehrlichia* en los pacientes pediátricos.
3. Identificar por medio de citometría de flujo cambios inmunológicos del huésped, entre los distintos patógenos.
4. Continuar determinando los cambios laboratoriales del paciente en comparación de una enfermedad y la otra.

9. Materiales y métodos

Tipo de estudio: Observacional

Diseño del estudio: Longitudinal

Población a estudiarse: Población pediátrica que cumpla con cuadro clínico de enfermedad febril exantemática, compatible con infección por *Rickettsia* y/o *Ehrlichia*.

Lugar en donde se realizará: HIECH

Tiempo de estudio: septiembre 2020- octubre 2022

9.1. Criterios de selección

a) Criterios de Inclusión:

Población pediátrica que va de lactante menor hasta adolescentes , a los que se les brinde atención inicial en el HIECH.

Pacientes que cumplan con características clínicas compatibles con enfermedad febril exantemática transmitida por garrapatas y que además durante su ingreso se tome muestra para reacción de cadena de polimerasa para estudiar *Rickettsia spp.*, *Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*

b) Criterios de no inclusión:

Aquellos pacientes que cumplen con el cuadro clínico pero que no sean compatibles con enfermedad transmitida por garrapata.

Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

c) Criterios de eliminación:

Aquellos pacientes con cuadro clínico compatible pero que no se haya tomado la muestra necesaria para determinar el tipo de enfermedad.

Pacientes en los que resulte negativo el resultado en búsqueda de las 3 enfermedades mencionadas.

9.2. Tamaño de muestra

Debido a que se desconoce con exactitud la prevalencia de las diferentes enfermedades transmitidas por dichos ectoparásitos, aparte de la transmitida por *Rickettsia*, no es posible hacer la estimación de un tamaño de muestra aproximado por la poca investigación que existe en nuestro país y a nivel internacional, solo se han reportado casos aislados, por lo que la información se va a referir a la población total de casos en el estudio, debido a que no se recomienda reducir la población a un valor muestral.

Sin embargo, en perros si se hace la consideración de la prevalencia de *Ehrlichia canis*, existe un solo estudio en perros encontrando anticuerpos para las dos bacterias (*R. rickettsii* y *E. Canis*), con prevalencia del 34% para *Ehrlichia* y 2% con coinfección, obteniendo el tamaño de muestra de más de 20 pacientes, manteniendo un poder de 80% y nivel de confianza de 95%.

Durante el tiempo del estudio se contaron con 35 pacientes pediátricos con características clínicas compatibles para enfermedad febril exantemática tipo Rickettsiosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Excluyendo 3 de ellos por falta de muestra para confirmar la enfermedad (ya que fallecieron en las primeras horas), 3 pacientes más se excluyeron ya que fueron externos al hospital infantil, con imposibilidad de dar seguimiento y completar variables del protocolo, teniendo un total de 29 pacientes que cumplen con la presentación clínica y el diagnóstico confirmatorio. Aumentando un 107% la muestra del año 2021, con una muestra previa de 14 pacientes, esto con el fin de dar a conocer de una manera más amplia el comportamiento de dichas enfermedades y lograr una mayor confiabilidad de los datos aportados.

10. Operacionalización de variables

10.1. Variable Dependiente (Tabla 3)

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Tipo de infección transmitida por garrapata.	Reacción en cadena de polimerasa positiva para <i>Rickettsia spp</i> , <i>Ehrlichia spp</i> y/o <i>Anaplasma spp</i> .	Cualitativa	Nominal	1 = <i>Rickettsia</i> 2 = <i>Ehrlichia</i> 3 = <i>Anaplasma</i> 4 = Coinfección

10.2. Variable Independiente (Tabla 4)

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Presentación clínica.	Presencia de fiebre y dos o más de los siguientes signos o síntomas; cefalea, mialgias, exantema, náusea, hiperemia faríngea, vómito, dolor abdominal, diarrea.	Cualitativa	Nominal	1= Típica 0 = Atípica

10.3. Terceras Variables (Tabla 5)

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Años vividos en tiempo del paciente pediátrico	Cuantitativa	Número de años	Años
Días de permanencia de Unidad de terapia intensiva	Número d de días que el paciente perdura en la UTIP	De razón, cuantitativa	Número de días de estancia en terapia intensiva	Días
Días de permanencia en sala general	Número de días que el paciente perdura en sala general	De razón, Cuantitativa	Número de días de estancia en sala general	Días

Apoyo aminérgico	Uso de aminos, ya sea una o combinación de varias de ellas	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0 = No
Tipo de egreso	Condición en la que el paciente fue egresado del hospital, ya sea vivo o muerto.	Cualitativa	Nominal	1 = Muerto 2 = Vivo
Biometría hemática	Examen de laboratorio en la que se estudian las 3 series hematológicas	Cuantitativa	De razón	Hb (g/dL) Hto (%) Leu (1000/mm ³) Neu (10 ³ /μl) Linf (10 ³ /μl) Mono (10 ³ /μl) PLT (10 ³ /μl)
Sodio sérico	Examen de laboratorio que nos arroja el valor del sodio en sangre	Cuantitativa	De razón	Na (mEq/L)
Creatinina sérica	Examen de laboratorio auxiliar para valorar daño a órgano blanco.	Cuantitativa	De razón	Cr (mg/dL)
Función Hepática	Examen de laboratorio que analiza distintas enzimas, y proteínas para valorar el daño a órgano blanco.	Cuantitativa	De razón	BT (mg/dL) BI (mg/dL) BD (mg/dL) Alb (g/dL) FA (UI/L) Aspartato aminotransferasa (UI/L) Alanina aminotransferasa (UI/L)
Proteína reactiva C	Proteínas plasmáticas que sufren alteraciones durante la inflamación	Cuantitativa	De razón	PCR (mg/dL)
Tiempos de coagulación	Examen de laboratorio que evalúa la funcionalidad de la coagulación sanguínea	Cuantitativa	De razón	Tiempo de Protombina (seg) Tiempo parcial de tromboplastina (seg) INR

11. Análisis estadístico

1. Análisis univariado: se obtendrán medidas de tendencia central, de las variables continuas, frecuencias simples y relativas de variables nominales y categóricas.
2. Análisis bivariado: se obtendrá el riesgo relativo e intervalos de confianza para tablas de 2x2, de variables categóricas y nominales, con intervalos de confianza al 95% y valor de P a una significancia de 0.05. *p a través de análisis de Análisis de Varianza (ANOVA) para mas de 2 grupos con variables continuas.
3. Análisis multivariado: se realizará análisis estratificado, y modelo de regresión logística múltiple, para buscar el mejor modelo que explique la variable dependiente función de la independiente y otras variables.

12. Recursos

Humanos:

- El estudio incluye a la población pediátrica compatible con criterios de inclusión al HIECH, con previa autorización de padre o tutor.
- Es necesario la colaboración de enfermeros y médico del departamento de epidemiología, para el traslado de muestras al Laboratorio Regional (N2), de igual manera el apoyo de el personal del laboratorio de citometría de flujo CONACYT, ubicado en la UACH, quien será el encargado de realizar la ampliación genética para *Rickettsia spp.* y *Ehrlichia spp.* Y *Anaplasma spp.*
- El apoyo por parte del personal de laboratorio del HIECH, para procesar y almacenar las muestras.
- La colaboración del personal médico ya sea residentes o adscritos y enfermeros para la obtención de la muestra lo más rápido posible.

