

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



**“Hipoalbuminemia como factor predictor de letalidad en  
pacientes con diagnóstico de *Rickettsia* en el Hospital  
Infantil de Especialidades de Chihuahua”**

POR:

**DRA LLUVIA VIRIDIANA SALAZAR ENRÍQUEZ**

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO**

**MARZO 2025**



Universidad Autónoma de Chihuahua  
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas  
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis "Hipoalbuminemia como factor predictor de letalidad en pacientes con diagnóstico de *Rickettsia* en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua" que presenta la **Dra. Lluvia Viridiana Salazar Enriquez**, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Pediatría medica ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY  
Secretario de Investigación y Posgrado  
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas  
Universidad Autónoma de Chihuahua

DR.(a) Héctor José Villanueva Clift.  
Jefe de Enseñanza  
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

DR.(A) Víctor Manuel Carrillo Rodríguez  
Profesor Titular de la Especialidad  
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

DR.(A) Gloria Liliana Quintero Jurado  
Director de Tesis  
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

DR.(A) Martin Cisneros Castolo  
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

## RESUMEN

### **Hipoalbuminemia como factor predictor de letalidad en pacientes con diagnóstico de *Rickettsia* en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua**

La hipoalbuminemia es una condición médica común que se encuentra en una variedad de enfermedades como la rickettsiosis. Si bien el impacto de la hipoalbuminemia se ha estudiado ampliamente en pacientes adultos, existe una relativa escasez de literatura en la población pediátrica. **Objetivo:** Evaluar si la presencia de hipoalbuminemia se asocia con un mayor riesgo de letalidad en pacientes con diagnóstico confirmado de *Rickettsia*, determinar su prevalencia e identificar otros factores clínicos y de laboratorio asociados con la letalidad en pediátricos. **Material y métodos:** Observacional analítico, cohorte retrospectiva, se recopilan datos de pacientes con diagnóstico de *Rickettsia* en el Hospital infantil de especialidades de Chihuahua, periodo junio 2014- junio 2024. **Resultados:** Se analizo un total de 112 pacientes con diagnóstico confirmado, la letalidad fue significativamente mayor en los pacientes con hipoalbuminemia en un 32% con una relación estadísticamente significativa entre la letalidad y la presencia de hipoalbuminemia, los pacientes con hipoalbuminemia tienen 11.75 veces más probabilidades de morir en comparación con los pacientes que no la presentan. Los pacientes fallecidos tenían una media de albúmina al ingreso de 2.49 g/dL, los pacientes sobrevivientes una media 3.15 g/dL ( $p < 0.001$ ), los niveles bajos de albúmina al ingreso pueden ser un marcador temprano de mal pronóstico. **Conclusión:** los pacientes con hipoalbuminemia severa presentan un riesgo significativamente mayor de presentar un desenlace fatal, los niveles de albumina pueden reflejar el tiempo de evolución del cuadro clínico funcionando como marcador de mal pronóstico al ingreso.

**Palabras clave:** infecciones rickettsiales, pediatría, mortalidad infantil, biomarcadores.

## ABSTRACT

### **Hypoalbuminemia as a predictor of mortality in patients diagnosed with Rickettsia at the Children's Specialty Hospital of Chihuahua**

Hypoalbuminemia is a common medical condition present in various diseases, including rickettsiosis. While the impact of hypoalbuminemia has been extensively studied in adult patients, there is limited literature on the topic in the pediatric population. **Objective:** To evaluate whether the presence of hypoalbuminemia is associated with an increased risk of mortality in patients with a confirmed diagnosis of rickettsia, determine its prevalence, and identify other clinical and laboratory factors associated with mortality in pediatric patients. **Material and methods:** Analytical observational, retrospective cohort, data were collected from patients diagnosed with Rickettsia at the Children's Specialties Hospital of Chihuahua, period June 2014-June 2024. **Results:** 112 patients with confirmed diagnosis were analyzed, the lethality was significantly higher in patients with hypoalbuminemia by 32% with a statistically significant relationship between lethality and the presence of hypoalbuminemia, patients with hypoalbuminemia are 11.75 times more likely to die compared to patients who do not have it. Deceased patients had a mean albumin on admission of 2.49 g / dL, surviving patients a mean of 3.15 g / dL ( $p < 0.001$ ), low albumin levels at admission may be an early marker of poor prognosis. **Conclusion:** Patients with severe hypoalbuminemia have a significantly higher risk of fatal outcome. Albumin levels can reflect the duration of clinical presentation and serve as a marker of poor prognosis at admission. **Keywords:** rickettsial infections, pediatrics, infant mortality, biomarkers.

**Keywords:** *rickettsial infections, pediatrics, infant mortality, biomarkers*



SECRETARÍA  
DE SALUD



HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA  
APROBACIÓN DE RESULTADOS DE TESIS

CHIHUAHUA, CHIH., 21 MARZO 2025

Por medio de la presente se tiene a bien informar que se aprobaron los resultados de la Tesis:

**“Hipoalbuminemia como factor predictor de letalidad con diagnóstico de rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua”**

Que presenta la C.

**Lluvia Viridiana Salazar Enríquez**

Médico Residente de la Especialidad en Pediatría Médica

Atentamente

**Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez**  
Prof. Titular de la Especialidad de Pediatría Médica



## ÍNDICE

<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	1
<b>Antecedentes</b> .....	9
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	17
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	19
<b>HIPÓTESIS</b> .....	20
<b>OBJETIVOS</b> .....	20
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	21
<b>Tipo de estudio:</b> .....	21
<b>Diseño de estudio:</b> .....	21
<b>Población de estudio:</b> .....	21
<b>Lugar de realización:</b> .....	21
<b>Criterios de selección</b> .....	21
<b>Criterios de no inclusión:</b> .....	22
<b>Criterios de eliminación</b> .....	22
<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b> .....	22
<b>Variable dependiente</b> .....	23
<b>Variable independiente</b> .....	23
<b>Terceras variables</b> .....	24
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	27
<b>RECURSOS</b> .....	27
<b>Humanos:</b> .....	27
<b>Físicos:</b> .....	28
<b>Financieros:</b> .....	28
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	29
<b>METODOLOGÍA OPERACIONAL</b> .....	30
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	31
<b>RESULTADOS:</b> .....	32
<b>DISCUSIÓN</b> .....	45



<b>CONCLUSIÓN</b> .....	49
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	50
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	52
<b>ANEXOS</b> .....	58



## MARCO TEÓRICO

### **Introducción**

La fiebre manchada causada por *Rickettsia rickettsi* es una enfermedad que ha resurgido en México se caracteriza por ser transmitida por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*. Es un trastorno febril exantemático agudo, distinguido por una vasculitis que genera un infiltrado perivascular linfocitario generando una extensa gama de signos y síntomas, capaz de producir cuadros severos y letales si no se trata de manera oportuna (1).

### **Epidemiología**

La fiebre manchada también es conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y se ha presentado en los Estados Unidos, Canadá, México, América Central y en algunas partes de América del Sur (Bolivia, Argentina, Brasil y Colombia).

En México las enfermedades causadas por *Rickettsias* representan una amenaza emergente, particularmente en las regiones del norte del país (2).

Los brotes más recientes de rickettsiosis en México reportaron tasas de letalidad de 40% en Sonora y 29% en Baja California. Sin embargo, su magnitud e impacto pueden estar subestimados, principalmente por el desconocimiento clínico del padecimiento y el bajo registro de casos que existe (1).