Físicos:

- Lo necesario para tomar muestras y tubos para sangre y plasma.
- Aparato para realizar la ampliación de ADN (PCR) o IFI con inmunoglobulina G para *Rickettsia spp.*, *Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*

Financieros:

- Se hará uso del personal de salud una vez integrado en el HIECH.
- Incluyendo a la población pediátrica que ingrese a la unidad, ya sea en urgencias, terapia intensiva o sala general, utilizando los exámenes solicitados por normativa (sangre total o plasma) por el personal médico.
- Se hará uso del equipo electrónico del HIECH, laboratorio regional y de laboratorio de la UACH. De manera de no incrementar más los gastos.

Tabla 6. Costos de material

MATERIAL A UTILIZAR	COSTO
Hojas de máquina	\$400.00
Plumas de un color	\$50.00
Computadora	\$14,000.00
Equipo de impresión	\$2,300.00
Tesis empastada	\$500.00
Internet	\$500.00
Energía eléctrica	\$450.00
150 tubos para sangre	\$1500.00
150 tubos para plasma	\$400.00
150 jeringas de 5 o 10 ml	\$1,500.0
Procesamiento RT-PCR	\$5,300,000.00
Total	\$5,221,600.00

Todos estos recursos fueron absorbidos por las instalaciones del laboratorio de la UACH y por el laboratorio estatal de salud pública, en específico la PCR. Y Los parámetros clínicos de laboratorios, fueron los propios para la atención rutinaria del hospital infantil, sin necesidad de incrementar costos.

13. Consideraciones Éticas

Acorde a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud (Diario Oficial de la Federación 02-04-2014), este trabajo se cataloga como categoría II: Investigación sin riesgo. Este estudio se apega a los principios de buena práctica clínica basada en la declaración de Helsinki (33).

Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes y solo se utilizaron con fines de estudio.

Es un estudio observacional, longitudinal, el cual se hará en base a la población pediátrica ya comentada, y al ser una población de pacientes menores de edad, será necesario el consentimiento informado de los padres o tutores de familia, al momento de ingresar al hospital, explicando y estableciendo el fin del uso de muestras, con la protección debida de los datos del paciente.

Se establece que las muestras utilizadas para el estudio, únicamente serán las de su ingreso, sin volver a tomar muestras extras para este protocolo durante el internamiento.

Por medio del interrogatorio para realizar la historia clínica se obtendrán los datos necesarios, mismo en donde se explicará a los padres el objetivo de la toma de muestras, y logrando una adecuada comunicación médico-paciente.

Se realizará una evaluación por medio del Comité Local de Investigación y el de ética Institucional, con el fin de promover el bienestar de los pacientes participantes. Apegado a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico (15), mismo lugar en donde se encontrará la firma del consentimiento informado del padre o tutor al momento del ingreso.

Se agrega un cuestionario el cual incluye los datos del paciente (Cuestionario 1), utilizados para la base de datos y posteriormente crear los resultados graficados. Recalcando que dicha información únicamente estará al alcance del personal de salud y participantes del protocolo si así lo solicitan.

Nadie en el estudio del protocolo tiene conflicto de interés, ni se remunera al personal que apoya al estudio.

14. Metodología operacional

Al llegar al área de urgencias, unidad de terapia intensiva o sala general, algún paciente pediátrico con sospecha de enfermedad febril exantemática, tipo rickettsiosis, se hará la notificación al equipo de investigación, para realizar una adecuada historia clínica completa, para obtener la información necesaria para el estudio.

Desde el aviso, se tomarán las muestras sanguíneas necesarias, lo más rápido posible para evitar cambios ya una vez iniciado el manejo del paciente y se procesar, exámenes de laboratorio de la normativa al ingreso en el mismo laboratorio del hospital infantil, así como las muestras para enviar al laboratorio Regional y al laboratorio de la UACH, para realizar amplificación de genes y activación de mieloides respectivamente. Posterior a esto se planea realizar el análisis estadístico de los resultados.

14.1. Toma de muestra

El contenido de la muestra, es tomado por el personal de enfermería en la mayoría de los casos del HIECH, o médicos residentes, colectándola en tubo con anticoagulantes (EDTA) para analizar la sangre y el suero de los pacientes, son etiquetados para identificar a cada paciente, y son enviados al Laboratorio del estado (regional) y al Laboratorio Nacional de citometría de flujo sede Chihuahua.

14.2 Extracción de Ácidos nucleicos (ADN y ARN)

Una vez tomada la muestra se extrae el ADN del patógeno empleado, el kit E.Z.N.A.® Universal Pathogen Kit, OMEGA Bio-Tek (Cat. D4035-01) con el protocolo que se recomienda.

En las muestras se procesarán reacciones de PCR en donde se utiliza PCR Radiant™ 2X Taqmastermix, marca Alkali Scientific (Cat. C211) para identificar las bacterias mencionadas. 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 consisten en una desnaturalización inicial a 95 °C en un minutos, seguidos de cuarenta ciclos de 1) desnaturalización a 95 °C en quince segundos, 2) alineamiento a 55 °C - 65 °C por quince segundos, y 3) extensión a 72 °C por quince segundos.

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

El diagnóstico molecular se realizará por medio de la PCR de punto final (Sogner y Post, 2006). De manera que se amplifica el fragmento OmpA1 (tamaño de 532 pb), que corresponde al gen rOmpA o Scu0. Los productos de amplificación fueron corridos a 100 V durante 35 minutos mediante una electroforesis horizontal en geles de agarosa al 2.0 %. Los geles electroforéticos serán visualizados en el transiluminador y posteriormente fotodocumentados.

14.4. Secuenciación de los productos de PCR

Los productos que se obtuvieron por la reacción en cadena de polimerasa son purificados con el kit comercial QIAquick PCR Purification (Qiagen, Hilden, Germany) y enviados a secuencias en las 2 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.

14.5. Citometría de flujo, activador mieloide

Previo a la llegada de la muestra, se atemperarán los reactivos a utilizar en campana de flujo laminar (Buffer de lisis Versalyse, y fijador IOTest 3 fixative

10x). Al llegar la muestra, se debe separar en tubos de 1.5 ml con su respectiva etiqueta y estas se almacenan en el RevCo. Se etiquetan los tubos de ensayo Falcon a utilizar. Se prepara el buffer de lisis en tubo Falcon 5 ml, se añade 45ul Versalyse (buffer de lisis), se adiciona 25ul de muestra de sangre total, se añade 10 ul de IOTest Myeloid Activation Antibody Cocktail al tubo con la muestra de sangre total. Se adiciona 500 ul del buffer de lisis previamente preparado, se incuba durante 10 minutos, a temperatura ambiente y protegida de la luz. se realiza adquisición en citometría de flujo, y para finalizar se exporta el resultado.

Se recaban datos de la historia clínica, interrogatorio dirigido, resultados de los exámenes de laboratorios externos e internos, se colocan de manera organizada en la hoja de cálculo del programa Excel, y se utilizan los programas de SPSS y GraphPad para el análisis estadístico y presentación gráfica de los datos.

15. Cronograma de las actividades a realizar.

Tabla 7. Cronograma del estudio.

ACTIVIDAD	MES									
	Jn 20	Nov 20	Mar 21	Jul 21	Ago 21	Sep 21	Oct 21	Oct 22	Nov 22	Dic 22
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

16. Anexos

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

Nombre completo del paciente:

Sexo: F M Edad en años: _____

Cd.: _____ Colonia: _____

Información al momento del ingreso y evolución posterior:

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

Sitio de ingreso: UTIP Sala general Permaneció en urgencias

Días de evolución previo al ingreso _____

Resultado por reacción en cadena de polimerasa: *Rickettsia* *Ehrlichia*
Anaplasma

Días de hospitalización en UTIP: _____

Días de hospitalización en sala general: _____

Necesidad de anticonvulsivante: requirió no requirió

Necesidad de apoyo aminérgico: requirió no requirió

Secuelas: sin secuelas secuelas especifique: _____

Egreso: vivo muerto

ESTUDIO	RESULTADO	ESTUDIO	RESULTADO	ESTUDIO	RESULTADO
Leu		Na		Bilirrubina Directa	
Neu		Alanino aminotransferasa		Cr	
Linf		Aspartato aminotransferasa		Reacción en cadena de polimerasa	
Mono		Alb		Tiempo de protrombina	
Hemoglobina		Fosfatasa alcalina		Tiempo parcial de tromboplastina	
Hematocrito		Bilirrubina Total		INR	
PLT		Bilirrubina Indirecta			

16.2. Consentimiento informado

Yo padre/madre/tutor_____

_____ declaro que he sido informado del estudio al que se está invitando a participar a mi hijo/a, en una investigación denominada “CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA ENTRE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS: RICKETTSIA SPP., EHRLICHIA SPP. Y ANAPLASMA SPP”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y financiamiento del Hospital Infantil de Especialidades y laboratorio de citometría de flujo de la UACH. Entiendo que este estudio busca conocer la correlación entre enfermedades ya mencionadas, y sé que la participación se llevará a cabo en el Hospital infantil de especialidades de especialidades. Se me ha explicado que la información registrada en este protocolo será confidencial, sin publicar los nombres de los pacientes estudiados, las respuestas no serán conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados con los nombres propios. Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados, y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo.

Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí.

Sí. Acepto voluntariamente que mi hijo participe en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma del padre/madre/tutor del participante:

Fecha:

16.3. Carta de aceptación del comité de investigación y ética del HIECH.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Jefatura de Enseñanza
Oficio: HIECH-ES-082-2023
Chihuahua, Chih., a 13 de Febrero del 2023

Asunto: Dictamen de Protocolo

Dra. Karla Fernanda Villalobos Varela.


Por medio de la presente se hace constar que el Protocolo: **Correlación Clínico – Patológica entre Enfermedades Trasmitidas por Garrapatas: Rickettsia spp, Ehrlichia spp y Anaplasma spp.**

Con Número de Registro interno CIRP026, ha sido **APROBADO** Por el comité de Investigación y Ética.

Le recordamos que para completar su trámite debe de presentar los resultados y conclusiones de dicha protocolo para obtener la carta de liberación del Protocolo de Investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

Atentamente


Dr. Héctor José Villanueva Clift
Coordinador del Comité de Investigación y Ética



SECRETARÍA
DE SALUD

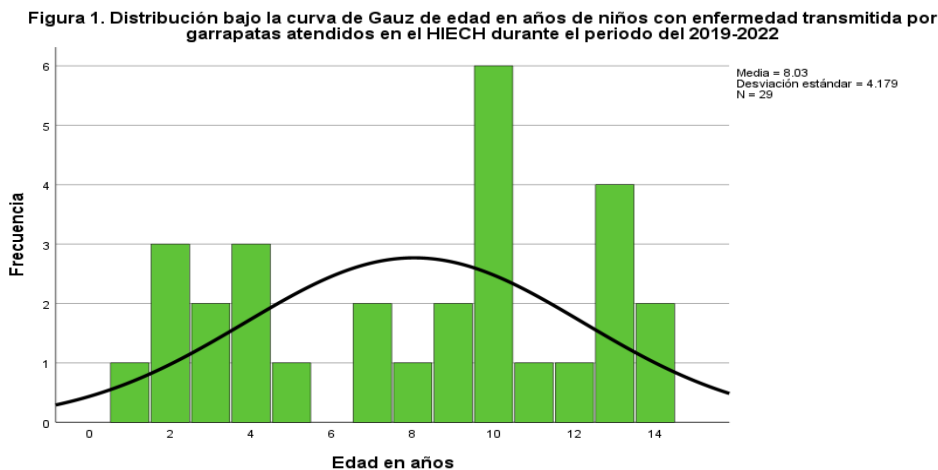


2023 "Año del Centauro del Norte, General Francisco Villa" y "Año del Rotarismo en Estado de Chihuahua",
Prolongación Av. Carlos Pacheco S/N Zona Industrial Robinson Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 429-3300. Ext. 22919 mirna.lucero@chihuahua.gob.mx

17. RESULTADOS

En el periodo de estudio de este protocolo tuvimos un total de 35 pacientes que cumplían con cuadro compatible a enfermedad exantemática tipo Rickettsiosis sin embargo se vio a la necesidad de excluir 6 de los mismos debido a que 3 eran pacientes externos al HIECH, y por lo tanto había imposibilidad de dar seguimiento y completar variables del protocolo, así mismo se excluyen otros 3 pacientes por ausencia de la muestra, y defunción en los primeros momentos de su internamiento, en donde no fue posible realizar un diagnóstico definitivo. Obteniendo un total de 29 pacientes pediátricos que se incluyeron en el protocolo.

Del total de los pacientes dentro del protocolo, se realizó la técnica de reacción en cadena de polimerasa para *Rickettsia spp.* *Ehrlichia sp.* *Anaplasma spp.* Obteniendo la totalidad de 20 pacientes con *Rickettsia*, 4 pacientes con *Ehrlichia*, 5 pacientes con coinfección (*Rickettsia* + *Ehrlichia*), sin obtener ningún paciente positivo para *Anaplasma*, nuevamente. Con estos datos se representa una prevalencia en población pediátrica de *Rickettsia spp.* de 69%; de igual manera pero en menor cantidad se da a conocer la transmisión de *Ehrlichia spp.* De la que se desconocía su prevalencia en nuestro estado hasta los últimos años, siendo de 13.8% en este estudio, y en cuanto a coinfección de ambos patógenos encontrados se obtuvo un total 17.2% de los pacientes estudiados.