En el noreste de México, la garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) es altamente prevalente, lo que representa un alto riesgo para la adquisición de rickettsiosis (3,4). Se cree que algunos determinantes sociales de la salud en los municipios de difícil acceso contribuyen al aumento de los casos de enfermedad, como lo es la abundancia de animales callejeros, la falta de accesibilidad a la atención médica y el escaso conocimiento de la enfermedad (3).



La rickettsiosis puede afectar a individuos de cualquier edad, siendo los niños menores de 10 años y los adultos mayores de 40 años los grupos que presentan un mayor riesgo de padecerla. Afecta sin distinción a ambos sexos y puede ocurrir en cualquier región geográfica que presente las condiciones ambientales adecuadas para el desarrollo de la garrapata (1).

La distribución estacional es paralela a la actividad de las garrapatas transmisoras, generándose la mayoría de los casos de *Rickettsia* en la primavera y principios del verano, cuando la actividad al aire libre es más frecuente (1).

### **Patogénesis**

Las rickettsias son bacterias alfa-proteobacterias intracelulares obligadas que infectan el endotelio microvascular, lo que genera un aumento de la permeabilidad microvascular, estas bacterias poseen un ciclo de vida que involucra tanto a huéspedes artrópodos como vertebrados y causan enfermedades humanas de diversa gravedad (36).

El modo de transmisión es generado por el intercambio de fluidos de una garrapata infectada durante su proceso de alimentación la cual puede permanecer adherida a la piel de su huésped hasta 4 a 6 horas, tiempo durante el cual inocular las rickettsias. Otro mecanismo es la contaminación de escoriaciones en la piel o mucosas por restos de tejido infectado de las garrapatas o sus heces (5). El periodo de incubación es de 2 a 21 días (promedio de 14 días) iniciándose el cuadro clínico y posteriormente, el cual es inespecífico, es importante mencionar que no existe transmisión directa de persona a persona.

La infección por rickettsia causa una lesión vascular directa; inicialmente se propaga a través de los vasos linfáticos y posteriormente por los vasos sanguíneos hasta alcanzar todos los órganos. Las células endoteliales son los principales objetivos, seguidas por los macrófagos (6). Luego de que las células endoteliales han sido infectadas se comienzan a producir diferentes tipos de citocinas como: IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-14, IL-15, PDGF, TNF- $\alpha$  y prostaglandinas, generándose una respuesta inmune tipo Th1, con un aumento en la producción de

INF- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  por parte de las células T CD8+ y las células NK. Estas células inmunes son estimuladas a su vez por los linfocitos T CD 4+ (Th1) ocasionando una respuesta citotóxica que posteriormente estimula la muerte de la célula infectada. El mantenimiento de la respuesta inmune Th1, también se da por las citoquinas IL-2 y IL-12 las cuales se producen a partir de monocitos o macrófagos (Rydkina et al 2006) (6).

La producción de estas prostaglandinas contribuye al aumento de la permeabilidad vascular (7), así mismo se genera la activación de los factores de coagulación.

Además, estas bacterias han desarrollado mecanismos para evadir las defensas del huésped y afectar el entorno intracelular, con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) generando así mayor daño a las células endoteliales infectadas.

La hiponatremia es el resultado de la liberación de la hormona antidiurética en respuesta a la hipovolemia y a la reducción de la perfusión tisular (8), esta respuesta del huésped, que es secundaria a la lesión vascular, puede conducir a una variedad de manifestaciones clínicas que afectan cualquier órgano pudiendo producir neumonitis intersticial, miocarditis y encefalitis.

En resumen, las rickettsias son patógenos intracelulares complejos que han desarrollado múltiples estrategias para sobrevivir y proliferar dentro de sus huéspedes, lo que incluye la manipulación de las células y la evasión de las respuestas inmunitarias del huésped.

### **2.3 Manifestaciones clínicas**

En su mayor parte, las especies patógenas causan una enfermedad febril indiferenciada que puede imitar o confundirse con una variedad de otros síndromes (9) En la fase temprana de la enfermedad, la mayoría de los pacientes tienen signos y síntomas inespecíficos, como son fiebre (presente en un alto porcentaje de pacientes), dolor de cabeza, malestar general, mialgias y artralgias. La aparición de los síntomas puede ser gradual o abrupta y la cefalea suele ser intensa.

Las náuseas, con o sin vómitos, son una queja común (10) Algunos pacientes, especialmente los niños, también pueden presentar dolor abdominal prominente

que puede ser de gran intensidad incluso la aparición del dolor abdominal antes del inicio de la erupción cutánea puede dar lugar a diagnósticos erróneos como apendicitis aguda, colecistitis e incluso obstrucción intestinal (11). El signo físico relevante en la infección por *Rickettsia* es el exantema (Figura 1), este ocurre en aproximadamente el 88 al 90 por ciento de los pacientes, pero es poco común en la presentación clínica inicial. La mayoría de los pacientes desarrollan una erupción cutánea entre el tercer y el quinto día de la enfermedad. Solo el 14 por ciento de los pacientes tienen erupción cutánea el primer día, y menos de la mitad desarrolla una erupción en las primeras 72 horas de la enfermedad. Como consecuencia, la erupción cutánea suele estar ausente cuando los pacientes se ponen en contacto por primera vez con un médico para su evaluación, lo que dificulta aún más su diagnóstico (12). La característica distintiva del exantema ocasionado por *Rickettsia* es una dermatosis eritematosa blanquecina con máculas (de 1 a 4 mm de tamaño) que se vuelven petequiales con el paso del tiempo. El exantema suele comenzar en los tobillos y las muñecas y se extiende al tronco, no respeta palmas de las manos y las plantas de los pies siendo esta una es muy característica de la infección, aunque generalmente sucede en etapas avanzadas de la enfermedad.



**Figura 1.** Exantema purpúrico y macular típico de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas. Fotografía extraída del CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

En casos graves, la erupción puede volverse confluyente, y algunas áreas de la piel pueden sufrir necrosis debido al daño generado por patógenos presentes en la microcirculación, especialmente en las zonas irrigadas por las arterias terminales, como los dedos de las manos y los pies, la nariz, las orejas y los genitales (13).

La lesión de inoculación producida por la garrapata es indolora y no pruriginosa, puede estar presente en el 73% de los casos e incluso ser múltiple, sin embargo, en un 10% de los pacientes la erupción nunca ocurre o no es identificada. En los niños, la lesión predomina en la cabeza y se caracteriza por ser una lesión ulcerosa, recubierta de una escara negra con un halo eritematoso conocida como “mancha negra” (17) (Figura 2)



**Figura 2.** Lesión de inoculación producida por la garrapata (mancha negra).

negra” (17) (Figura 2)

Otros signos importantes que apoyan la sospecha diagnóstica incluyen: edema peri orbitario, edema en dorso de manos y pies, dolor intenso en pantorrilla, espalda y abdomen. Es común que presenten hepatomegalia y esplenomegalia (1)

Además de los primeros síntomas inespecíficos, también puede presentarse afectación pulmonar que se manifiesta como disnea, tos o insuficiencia respiratoria llegando a requerir apoyo ventilatorio; La azoemia prerrenal puede conducir a necrosis tubular aguda y a la necesidad de hemodiálisis (14), puede presentarse sangrado, edema (especialmente en niños), confusión, signos neurológicos focales y convulsiones (14).