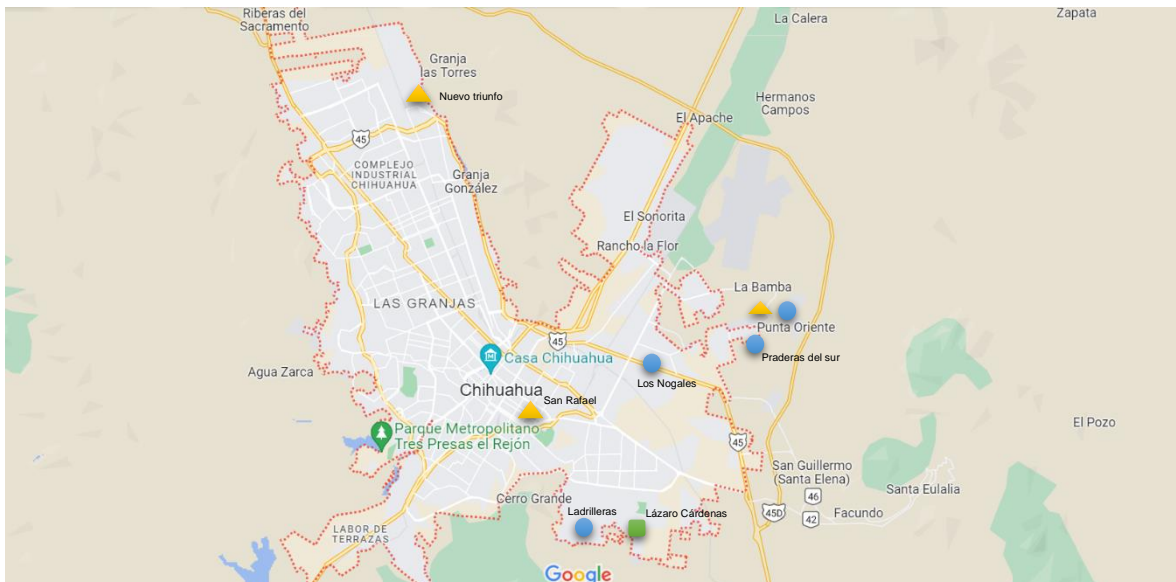


En cuanto a diferencia de sexos, se encontró que 16 pacientes fueron masculinos y 13 pacientes femeninos, con un porcentaje de 55.17% y 44.92%

respectivamente, de los cuales en su mayoría fueron pacientes de 10 años de edad 20.7%, fueron 10 pacientes menores de 6 años de edad (34.4%), 12 pacientes de 7-11 años de edad (41.3%) y 7 pacientes de 12-14 años (24.1%). Al ingreso durante el interrogatorio se hace énfasis por los días de evolución previa al ingreso, teniendo un promedio de 5.45 días de evolución (1 a 12 días), es un parámetro importante para fines pronósticos, sin embargo, es un poco exacto pues no en todos los casos se identifica el día del inicio exacto de los síntomas.

En cuanto a la distribución geográfica, se obtuvo que 26 pacientes pediátricos habitan en la Cd. de Chih., uno de ellos en el municipio de Aquiles Serdán, uno del municipio de Parral, un último de Lázaro Cárdenas. Y realizando la distribución geográfica en el mapa se observa un predominio en la ciudad de Chihuahua, principalmente al sur de la ciudad, en colonias que presentan estado socioeconómico bajo, ya identificadas como áreas endémicas de Rickettsiosis. Principalmente destacando 4 pacientes en la colonia Punta Oriente, 2 en la colonia Nogales, y 2 en la colonia Ladrilleras; como se muestra a continuación.

Figura 2. Distribución geográfica de aproximadamente el 50% de los casos de Rickettsiosis, Ehrlichiosis o coinfección en la ciudad de Chihuahua, estudiados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua Periodo 2020-2022.



Nota: Circulo azul: Rickettsiosis. Cuadro verde: Ehrlichiosis. Triángulo amarillo: Coinfección Rickettsia + Ehrlichia.

Figura 3. Análisis univariado de la distribución por enfermedad, área hospitalaria, apoyo aminérgico, y uso de anticomercial, en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022.

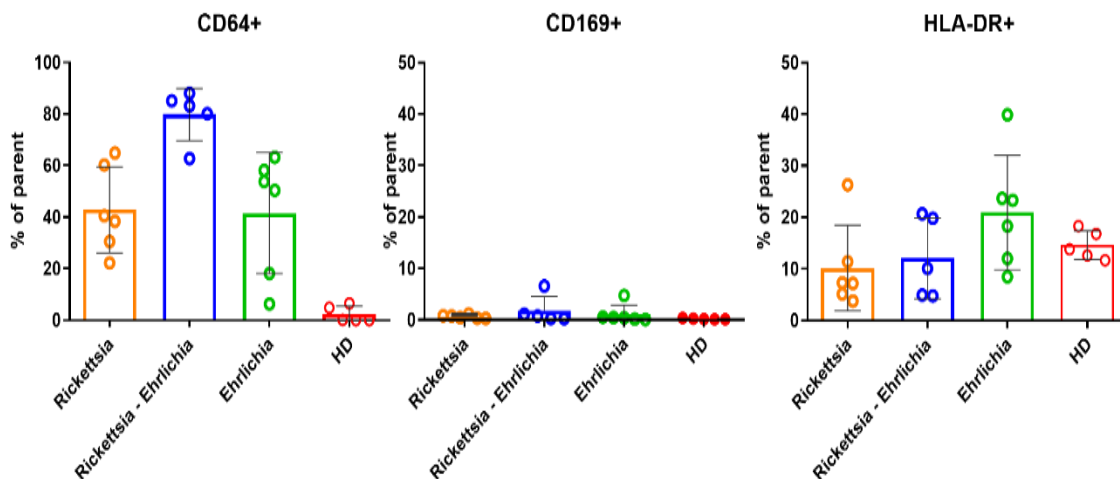


De los 29 pacientes, se obtuvo resultado por PCR para 20 pacientes con Rickettsiosis, 4 con Ehrlichiosis, y 5 coinfectados (Rickettsiosis y Ehrlichiosis). Del total de los casos 5 fueron ingresados a sala general (17.2%), 23 a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) (79.3%) y 1 paciente por gravedad permaneció en el área de urgencias (3.4%), mismo lugar en donde falleció; de los mismos, 21 pacientes necesitaron apoyo aminérgico en su estancia en la unidad de terapia intensiva (72.4% de los pacientes) y en 7 pacientes hubo la necesidad de

administrar anticomiciales (24.1%) y posterior a su egreso fue necesario el seguimiento por distintos servicios (fisiatría, neurología, rehabilitación).

Durante el estudio, se realizaron varias clasificaciones para comparar factores inmunológicos y clínicos en todos los casos, primero se realizó una comparativa según la enfermedad reportada y posteriormente se hizo una clasificación según severidad de la enfermedad (independientemente de la bacteria aislada), en donde se comparó desde pacientes sanos, hasta pacientes fallecidos; entre estas situaciones clínicas se clasificaron los casos moderados; correspondiendo a los pacientes con requerimiento de hospitalización y tratamiento intravenoso pero sin requerir monitorización y manejo de UTIP, y los pacientes graves correspondiendo a aquellos con estancia prolongada en UTIP, requerimiento de apoyo aminérgico, uso de anticomicial y con presencia de secuelas durante su estancia en el HIECH, y se analizan de la siguiente manera:

Figura 4. Porcentaje de expresión de activador de mieloides CD64, CD169 y HLA-DR por tipo de infección en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022.