### 2.3 Diagnóstico

Esta enfermedad raramente es considerada al evaluar a un paciente que se presenta con enfermedad febril, esto puede atribuirse al desconocimiento de la enfermedad, presentación clínica regionalizada y focalizada y su parecido clínico a



diversas enfermedades febriles como el Dengue en el caso de México, donde se ha reportado que cerca del 25.5% de los cuadros diagnosticados como dengue en realidad eran cuadros positivos a rickettsiosis (33)

El reconocimiento de los síntomas clínicos y el conocimiento de la epidemiología es esencial para incluir la rickettsiosis en el diagnóstico diferencial de una enfermedad febril no diferenciada. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente una vez que se sospecha el diagnóstico, ya que el retraso en el tratamiento se ha asociado con un aumento de la mortalidad de estos pacientes.

### **Pruebas serológicas**

La inmunofluorescencia indirecta por anticuerpos (IFA) se utiliza para pacientes que se presentan en etapas agudas y convalecientes de la infección. Se trata de antígenos específicos que se ponen en contacto con el suero del paciente, por medio de fluoresceína se observa la unión a la inmunoglobulina G (IgG). Los anticuerpos IgM e IgG suelen aparecer entre 7 y 10 días después del inicio de la enfermedad. Esta prueba posee una sensibilidad del 70%, especificidad del 100%, siendo el momento óptimo para obtener un título de anticuerpos entre 14 y 21 días después del inicio de los síntomas. Un aumento de cuatro veces en los títulos de IgG entre los sueros agudos y convalecientes es diagnóstico de seroconversión e indica enfermedad reciente (1,14,15).

### **Detección de ácidos nucleicos**

La amplificación por reacción de la cadena de polimerasa (PCR) del ADN de *R. rickettsii* en sangre puede presentar una sensibilidad limitada, particularmente en enfermedades tempranas o leves, debido al bajo número de organismos rickettsiales circulantes en la sangre. Por lo tanto, si bien un resultado positivo de la prueba de PCR de sangre para *Rickettsia spp* puede ser confirmatorio, un resultado negativo no descarta el diagnóstico. Es importante tomar en cuenta que el tratamiento con doxiciclina disminuye la sensibilidad de la PCR, por la disminución de proliferación bacteriana, por lo que es importante obtener muestras previo al



inicio del tratamiento para disminuir el riesgo de resultados falsos negativos (1,15,16).

### **Biopsia de piel**

Se pueden realizar pruebas de inmunofluorescencia directa o tinción de inmunoperoxidasa para *R. rickettsii* en una muestra de biopsia de piel, esta prueba nos puede ofrecer un diagnóstico más oportuno sobre todo en aquellas instalaciones en las que se cuenta con acceso a un laboratorio con el personal y los reactivos necesarios para aplicar esta metodología. Se ha demostrado que una biopsia de piel tiene una sensibilidad de aproximadamente el 70 al 90 por ciento si se realiza antes o dentro de las 12 horas posteriores a la administración de antibióticos.

### **Hallazgos en exámenes de laboratorio**

En los exámenes de laboratorio la mayoría de los pacientes con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas presenta un recuento normal de glóbulos blancos en el momento de la presentación. A medida que la enfermedad progresa, la trombocitopenia se vuelve más prevalente e incluso puede ser grave; Esta es una pista diagnóstica útil para la posibilidad de considerar enfermedad rickettsial, pero un recuento normal de plaquetas no excluye el diagnóstico. Se cree que la trombocitopenia es el resultado de una mayor destrucción en los sitios de lesión vascular mediada por la bacteria como ya se ha mencionado anteriormente.

Otros hallazgos que es común encontrar en casos avanzados es la hiponatremia, elevaciones de aminotransferasas séricas y bilirrubina, azoemia y prolongación de los tiempos parciales de tromboplastina y protrombina (12). La hiponatremia es un hallazgo particularmente común en pacientes que presentan afectación del sistema nervioso central. La azoemia es frecuente y suele deberse a la hipovolemia; La necrosis tubular aguda es resultado de hipotensión sistémica con afectación multiorgánica. En este último grupo de pacientes el análisis de orina puede revelar cilindros granulares gruesos (18). En un pequeño número de casos, la ictericia y la insuficiencia renal pueden predominar y confundir la presentación clínica.



## 2.4 Tratamiento

El aspecto más importante para el tratamiento oportuno y eficaz de una enfermedad rickettsial es el reconocimiento clínico temprano. Cuando se sospecha o se considera razonable una rickettsiosis se debe administrar un tratamiento empírico inmediato con un antibiótico eficaz (20) el tratamiento de primera elección son las tetraciclinas, de las cuales la doxiciclina es la más utilizada tanto en niños como en adultos, incluidos niños menores de 8 años de edad, la dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día (vía oral o intravenosa) para adultos y de 2.2 mg/kg dos veces al día (vía oral o intravenosa), la duración óptima del tratamiento no ha sido bien establecida sin embargo la recomendación actual es que se extienda al menos hasta 3 días posteriores a que la fiebre desaparezca, lo que típicamente implica un curso de tratamiento de aproximadamente 7 a 10 días. Un tratamiento alternativo es el cloranfenicol, aunque este medicamento debe limitarse a casos severos o si existe evidencia de alergias a las tetraciclinas, la CDC reporta información donde se observó mayor mortalidad con el uso del cloranfenicol que con el uso de tetraciclinas por lo que es importante llevar seguimiento estricto a la serie hematológica debido a los efectos adversos asociados que puede generar (1). En caso de no tener respuesta adecuada a las 48 horas, se debe sospechar de otro diagnóstico o sospechar una co-infección (34)

## 2.5 Factores de riesgo de infección grave o mortal

El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento es un factor de riesgo importante para el incremento de la mortalidad en esta enfermedad.

En un estudio se observó que el inicio del tratamiento con doxiciclina después del 5º día incrementó 4.3 veces el riesgo de presentar mortalidad (IC 95%, 1.1 a 16.4) La deficiencia de G6PD, el tratamiento con sulfonamidas, la edad más joven, el período de incubación más corto, la ausencia de erupción cutánea, la diabetes mellitus y el retraso en la administración de fármacos antirickettsiales se asocian con un peor resultado (20)



## 2.6 Complicaciones

Las infecciones por *Rickettsia* son causadas por bacterias intracelulares obligadas que afectan principalmente al endotelio microvascular, lo que lleva a una serie de complicaciones clínicas, las complicaciones más comunes y graves de las rickettsiosis, incluyen edema cerebral y pulmonar no cardiogénico, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), necrosis que puede llegar a requerir amputación, y daño multiorgánico que afecta al sistema nervioso central y los riñones (35). Según la Guía de práctica clínica prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsi* en población pediátrica y adulta las complicaciones reportadas son: septicemia por germen no especificado en el 33%, coagulación intravascular diseminada en el 6.3%. En el sistema pulmonar se ha observado la presencia de neumonía inespecífica 27%, edema pulmonar, 17%. En el sistema nervioso central: encefalitis 6%, edema cerebral 6%, la azoemia prerrenal que puede conducir a necrosis tubular aguda y a la necesidad de hemodiálisis llevando a insuficiencia renal 11% e insuficiencia hepática en el 3% de los pacientes. (1)

### Antecedentes

#### **Rickettsiosis**

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2010, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector, se define como un grupo genérico de enfermedades que son causadas por al menos ocho especies de bacterias del género *Rickettsia*.