Nota: se observa aumento de CD64 en pacientes con coinfección (Rickettsia-Ehrlichia), con una p de 0.034.

Figura 5. Conteo de expresión de CD64, CD169 y HLA-DR por severidad de la enfermedad en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022.

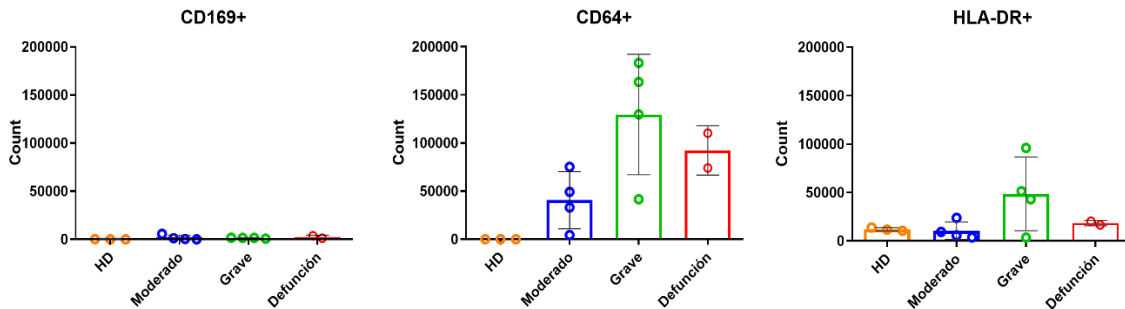
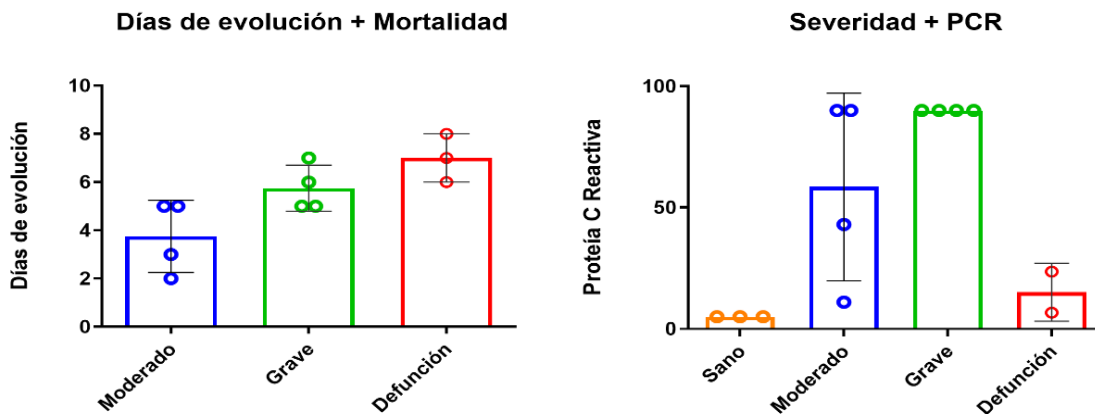
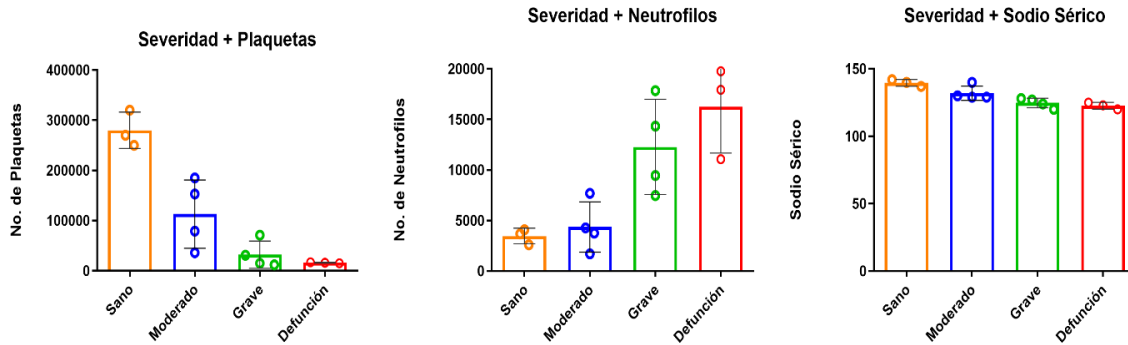


Figura 6. Relación de la severidad de la enfermedad con los días de evolución y los niveles de Proteína C reactiva, en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022.



Nota: Es evidente que entre más días de evolución tengan los pacientes, mayor es el riesgo de complicaciones y muerte, y su resultado de PCR con resultados variados, no esperados, puesto que en los pacientes con desenlace fatal se obtuvo un menor valor de proteína C reactiva.

Figura 7. Relación de la severidad de la enfermedad con el conteo de plaquetas, neutrófilos y sodio sérico en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022.



Se observa que es inversamente proporcional la severidad con el número de plaquetas; la totalidad de los pacientes que fallecieron durante el estudio contaban con plaquetas menores a 20 K/uL a su ingreso, así mismo se comparan los niveles séricos de sodio los cuales de la misma manera son inversamente proporcional a la severidad (menores o igual a 125 mmol/L en los pacientes fallecidos). Al contrario, se observa que es directamente proporcional la severidad con el conteo de neutrófilos.

Tabla 8. Comparación de la edad en años estratificado por tipo de enfermedad en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022.

	<i>Rickettsiosis</i>	<i>Ehrlichiosis</i>	<i>Coinfección</i>	* <i>p</i>
	<i>Media (+-DS)</i>	<i>Media (+-DS)</i>	<i>Media (+-DS)</i>	
<i>Edad en años</i>	8.65 +-3.87	3.25 +-2.63	9.4 +-4.33	0.038

**p* análisis de Análisis de Varianza (ANOVA)

Se encontró que el promedio de edad en Rickettsiosis es de 8.65 con una desviación estándar de 3.87, comparado con el grupo de Ehrlichiosis en donde se presentó que el promedio de edad era estadísticamente significativo menor que en Ehrlichiosis, con un valor de 3.25, *p* de 0.038.

Tabla 12. Tabla de variables continuas comparando activador de mieloides CD169 y CD 64 por tipo de enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022, con un valor de *p* de 0.80 y 0.034 respectivamente.

<i>Activador de mieloides</i>	<i>Rickettsiosis Media (+-DS)</i>	<i>Ehrlichiosis Media (+-DS)</i>	<i>Coinfección Media (+-DS)</i>	<i>*p</i>
<i>CD169</i>	1.20 +- 1.29	1.48 +- 2.20	1.81 +- 2.70	0.80
<i>CD64</i>	52.80 +- 21.6	48.3 +- 20.4	79.8 +- 9.9	0.034

*p análisis de Análisis de Varianza (ANOVA)

Tabla 9. Tabla de comparación de resultados de laboratorio entre las enfermedades transmitidas por garrapatas y neutrófilos, plaquetas, sodio, proteína C reactiva, en niños atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022, sin obtener significancia estadística para ningún parámetro estudiado.