En México se pueden reconocer tres especies predominantes de esta bacteria (anexo 1). El de mayor impacto para la Salud Pública es el producido por la *Rickettsia rickettsii* cuya enfermedad se conoce como la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas (FMMR) (33)

## **Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas (FMMR)**

Es producida por *Rickettsia rickettsi*, bacteria gram negativa, intracelular obligada, cuyo principal vector y reservorio es la garrapata *Rhipicephalus Sanguineus*, esta enfermedad es un padecimiento altamente mortal y con complicaciones graves si no se detecta de forma oportuna. En México desde 1930 se tienen registros de la presencia clínica de esta enfermedad distribuyéndose con mayor prevalencia, en los estados del norte del país que presentan climas cálidos y áridos (33).

Para realizar el protocolo de investigación “Hipoalbuminemia como factor de letalidad en pacientes con diagnóstico de *Rickettsia* en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, es importante considerar definiciones operacionales que son establecidas en el manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vector (InDre) (22).

### **Caso sospechoso**

Toda persona con fiebre acompañada de cualquiera de los siguientes: hiperemia faríngea, rash cutáneo, vómito, dolor abdominal, diarrea (en quienes puedan referir se añadirá la presencia de cefalea) y que además se identifique alguno de los siguientes factores epidemiológicos (22):

- Presencia de vectores en áreas de residencia o visitadas en las dos semanas previas al inicio del cuadro
- Antecedente 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 probable de rickettsiosis**

Caso sospechoso que presente dos o más de los siguientes: Alteraciones neurológicas (indiferencia al medio, irritabilidad, estupor, coma, convulsiones, signos meníngeos; aumento de los tiempos de coagulación (por arriba del estándar del laboratorio clínico), anemia, Hiponatremia (sodio sérico menor a 135 meq/L), Elevación de DHL mayor a 350 UI, Acidosis (metabólica y/o respiratoria) (22)



## **Caso confirmado de rickettsiosis**

Todo caso probable en quien se confirme la presencia de *Rickettsia spp* mediante pruebas de laboratorio que hayan sido avaladas y autorizadas por la autoridad competente (22)

## **Albúmina sérica**

La albúmina es una proteína producida por el hígado. El rango normal es de 3.4 a 5.4 g/dL (de 34 a 54 g/L) (27). La albúmina desempeña un importante y múltiple rol en el organismo dentro de estos se incluye el mantenimiento de la presión coloidosmótica plasmática y el transporte de diversas sustancias tanto endógenas (electrolitos: calcio, zinc, ácidos grasos, bilirrubina, vitaminas liposolubles, hormonas), como exógenas (fármacos). Contribuye al reservorio de aminoácidos que son destinados a la síntesis proteica y participa en la regulación del equilibrio ácido - base del organismo por lo que presenta una importante actividad tampón en fluidos extravasculares. Además, previene la formación patológica de trombos plaquetarios, inhibe el daño oxidativo al captar radicales libres en estados inflamatorios y contribuye al mantenimiento fisiológico de la integridad endotelial y permeabilidad microvascular (26).



## Hipoalbuminemia

Es una condición clínica en la cual existe una disminución en los niveles séricos de albúmina por debajo de 3,5 g/dL. Se considera leve a partir de un valor entre 3,5 g/dL a 3 g/dL, moderada valores entre 3 a 2,5 g/dL y severa cuando es menor a 2,5 g/dL.

La hipoalbuminemia puede aparecer en las primeras horas después de una enfermedad aguda, un trauma o como complicaciones postoperatorias. Está fuertemente vinculada a un estado inflamatorio activo, sin importar la condición nutricional del paciente, por lo que es un reflejo del estrés fisiológico.

Se asocia con la adquisición y la gravedad de enfermedades infecciosas, ya que las respuestas inmunes innatas y adaptativas intactas dependen de la albúmina, su oxidación y degradación afecta las interacciones que existen con mediadores lipídicos bioactivos que desempeñan papeles importantes en la defensa y reparación antimicrobiana (37).

### Hipoalbuminemia en el paciente crítico pediátrico

En el paciente crítico las cifras bajas de albúmina pueden ser ocasionadas por la presencia de alteraciones en la síntesis, aumento del catabolismo, aumento en la pérdida y alteraciones en la distribución tisular. En la mayoría de los pacientes en estado crítico, existe una respuesta inflamatoria que causa daño en el tejido endotelial con un incremento en la permeabilidad capilar, provocando así la extravasación de fluidos y albúmina. Por lo tanto, *“la hipoalbuminemia asociada a este fenómeno es un indicador de aumento en la permeabilidad vascular”* (Quispe et al ,2023) (28).

Durante los años 2018 a 2021 Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo de series de casos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez” donde se estudiaron 216 pacientes, la albúmina presentó niveles bajos en 118 pacientes (54,6 %), y de

estos, 66 (56 %) presentaron cifras inferiores a los 3 g/L; es decir una hipoalbuminemia moderada a grave. Los pacientes que presentaron hipoalbuminemia moderada-grave presentaron un mayor riesgo de fallecimiento (23,5 %) a comparación de aquellos que presentaron hipoalbuminemia leve (15,3 %), diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,034$ ); en el grupo de pacientes con hipoalbuminemia moderada- grave falleció el 67 %, en relación con el 33 % de los pacientes con niveles clasificados como leve, por lo que se concluye que la hipoalbuminemia moderada-grave se asocia con mayor riesgo de presentar mortalidad, independientemente del diagnóstico al ingreso (28).

En el año 2016 en el Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. En una base de datos recolectada prospectivamente cuyo objetivo fue determinar si la hipoalbuminemia era un biomarcador pronóstico en pacientes pediátricos con enfermedades graves, se analizaron 271 pacientes, se excluyeron neonatos, pacientes con enfermedad hepática o renal crónica, errores congénitos del metabolismo y aquellos que recibieron administración previa de solución de albúmina. La hipoalbuminemia al ingreso estuvo presente en el 64,2% de ellos. Se realizó ajuste por factores de confusión donde solo el lactato sérico, la puntuación del Pediatric Index of Mortality 2 y la albúmina sérica se asociaron con mayor mortalidad: el aumento de 1,0 g/dL en la albúmina sérica al ingreso resultó en una reducción del 73% en el riesgo de fallecimiento (OR, 0,27; IC del 95%, 0,14-0,51;  $p < 0,001$ ) y se asoció de forma independiente con un aumento del 33% en la probabilidad de alta de la Unidad de cuidados intensivos (OR 1,33; IC del 95%, 1,07-1,64;  $p = 0,008$ ) y aumento de los días sin respirador (OR, 1,86; IC del 95%, 0,56-3,16;  $p = 0,005$ ), por lo que concluyen que el presentar hipoalbuminemia al ingreso a la UCIP se asocia con mayor mortalidad a los 60 días, mayor duración de la ventilación mecánica y menor probabilidad de recibir el alta de la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (38).

En el año 2020 se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario “José Luis Miranda” de Santa Clara, Cuba, se observó que cuando el nivel de albúmina era bajo predominaron los

casos que evolucionaron al choque séptico (67, 73.6%) a diferencia de lo que se apreció con un nivel de albúmina normal donde existen menos pacientes que evolucionaron al choque séptico (38, 40.9%) por lo que “*se puede afirmar que los niveles bajos de albúmina influyen en la progresión de los pacientes pediátricos a estadios avanzados de la sepsis, así como incidir en una mayor letalidad*” (Navarro Céspedes, et al 2020)(26).