<i>Resultados clínicos de laboratorio</i>	<i>Rickettsiosis Media (+-DS)</i>	<i>Ehrlichiosis Media (+-DS)</i>	<i>Coinfección Media (+-DS)</i>	<i>*p</i>
<i>Neutrófilos</i>	8340 +- 5452.2	6952.5 5461.3	+ - 10718 8504.07	+ - 0.62
<i>Plaquetas</i>	80800 +- 95306	95250 +- 86503	42200 24242.5	+ - 0.61
<i>Sodio</i>	129.2 +- 5.45	130.0 +- 6.97	126.6 +- 6.73	0.62
<i>Proteína C reactiva</i>	64.83 +- 32.15	70.25 +- 39.5	90.0 +- 0.0	0.27

*p análisis de Análisis de Varianza (ANOVA)

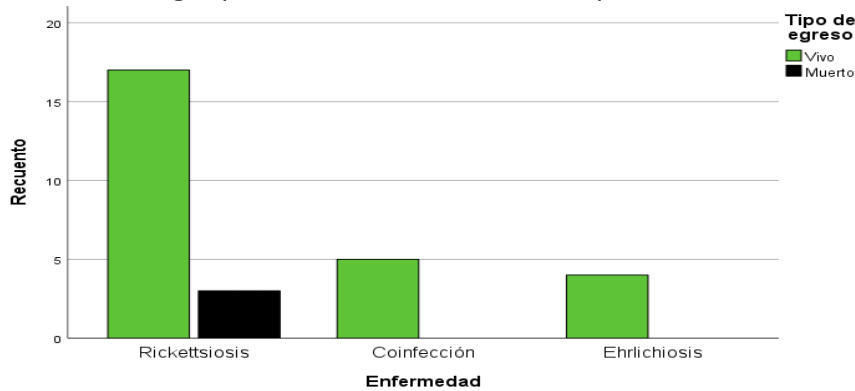
Tabla 10. Tabla de comparación entre resultados de laboratorio y el tipo de egreso hospitalario en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022.

<i>Resultados clínicos de laboratorio</i>	<i>Vivo</i>	<i>Muerto</i>	<i>p</i>
<i>Neutrófilos</i>	6942	16260	0.003
<i>Plaquetas</i>	92235	16000	0.210
<i>Sodio</i>	130	122	0.020
<i>Albúmina</i>	3.37	2.85	0.410
<i>Proteína C reactiva</i>	70	15	0.016
<i>Creatinina</i>	0.62	0.80	0.637

*p análisis de Análisis de Varianza (ANOVA)

Se observa un valor aumentado de neutrófilos en pacientes fallecidos con una significancia estadística (p de 0.003), así mismo se realiza la comparación con el sodio sérico de sobrevivientes con fallecidos, en donde se encuentra una p de 0.020, y proteína C reactiva con una p de 0.016, ambas estadísticamente significativas, al contrario de la valoración del recuento plaquetario, en donde se observa una p de 0.21.

Figura 8. Gráfica de barras del tipo de egreso hospitalario en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2019-2022



Se encontró que de 20 niños que presentaron enfermedad por Rickettsiosis, 17 pacientes que representa el 85% sobrevivieron, y 3 pacientes que representa el 15% fallecieron, a diferencia del grupo de enfermedad por Ehrlichiosis que fueron un total 4 pacientes, los 4 que representa el 100% sobrevivieron, con una p de 0.47

Tabla 11. Análisis Modelo de Regresión Logística Múltiple; para explicar el grupo de la variable tipo enfermedad Rickettsiosis comparado con el grupo de las variables Ehrlichiosis y Coinfección en niños con enfermedad transmitida por garrapatas atendidos en el HIECH durante el periodo de 2020-2022. $R=75.9\%$

	<i>B</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>Gl</i>	<i>p.</i>	<i>RR</i>	<i>95% IC para RR</i>	
							Inferior	Superior
<i>Edad en años</i>	.149	.112	1.769	1	0.183	1.161	0.932	1.446
<i>Niveles de plaquetas (<60,000)</i>	-1.493	1.25	1.414	1	0.234	0.225	0.019	2.632
<i>Sexo Femenino</i>	-.805	.929	.751	1	0.386	0.447	0.072	2.759
<i>Área hospitalaria al ingreso</i>	1.278	1.145	1.245	1	0.264	3.589	0.380	33.856
<i>Días evolución previos a ingreso</i>	.256	.259	.972	1	0.324	1.29	0.777	2.146

B ; coeficiente beta, $Wald$; Chi^2 , Gl ; grados de libertad, p ; significancia, RR ; riesgo relativo, $IC_{95\%}$; intervalos de confianza al 95%.

Una vez que realizamos el análisis con el modelo de regresión logística múltiple; con el objetivo de explicar la enfermedad de Rickettsiosis en comparación con Ehrlichia y coinfección, el modelo explicó en 75.9% de los casos del modelo de Rickettsia. Las variables que incluyó el estudio fueron: edad en años, niveles de plaquetas al ingreso hospitalario, sexo femenino, área hospitalaria al ingreso y días de evolución extrahospitalaria; se encontró en los pacientes en donde medimos los días de evolución previamente a su ingreso un riesgo relativo de 3.58, con IC_{95%} que va de 0.38-33.8, una vez que se ha ajustado por días de evolución previos a su ingreso hospitalaria, con un RR de 1.29, con intervalos de confianza de 0.77-2.14, así como el incremento en edad en años con un RR de 1.16 con intervalos de confianza de 0.93-1.44, además de ser ajustado por niveles de plaquetas de <60,000 y sexo femenino.

18. DISCUSIÓN

Durante los últimos años se han agregado investigaciones acerca de las enfermedades transmitidas por garrapatas, específicamente Rickettsiosis, ya que es una enfermedad reemergente, que aqueja a nuestra población, es de suma importancia nuestra investigación debido a que previamente se pensaba que solo existía enfermedad por Rickettsiosis. En nuestro ámbito surge el interés de estudiar la presencia de otros patógenos que también son transmitidos por garrapatas, ya que no se presentaban en humanos, contábamos con pocos datos epidemiológicos al respecto y por lo tanto poca promoción e información para detectarlos y tratarlos oportunamente.