En 2021 se realizó un estudio prospectivo en el Hospital Infantil de la Universidad de Fayum, se registró la información demográfica, clínica y de laboratorio de los participantes incluidos en la investigación. Se estableció el nivel de riesgo para la mortalidad infantil III (PRISM-III). Se realizó una evaluación del nivel de albúmina en las 24 horas siguientes al ingreso. Los hallazgos incluyeron la mortalidad, la permanencia en la UCI pediátrica y en el hospital, la necesidad y el tiempo de la ventilación mecánica, así como la utilización de medicamentos inotrópicos. El 26% de los pacientes presentó hipoalbuminemia al ingresar con un índice de mortalidad notablemente superior al de los individuos con niveles normales de albúmina (42,3% contra 17,6%, respectivamente,  $p = 0,011$ ). Cada unidad de aumento de albúmina sérica disminuyó el riesgo de mortalidad en un 28,9%, la incorporación de la albúmina sérica con la puntuación PRISM-III fue más predictiva de mortalidad que cualquiera de los predictores por sí solo, concluyendo que la hipoalbuminemia al ingreso es un buen predictor de mortalidad. (39)

En 2022, se realizó un estudio multicéntrico en cuatro unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de hospitales terciarios en diferentes ciudades de la región sureste de Turquía cuyo objetivo era encontrar la asociación entre los niveles de albúmina sérica al ingreso y los resultados clínicos en unidades de cuidados intensivos pediátricos, se realizó un análisis ROC para predecir la mortalidad en función de la hipoalbuminemia. Se incluyeron un total de 1329 pacientes que ingresaron en UCIP entre el 1 de enero de 2022 y el 1 de enero de 2023. La tasa de mortalidad reportada fue del 16,2%, se encontró que los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron estancias significativamente más largas en la UCIP y en el hospital en comparación con los que tenían niveles normales de albúmina ( $p = 0,025$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). Por lo que existen pruebas sólidas de que los

niveles de albúmina son un fuerte predictor de mortalidad, con una tasa predictiva del 84,5% (OR: 0,322; IC del 95%: 0,263-0,395;  $p < 0,001$ ) por último concluyen que “el nivel sérico de albúmina puede servir como un indicador eficaz de la mortalidad y los resultados en niños críticamente enfermos” (Ari, H.F et al 2024) (40).

## Hipoalbuminemia y rickettsiosis

La hipoalbuminemia se ha identificado como un posible marcador de la gravedad de la enfermedad, dado que se asocia con disfunción multiorgánica, una característica común en las infecciones graves ocasionadas por *Rickettsia* (45). En el 18-38% de los casos de *Rickettsia* se reporta hipoalbuminemia, uno de los principales efectos del daño endotelial es el incremento de la permeabilidad capilar, lo que puede desencadenar edema, hipotensión con shock distributivo, hipoalbuminemia e insuficiencia prerrenal secundaria.

Esta alteración se ha vinculado con un mayor riesgo de complicaciones, como se observa en el tifus de los matorrales, donde la hipoalbuminemia predice el desarrollo y la gravedad de la lesión renal aguda (45).

En 2022, la Dra. Diana Alejandra Manzanera Ornelas, en su tesis titulada “Concomitancia entre enfermedades transmitidas por garrapatas: *Rickettsia spp.*, *Ehrlichia spp.* y *Anaplasma spp.*”, observó una disminución diaria de 0.13 g/dL (B = -0.13) en el 60% de los pacientes atribuyendo esta alteración a la infección ocasionada por *Rickettsia spp.* (25).

Aunque se reconoce que la hipoalbuminemia puede ser un marcador de gravedad en diversas infecciones, el papel que desempeña en la rickettsiosis continúa siendo incierto, los estudios que existen se han enfocado principalmente en factores clínicos y epidemiológicos, pero la influencia de variables bioquímicas, como los niveles de albúmina, sigue siendo un área poco estudiada y que requiere mayor investigación.



## **Letalidad**

Proporción de casos de una enfermedad que resultan mortales con respecto al total de casos en un periodo de tiempo. Muestra la gravedad de una enfermedad desde el punto de vista poblacional (su capacidad para producir la muerte).

Es un indicador de la virulencia de un problema de salud y por tanto del pronóstico. Se usa principalmente para enfermedades infecciosas agudas, como en el caso de la Rickettsiosis (32).

## **Letalidad por Rickettsiosis en México y Chihuahua**

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsi* transmitida por garrapatas, es la rickettsiosis de mayor importancia para la salud pública en México, estas fueron reconocidas desde mediados de 1930, siendo los más afectados los estados del norte; Coahuila, Sinaloa, Sonora, Durango y Chihuahua.

A partir de 2009 en México se incrementa el registro de casos por asociación clínico-epidemiológica de rickettsiosis en el Sistema de Notificación Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades Sujetas a Vigilancia Epidemiológica.

En lo que va del 2024 en los casos por entidad federativa de Enfermedades Transmitidas por Vector hasta la semana epidemiológica 35 a nivel nacional se han reportado 324 casos con una letalidad reportada del 31 %.

Hasta la semana 34 el estado de Chihuahua reporta 56 casos de los cuales 31 fueron defunciones, es decir, una letalidad del 55%, por lo que autoridades en el Estado han emitido una alerta sanitaria (SINAVE/DGE/Salud,2024).

En 2018, la Dra. Dra. Elvira Solís Alvarado, en su tesis titulada “*Factores asociados a la letalidad por rickettsiosis transmitida por garrapatas en el HGZ No. 30 de Mexicali, Baja California.*” Realizo un estudio observacional, transversal, retrospectivo de pacientes que fallecieron por rickettsiosis en el periodo de 2014-2018 en el Hospital General de Zona No. 30 del IMSS en Mexicali, Baja California Este estudio demostró que las infecciones por rickettsiosis tienen una gran letalidad, donde 6 de cada 10 pacientes hospitalizados fallecieron (letalidad del 60%). Se



realizo análisis de los resultados de laboratorio de los pacientes estudiados encontrando una asociación significativa con letalidad en los pacientes que presentaron síntomas gastrointestinales como diarrea y dolor abdominal, dentro de las complicaciones que se mostraron como predictores de mortalidad fueron la disfunción respiratoria, cardiovascular además de las alteraciones en la función renal y hepática. (46).

En el hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua se han realizado varias investigaciones desde el 2014 cuando se iniciaron los primeros reportes de casos de esta enfermedad en el Estado, la primera tesis por la Dra. María Isabel Pacheco Arizpe titulada “Factores Asociados a morbilidad y letalidad por Rickettsiosis en niños y adolescentes del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del periodo 2014 a 2017” y la continuación por el Dr. Cruz Esteban Ochoa Ramírez del periodo 2014 a 2020, se determinó una mortalidad en el hospital del 30% en pacientes que habían sido manejados con doble esquema antibiótico ( $p=0.009$ ) y 100% mortalidad en pacientes únicamente manejados con monoterapia ( $p=0.013$ ), así mismo asocian la mortalidad con al retraso en el inicio del tratamiento con un promedio de días de evolución de  $6 \pm 2.8$  (42,43).

Sin embargo, a pesar de que se han realizado diversas investigaciones que abordan los factores asociados a la mortalidad en pacientes con rickettsiosis, no se ha identificado información concluyente que relacione alteraciones laboratoriales específicas, como la hipoalbuminemia con la letalidad en esta enfermedad.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La rickettsiosis es una enfermedad que ha resurgido en México, ganando cada vez más importancia para la salud pública a causa del incremento sostenido de casos y fallecimientos desde el año 2013. La tasa de letalidad va desde un 17% hasta 55%, siendo los estados del norte del país los más afectados, en particular Baja California, Sonora y Chihuahua. Los números de letalidad fluctúan en función de la sospecha clínica y la capacidad de efectuar un diagnóstico oportuno por lo que se calcula que la incidencia verdadera es incluso superior “*La letalidad es especialmente alta en la*



*población pediátrica, sobre todo en niños menores de 10 años” (Rodríguez-Muñoz et al., 2023).*

Tan solo en el 2024, el estado de Chihuahua reporta 56 casos de los cuales 31 fueron defunciones, es decir, una letalidad del 55%.

Uno de los desafíos clínicos más importantes en el manejo de la rickettsiosis es la identificación de factores de riesgo y marcadores pronósticos que puedan ayudar a los profesionales de la salud a predecir la gravedad de la enfermedad y la mortalidad asociada.

Entre los múltiples factores que pueden influir en el curso clínico de la rickettsiosis, se ha planteado que la hipoalbuminemia podría desempeñar un papel importante como predictor de letalidad. *“La hipoalbuminemia se ha asociado a la progresión de los pacientes pediátricos a estadios avanzados de la sepsis, por lo que se ha asociado significativamente con malos resultados clínicos”* (Navarro Céspedes, et al 2020), por lo cual se ha propuesto como un marcador de gravedad y factor pronóstico en diversas enfermedades infecciosas y no infecciosas (25,26). Se ha reportado también que por cada 1 g/dl que disminuye la albúmina, el riesgo de morbilidad y mortalidad aumentaría hasta en un 89%, y que la mortalidad asociada en pacientes que presentan niveles de albúmina < 2 g/dl esta cercana al 100% (Navarro Céspedes, et al 2020).

Sin embargo, a pesar de la importancia potencial de la hipoalbuminemia como factor pronóstico en pacientes con esta enfermedad, la evidencia disponible hasta la fecha en este contexto es limitada y contradictoria sobre todo en la población pediátrica ya que la mayoría de los estudios que han estudiado esta asociación se han realizado en poblaciones pequeñas, en población adulta y en entornos clínicos específicos lo que limita la generalización de los resultados.

Por lo cual, existe la necesidad de llevar a cabo estudios clínicos bien diseñados que evalúen la asociación entre la hipoalbuminemia y la letalidad en pacientes con rickettsiosis.



El objetivo de este protocolo de investigación es ofrecer un fundamento sólido para optimizar la estratificación del riesgo y la gestión clínica de los pacientes con esta enfermedad potencialmente mortal.

Por lo tanto, ¿Es la hipoalbuminemia un factor predictor de letalidad en pacientes con diagnóstico de Rickettsia?

## JUSTIFICACIÓN

La hipoalbuminemia es una condición médica común que se encuentra en una variedad de enfermedades, incluidas las infecciones sistémicas como la rickettsiosis.

Si bien el impacto de la hipoalbuminemia se ha estudiado más ampliamente en pacientes adultos, existe una relativa escasez de literatura en la población pediátrica (30). En la mayoría de los pacientes críticos, subyace una respuesta inflamatoria que provoca daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar, con la consiguiente extravasación de fluidos y de proteínas, además en estos pacientes hay una disminución en la síntesis hepática de albúmina como consecuencia del aumento en la producción de reactantes de fase aguda y a un catabolismo aumentado producto de los corticoesteroides que son generados como respuesta al estrés. Por último, la isquemia, la hipoxia y el daño oxidativo que aparecen en el paciente crítico tiene a la albúmina como la principal diana extracelular.

Se ha demostrado que los niveles séricos de albúmina tienen valor pronóstico para complicaciones clínicas en escenarios diferentes, por lo que se ha propuesto como un biomarcador excelente y rentable que se puede evaluar de forma fácil y económica, proponiéndolo como un indicador eficaz al momento de ingreso para predecir la mortalidad. *“Es fácil de utilizar, no requiere el uso de sistemas de puntuación o pruebas que requieran análisis largos y complejos, y está fácilmente disponible”* (Hatice Feray A. et al. 2024).

“La hipoalbuminemia se ha asociado a la progresión de los pacientes pediátricos a estadios avanzados de la sepsis, por lo que está fuertemente asociada con malos resultados clínicos” por lo cual se ha propuesto como un marcador de mal pronóstico en niños gravemente enfermos” (Navarro Céspedes, et al 2020).

Si se evidencia que la hipoalbuminemia tiene un impacto considerable en la letalidad en pacientes con *Rickettsia*, esto podría propiciar al desarrollo de intervenciones orientadas a recuperar los niveles normales de albumina (administración de albumina exógena) contribuyendo de esta manera a disminuir la mortalidad y potenciar la respuesta clínica en estos pacientes, lo que conduciría a estrategias terapéuticas más eficaces.

Así mismo estudiar la relación entre la hipoalbuminemia y la letalidad en pacientes con rickettsia puede contribuir al conocimiento general sobre la fisiopatología de la enfermedad con la mejora en la comprensión de los mecanismos subyacentes de la infección y en última instancia a un mejor diagnóstico, tratamiento y manejo.

## HIPÓTESIS

**Hipótesis nula (H0):** No existe una asociación significativa entre la presencia de hipoalbuminemia y el riesgo de letalidad en pacientes con *Rickettsia*.

**Hipótesis alternativa (H1):** Existe una asociación significativa entre la presencia de hipoalbuminemia y un mayor riesgo de letalidad en pacientes con *Rickettsia*.

**Hipótesis secundaria:**

Los pacientes con *Rickettsia* que presentan hipoalbuminemia tienen una mayor gravedad de la enfermedad, medida por parámetros clínicos como la necesidad de ingreso en cuidados intensivos o la presencia de complicaciones sistémicas.

## OBJETIVOS

**Objetivo principal**

- Evaluar si la presencia de hipoalbuminemia se asocia con un mayor riesgo de letalidad en pacientes con diagnóstico confirmado de *Rickettsia*.



## Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de hipoalbuminemia en pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de *Rickettsia* en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.
- Identificar otros factores clínicos y de laboratorio asociados con la letalidad en pacientes pediátricos con *Rickettsia*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de estudio:

Observacional analítico

### Diseño de estudio:

Estudio de Cohorte Retrospectiva.

Se recopilan datos de pacientes con diagnóstico de *Rickettsia* confirmado que hayan sido atendidos previamente en el Hospital infantil de Especialidades.

Se separan en 2 grupos: los que presentan hipoalbuminemia y los que no. Se analiza el desenlace en términos de letalidad.

### Población de estudio:

Pacientes diagnosticados con *rickettsia* en el Hospital infantil de especialidades de Chihuahua durante el periodo Junio 2014- Junio 2024

### Lugar de realización:

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

### Criterios de selección

#### Definición de Grupos:

##### 1. Grupo expuesto:

Pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado de rickettsiosis que presentan hipoalbuminemia.

- Criterios para definir hipoalbuminemia: albumina menor 3.5 g/dL



## 2. Grupo no expuesto

Pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado de rickettsiosis que no presentan hipoalbuminemia.