Las enfermedades transmitidas por garrapatas se presentan de manera similar, ya sea Rickettsiosis, Ehrlichiosis o coinfección, sin encontrar significancia estadística al momento de comparar la presentación clínica, ya que, al analizar a los pacientes ingresados al hospital, todos presentan de 1 a 12 días de evolución extrahospitalaria, con clínica compatible con fiebre y/o cefalea, mialgias, exantema, náusea, hiperemia faríngea, vómito, dolor abdominal, diarrea. Y por medios estadísticos al analizar los exámenes de laboratorio según el tipo de enfermedad, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre las etiologías. Sin embargo durante la investigación se obtuvo como un factor relevante, con significancia estadística la diferencia de edades entre pacientes que presentaron Rickettsiosis y Ehrlichiosis, con una p de 0.038, y por medio del modelo de regresión lineal se obtuvo que existe un RR de 1.16 de mortalidad, para los pacientes que solo presentan Rickettsiosis, se hizo una búsqueda de manera intencionada, el impacto que tiene en la mortalidad la presentación de solo Rickettsiosis, solo Ehrlichiosis o coinfección, en donde de primera instancia con los resultados obtenidos se sospechó que el presentar Ehrlichiosis o coinfección fuera un factor clínico-patológico protector de mortalidad, pues en ninguno de los dos grupos hubo pacientes fallecidos, sin embargo al analizar la variable de edad en años, se encontró que el promedio de edad de presentación de Ehrlichiosis es de 3.25 años, a comparación de la edad en años de Rickettsiosis de 8.65, esto en relación con los

días de evolución extrahospitalaria se tuvo un RR de 1.6 para Rickettsiosis, es decir que entre mayor edad en años sea la presentación clínica, existe más riesgo de retraso de revisión médica, o bien, menos enfoque para esta enfermedad por parte del personal médico, ya que la mayoría de los pacientes de mayor edad tenían el antecedente de ser tratados de manera sintomática por sospecha de infección de vías respiratorias altas en 1, 2 y hasta 3 ocasiones, antes de su ingreso hospitalario. Otra variable con relevancia fue la comparación del activador de mieloides CD169 y CD64 por tipo de enfermedad transmitida por garrapatas, el cual se realizó en el laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede Chihuahua, con un valor de p de 0.80 para CD169 y 0.034 para CD64, siendo parte del estudio básico de esta patología para el interés inmunológico, más no para la práctica diaria, ya que es un recurso de difícil acceso para realizarlo de manera rutinaria en todos los pacientes, en donde con ayuda de la literatura si obtenemos un nivel elevado de CD64, se sospecha de infección bacteriana y se retrasaría menos el tiempo de tratamiento antibiótico, pero por la situación mencionada previamente, es necesario continuar la evaluación médica como lo describen los lineamientos por medio de clínica y exámenes de laboratorio accesibles a las áreas hospitalarias.

Durante el estudio se tuvieron algunas limitaciones, como al realizar el interrogatorio a los padres, obtuvimos un promedio de 5.45 días de evolución (1 a 12 días), siendo una variable subjetiva y modificada, ya que, al interrogar directamente a los pacientes de mayor edad, en algunas ocasiones había una diferencia en temporalidad a lo referido por los padres, por lo que nuestros resultados no necesariamente pueden indicar el día exacto de evolución de la enfermedad.

Al momento de analizar a los pacientes que presentaron defunción hospitalaria, el resultado de PCR no fue el esperado, se obtuvieron resultados de la mayoría de los pacientes graves >90 , y en los casos de defunciones valores muy bajos, de hasta 6.3 en uno de los casos, lo cual no era lo esperado, ya que es una enfermedad con afección en la que se esperaría encontrar datos de respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, cabe destacar los pocos casos con este desenlace, por lo que se podría continuar estudiando y comparando en la posteridad.

En general la muestra de esta investigación es pequeña, pues encontramos varias limitantes para obtener un tamaño de muestra más grande, entre ellas, que es una enfermedad reemergente en la cual hay un aumento de casos, pero solo en los últimos años, y a pesar de no ser tan infrecuente, el número de casos no es tan alto como para obtener una muestra grande en 4 años. Además existen casos que no son incluidos en el estudio debido a que no todos se hospitalizan, hay ocasiones en donde se detecta la enfermedad por consulta externa o por consulta de urgencias y se da tratamiento y seguimiento externo, siendo una limitante importante puesto que no se nos notifica cuando ocurre este tipo de situaciones, y no tenemos alguna base de datos o alguna manera de encontrar casos por consulta externa ya sea de nuestro hospital y por parte de clínicas fuera de nuestro hospital infantil de especialidades de Chihuahua.

19. CONCLUSIONES

Durante la investigación se obtuvieron resultados de enfermedades transmitidas por garrapatas específicamente por *Rickettsia* spp. y *Ehrlichia* spp., y concomitancia entre ambas, se buscó también para *Anaplasma* spp, sin embargo, para dicha bacteria no se reportó ningún caso positivo. En cuanto a la prevalencia de los casos, se obtuvo en la mayoría de ellos enfermedad tipo Rickettsiosis, con un porcentaje de 68.97%, Ehrlichiosis correspondiendo a 13.79% y una concomitancia de 17.24%. Se hizo la búsqueda intencionada de las diferencias clínico-patológicas entre los tipos de enfermedad, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ni clínicas, ni en los resultados de los exámenes de laboratorio; sin embargo, es importante destacar la edad en años, como variable con significancia estadística entre pacientes con Rickettsiosis y Ehrlichiosis, siendo en el primer caso los pacientes de mayor edad, y en el segundo menor edad, teniendo mayor riesgo de mortalidad y retraso del tratamiento los pacientes de mayor edad, se sospecha que esta situación ocurra por el hecho de ser subdiagnosticados, y porque los pacientes en edad de pubertad-adolescencia, comunican menos con los padres su sintomatología y generalmente hay menos apego entre padre-hijo a mayor edad, por lo que es más fácil identificar alguna sintomatología anormal y por lo tanto, llevarlo a revisión médica oportuna. Esto es de suma importancia para los resultados obtenidos, ya que el inicio oportuno de tratamiento antibiótico dirigido contra Rickettsiosis, Ehrlichiosis o coinfección, evita la progresión de la enfermedad y disminuye las complicaciones posteriores, durante el estudio se obtuvo un RR de 1.29 para mortalidad, en los pacientes que ingresaban con mayor días de evolución extrahospitalaria, así mismo conforme el aumento de días de evolución extrahospitalaria; mayor el riesgo de ingresar al área de unidad de cuidados intensivos pediátricos, y una vez ingresados en UTIP se encontró un RR de 3.58, para mortalidad por enfermedad de Rickettsiosis.

Los datos de laboratorio, como hiponatremia, trombocitopenia, neutrofilia, proteína C reactiva elevada, se encuentran en la mayoría de los casos como lo describe la literatura, sin encontrar significancia entre tipos de enfermedades reportadas, pues

de manera generalizada se presentan de forma similar, sin ser estadísticamente significativos estudiados por tipo de enfermedad.

Y en cuanto a los resultados inmunológicos obtenidos por citometría de flujo, se obtuvo aumento de CD64 en los pacientes coinfectados, en comparación con los pacientes sanos o infectados únicamente por *Rickettsia* o *Ehrlichia*, con significancia estadística en comparación con CD169 ($p < 0.05$).

Algo que llamó la atención durante la investigación, es que se tuvieron dos casos entre hermanos de *Rickettsiosis* con desenlaces muy diferentes, el primero en llegar falleció durante las primeras horas de hospitalización, y con el segundo hermano no hubo ni necesidad de agregar apoyo aminérgico, esto podría ser útil para el estudio inmunológico y obtener una respuesta al enigma de la infección, sin embargo el tamaño de muestra es muy pequeña para hacer comparaciones y encontrar una significancia estadística, por lo que se recomienda continuar con el estudio.