- Albúmina sérica  $\geq 3.5$  g/dL

### **Criterios de no inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de rickettsiosis no confirmado.
- Pacientes con datos clínicos o de laboratorio insuficientes para el análisis.
- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes con inmunodeficiencia, enfermedades hepáticas crónicas, nefropatía avanzada u otras condiciones médicas que podrían influir en los niveles de albúmina en sangre

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes con datos clínicos, pero sin realización de prueba de PCR para Rickettsia
- Pacientes con falta de derechohabencia al sistema de salud del Hospital Infantil de Especialidades.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

**Nivel de Confianza:** 95%

**Poder de la Prueba:** 80%

**Relación de expuestos y no expuestos:** 1:1

**Frecuencia esperada de letalidad según grupo:**

Frecuencia esperada de letalidad en pacientes con hipoalbuminemia: 65%

Frecuencia esperada de letalidad en pacientes sin hipoalbuminemia: 35%

**Riesgo Relativo:**  $65/35 = 1.85$

Por lo tanto, el tamaño mínimo de muestra es de 98 pacientes.

Parámetro	Si letalidad	No letalidad
Hipoalbuminemia	65%	35%
No hipoalbuminemia	35%	65%

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

### Variable dependiente

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Letalidad	Decesos producidos por determinada enfermedad	Categórica dicotómica	nominal	1= Si (letalidad presente) 0= No (letalidad ausente)

### Variable independiente

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Hipoalbuminemia	Disminución de albúmina en la sangre	Categórica dicotómica	nominal	1= Si 2= No

## Terceras variables

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido de la fecha de nacimiento hasta el presente, en un individuo vivo	Cuantitativa	Número de años	Años
<b>Sexo</b>	Carácter o cualidad biológica que distingue al femenino con el masculino.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
<b>Tiempo de evolución al ingreso</b>	Tiempo en el cual inician los signos y síntomas de una enfermedad en un paciente a lo largo del tiempo.	De razón, cuantitativa	Número de días de iniciado el cuadro	Días
<b>Tiempo de primer contacto medico</b>	Días transcurridos desde el inicio de los síntomas y la primera valoración médica	De razón, cuantitativa	Número de días	Días
<b>Colonia</b>	Nombre de la colonia donde habita el paciente	Cualitativa	Nombre	Nombre

<b>Mes en el que se presenta cuadro clínico</b>	Mes del año en que se presentó la sintomatología	cualitativa	Mes	Mes
<b>Aminas</b>	Uso de apoyo inotrópico, crono trópico o vasopresor.	Categórica dicotómica	Nominal	1= Si 0 = No
<b>Albumina exógena</b>	Agente oncótico derivado del plasma	Categórica dicotómica	nominal	1= Si 0 = No
<b>Días de estancia en piso</b>	Cantidad de días que permanece en piso	De razón, Cuantitativa	Número de días	Días
<b>Días de estancia en UTIP</b>	Cantidad de días que permanece en UTIP	De razón, Cuantitativa	Número de días	Días
<b>Evolución</b>	evolución del paciente si se egresa vivo, con secuelas o fallece  Dentro de las secuelas pueden ser neuropatías, crisis convulsivas, amputación de extremidades, gastrointestinales, entre otras,	Cualitativa	Nominal	1 = Vivo sin secuelas  2 = Vivo con secuelas  0 = Muerto
<b>Biometría Hemática</b>	Prueba de laboratorio en la que se expresan las cantidades y	Cuantitativa	De razón	Hemoglobina (g/dL)  2. Hematocrito (%)

	variaciones de los elementos sanguíneos			3. Leucocitos (1000/mm <sup>3</sup> ) 4. Neutrófilo (10 <sup>3</sup> /μl) 5. Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μl) 6. Monocitos (10 <sup>3</sup> /μl) 7. Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)
<b>Creatinina sérica</b>	Análisis de sangre que se utiliza para verificar cómo están filtrando la sangre los riñones	cuantitativa	De razón	Creatinina (mg/dL)
<b>Sodio Sérico</b>	Prueba de laboratorio en la que se miden los niveles de sodio presente en la sangre.	Cuantitativa	De razón	Sodio (mEq/L)
<b>Función hepática</b>	Análisis de sangre que miden diferentes enzimas, proteínas y sustancias producidas por el hígado	Cuantitativa	De razón	1. Bilirrubina total (mg/dL) 2. Bilirrubina directa (mg/dL) 3. Bilirrubina indirecta (mg/dL) 4. Albúmina (g/dL) 5. Fosfatasa alcalina (UI/L) 6. AST (UI/L) 7. ALT (UI/L)
<b>Proteína C reactiva</b>	Proteína que elabora el hígado cuando se presenta inflamación o daño de un tejido en el cuerpo.	Cuantitativa	De razón	PCR (mg/dL)



---

<b>Tiempos de coagulación</b>	Análisis que evalúa la integridad de las plaquetas y la formación del coágulo.	Cuantitativa	De razón	1. TP (seg) 2. TTP (seg) 3. INR
-------------------------------	--	--------------	----------	---------------------------------------

---

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1.- Análisis univariado proporciones simples y relativas de las variables dicotómicas y de las continuas medidas de tendencia central y de dispersión.

2.- Análisis bivariado riesgo relativo, intervalos de confianza 95% X<sup>2</sup> valor de la p, t de Student para muestra pareadas y t de Student para muestras independientes.

3.- Análisis multivariado, a través de Modelo de Regresión Logística, para buscar el mejor modelo que explique la Letalidad en función de la variable dependiente y terceras variables.

### RECURSOS

#### **Humanos:**

- Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua previa autorización de padres o tutores.
- Personal de epidemiología para el envío de muestras al Laboratorio Regional y recopilación de información
- Personal de laboratorio responsable de procesar y analizar las muestras biológicas recopiladas durante el estudio, incluidos los análisis de sangre para medir los niveles de albúmina y otras variables de interés.
- Personal médico y enfermería para evaluación clínica de los participantes, la realización de historia clínica, procedimientos médicos necesarios, la

interpretación de los resultados de laboratorio y la atención clínica de los participantes durante el estudio.

### Físicos:

- Material para toma de muestra y tubos para sangre total o suero.
- Equipo para procesamiento de muestras de laboratorio.
- Computadora para captura de datos.

### Financieros:

- Instalaciones electrónicas del hospital y del Laboratorio Regional y UACH.
- Personal de salud ya integrado a la base del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

### Costos de material

Material	Precios
Hojas de papel tamaño carta	\$500.00
Plumas (azul)	\$90.00
Computadora portátil (laptop)	\$14000.00
Luz	\$1000.00
Internet	\$500.00
Tubos de ensayo	\$1200.00
Pruebas de funcionamiento hepático	\$1757 (precio unitario) \$186,242.00
Biometría hemática	\$215 (precio unitario) \$22,800.00
Gasometría	\$760 (precio unitario) \$80,560.00
Tiempos de coagulación	\$300 (precio unitario) \$32,000.00
Proteína C reactiva	\$215 (precio unitario) \$22,800.00



Química sanguínea	\$120(precio unitario) \$12,720.00
Electrolitos séricos	\$300 (precio unitario) \$31,800.00
RT-PCR rickettsia	\$6600 (precio unitario) \$700,000.00
<b>TOTAL</b>	<b>\$1,083,412.00</b>

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se pedirá el consentimiento informado (anexo 2) a los padres al tratarse de pacientes pediátricos donde se confirma su consentimiento para llevar a cabo procedimientos como la recolección de muestras y la utilización de la información del paciente para fines académicos y educativos. Con la salvaguarda de la información del paciente, se llevarán a cabo los siguientes análisis de laboratorio: biometría hemática, química de la sangre, pruebas de funcionamiento hepático, proteína C., para su evaluación integral y valorar la gravedad de la enfermedad, así como muestra para PCR de *Rickettsia*, para confirmación diagnóstica. El Comité Local de Investigación y el Comité de Bioética Institucional realizarán una evaluación para garantizar el cuidado y bienestar de los participantes y sus familias en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Se ajusta a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, en lo concerniente al expediente médico. Este análisis se realizará conforme a los principios éticos definidos en la Declaración de Helsinki y sus apartados generales 4, 5, 6, 7, 8. Estos aseguran la privacidad de la información de los pacientes que serán evaluados; se suprimirá el nombre de aquellos que ingresen al protocolo para preservar su seguridad y confianza. Se detallará a los padres o tutores de forma exhaustiva los objetivos del protocolo a llevar a cabo, donde se especificarán los propósitos de este y la capacidad de pedir su salida en cualquier punto de la investigación.