Durante el tiempo de la investigación ocurrieron 3 defunciones en un corto tiempo de 2 semanas, útiles para realizar comparaciones y realizar análisis estadísticos, sin embargo, el tamaño de la muestra continúa siendo pequeña, por lo que pudiera seguirse estudiando, para aumentar la confiabilidad de los resultados.

La incidencia de estas enfermedades es alta en nuestra población pediátrica, y al menos lo estudiado en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, para el desenlace de esta enfermedad depende en gran parte la identificación del médico ya que el inicio de tratamiento oportuno es el principal factor que influye en el pronóstico de la enfermedad, por lo que se debe de dar suma importancia a las enfermedades transmitidas por garrapatas, desde el primer nivel de atención hasta tercer nivel, para que todo el sector salud, conozca la enfermedad, su existencia, su prevalencia, su magnitud, y así identificar síntomas y/o datos clave para iniciar un tratamiento oportuno y minimizar las complicaciones y secuelas que la enfermedad provoca por el retraso del mismo.

20. RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con el mismo abordaje para el diagnóstico inicial y así dar tratamiento oportuno en base a clínica, antecedentes del interrogatorio de relevancia (como lugar de vivienda y contacto con animales), y resultados de laboratorio accesibles al hospital, para en base a una impresión diagnóstica iniciar el tratamiento oportuno, y no retrasar el mismo, esperando un resultado de laboratorio externo definitivo, para así de esta manera, disminuir las complicaciones y secuelas que puede provocar la enfermedad transmitida por garrapatas.

Durante el estudio se obtuvo gran apoyo por parte del laboratorio de citometría de la UACH, para la obtención de los resultados del tipo de enfermedad, ya que en el laboratorio Regional del Estado, únicamente nos reportan para enfermedad tipo Rickettsiosis, con mayor gasto de insumos, por lo que se sugiere al Laboratorio Regional ampliar la búsqueda sistemática de otros patógenos, o trabajar en conjunto con el laboratorio de la UACH para establecer la prevalencia y dar promoción y medidas preventivas para esta enfermedad. Además, en el mismo laboratorio se está estudiando la importancia de la respuesta inmunológica de cada paciente, con el objetivo de identificar el porqué de las diferencias de la presentación clínica, a pesar de vivir en el mismo lugar y contar en general con las mismas condiciones externas, como el ejemplo del caso de la situación familiar comentada previamente, se sugiere continuar con el estudio hasta obtener una muestra comparativa útil para fines académicos y estadísticos.

Debido a que es una enfermedad reemergente en la que cada vez son más los países latinoamericanos en donde se encuentran casos humanos con enfermedad transmitida por garrapatas, se recomienda incluir en el programa académico de las facultades de medicina, enfermería y todas las variantes que tengan que ver con el sector salud, como tema obligatorio para así llegar con las bases al campo clínico e identificar con tiempo los puntos clave que aquejan a la enfermedad, para un diagnóstico y tratamiento oportuno, además así mismo se recomienda realizar campañas informativas, a los centros de salud en donde están médicos fuera de la formación académica, para así abarcar la mayor población de sector salud posible

y evitar errores, y con esto en la medida de lo posible desenlaces fatales, pues de suma importancia es que es una enfermedad que con un tratamiento oportuno tiene muy buen pronóstico.

Es recomendable que los municipios trabajen en conjunto con las jurisdicciones sanitarias con la finalidad de trabajar y tener los recursos en campo de riesgo o en los domicilios para controlar los vectores y trabajo con mascotas.

Existen estudios acerca de los avances de la vacuna más prometedora para enfermedad transmitida por garrapata, sin embargo aún falta mucho campo de investigación para lograrlo, por lo que hasta el momento lo que está mas a nuestro alcance en los próximos años es actualizar protocolos de manejo antibiótico, ya que en nuestro país en ocasiones no contamos con el antibiótico de primera línea intravenoso, y aun detectando de manera temprana la enfermedad, no se da el tratamiento de primera línea y existe mas riesgo de complicaciones o poca respuesta al mismo.

21. 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/data/file/172721/revista_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, Rodríguez-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”.
36. Molaei G, Little EAH, Williams SC, Stafford KC. Preparándose para lo peor - Expansión del rango de la garrapata de la estrella solitaria en el noroeste de los Estados Unidos. *The New England Journal of Medicine* 2019; 381: 2189-92.
37. William L. Nicholson CDP. Rickettsial Diseases (Including Spotted Fever & Typhus Fever Rickettsioses, Scrub Typhus, Anaplasmosis, and Ehrlichioses) - Capítulo 4.202 Libro amarillo - Salud del viajero - CDC 2020
38. Abarca K, Oteo JA. Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latinoamérica. *Revista Chilena de Infectología*. 2014;31 (5): 569-76
39. Hidalgo, M., Faccini-Martínez, Á a & Valbuena, G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos y retos en el diagnóstico. 33, 161-178 (2013)
40. Kaplan JE, Newhouse, Verne F. Ocurrencia de fiebre manchada de las Montañas Rocosas en relación con las variables climáticas, geofísicas y

ecológicas. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene 1984; 33(6):1281-2.

41. Pénélope Bourgoin. Role of the interferons in CD64 and CD169 expressions in whole blood: Relevance in the balance between viral- or bacterial-oriented immune responses. Association Nationale de la Recherche et de la Technologie, Grant/Award Numbers: 2016/1368, 2018/1212
42. Pérez-Lara Jocelyn Carolina. Santiago-Cruz Wendolaine. Fundamentos de Citometría de flujo: su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. Rev Med Universidad Veracruzana: 2018, Vol.18.
43. Martínez Báez M. Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de las Rickettsiosis. InDRE. Enero 2022.
44. Manzanera Ornelas, DA. Tesis de posgrado “Concomitancia entre enfermedades transmitidas por garrapatas: Rickettsia spp., Ehrlichia spp. y anaplasma spp” en un periodo de septiembre de 2020 a noviembre de 2021.
45. Delgado-De La Mora J, Licona-Enríquez DDel M et al. See more. Discussion of prognostic factors in two familial cases of Rocky Mountain spotted fever. (2018), 323-327.
46. Norberto Gómez Rivera, Ignacio Fonseca Chon, María Guadalupe García Zarate, César Omar Gómez Figueroa, Luis Villalobos García. Contrasting two antibiotics schemes in children with septic shock spotted fever of the Rocky Mountains. Noviembre-Diciembre 2014pp 204-208.
47. Nathalie Boulanger, and Stephen Wikel. Induced Transient Immune Tolerance in Ticks and Vertebrate Host: A Keystone of Tick-Borne Diseases?. 12 February 2021doi: 10.3389/fimmu.2021.625993.
48. Jean-Laurent Casanova · Laurent Abel. The human genetic determinism of life-threatening infectious diseases: genetic heterogeneity and physiological homogeneity?. Vol.:(0123456789)1 3Human Genetics (2020) 139:681–694.

49. Bourgoïn P, Biéchélé G, Ait Belkacem I, Morange PE, Malergue F. Role of the interferons in CD64 and CD169 expressions in whole blood: Relevance in the balance between viral- or bacterial-oriented immune responses. *Immun Inflamm Dis.* 2020;8(1):106-123.