Este es un protocolo sin conflicto de intereses, sin financiamiento externo al presupuesto utilizado en el HIECH y del área de enseñanza e investigación de la UACH.



## METODOLOGÍA OPERACIONAL

Todo paciente que ingrese y cumpla con las definiciones operacionales establecidas en el manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vector para enfermedad febril exantemática tipo rickettsiosis, se notificará al equipo de investigación a su momento de llegada a urgencias o ingreso al hospital. Se realizará historia clínica completa (anexo3), preguntando por lugar de residencia y colonia donde viven, días de evolución, sintomatología, si hubo contacto con garrapatas o mascotas. Al ingreso, se tomarán muestras sanguíneas para procesarse en el laboratorio del HIECH: biometría hemática, Proteína C reactiva, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación y gasometría; así como muestra para procesamiento de PCR para *Rickettsia* en el laboratorio Regional, Luego se llevará a cabo un análisis estadístico y una representación gráfica de los resultados.

### **Toma de muestra**

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

### **Extracción de Ácidos nucleicos (ADN y ARN)**

A partir de las muestras de sangre total o suero se extraerá el ADN bacteriano empleando el kit E.Z.N.A.® Universal Pathogen Kit, marca OMEGA Bio-Tek (Cat. D4035-01) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Para cada muestra se realizarán las reacciones de PCR utilizando la mezcla de PCR Radiant™ 2X Taqmastermix, marca Alkali Scientific (Cat. C211)



## Análisis de datos

Se recolectarán los datos del expediente médico físico y digital, junto con los hallazgos de laboratorio del HIECH y laboratorios externos. Los datos recolectados se almacenarán en una hoja de cálculo de Excel y se empleará el programa IBM SPSS para llevar a cabo el análisis estadístico.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2024						2025		
	J u n	J u l	A g o	S e p	O c t	N o v	D i c	E n e	F e b
Inicio de Anteproyecto	X								
1ª revisión	X		X						
Corrección final								X	
Entrega al comité local de investigación								X	
Inicio real del estudio		X							
Recolección de datos		X	X	X	X	X			
Captura de datos									
Análisis de datos								X	
Resultados preliminares								X	
Conclusiones y recomendaciones								X	
Informe final								X	
Presentación en evento académico									X

## RESULTADOS:

En el presente reporte, que incluye el periodo junio 2014 a junio 2024 hubo un total de 112 pacientes con cuadro clínico confirmado para rickettsiosis en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

### Características demográficas y epidemiológicas

De los 112 pacientes, 53 son del sexo femenino y 51 del sexo masculino, con una media de edad de 7.2 años (Grafico 1) de los cuales, 3 fueron menores a 2 años, 31 en el grupo de edad de 2 a 4 años, 47 en el grupo de 5 a 10 años y 31 mayores a 10 años, (Grafico 2).

GRAFICO 1. DISTRIBUCION BAJO LA CURVA DE GAUSS DE EDAD EN AÑOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE RICKETTSSIA EN EL PERIODO 2014-2024

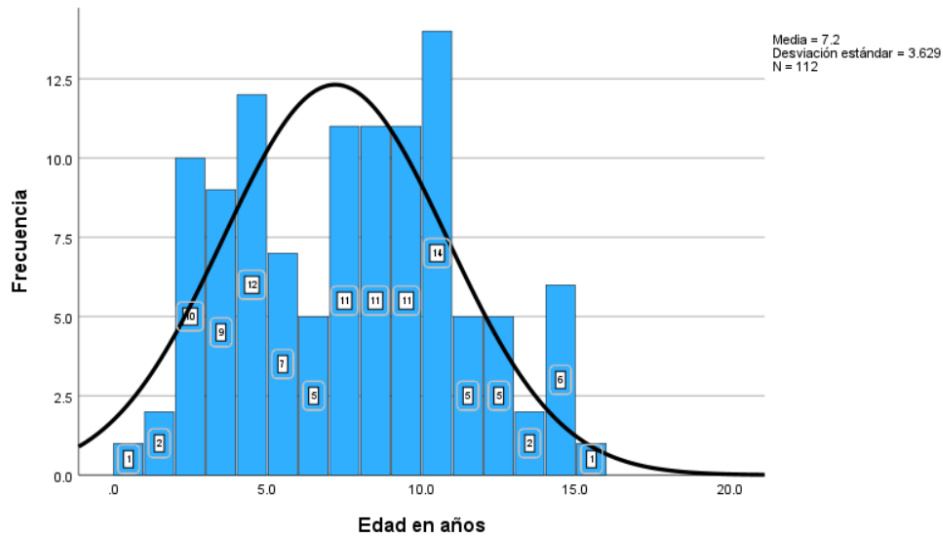
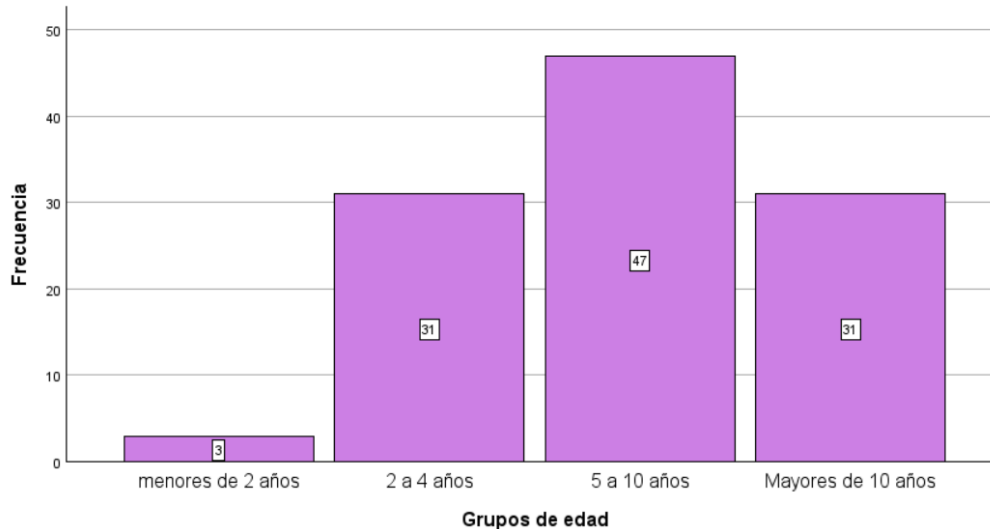


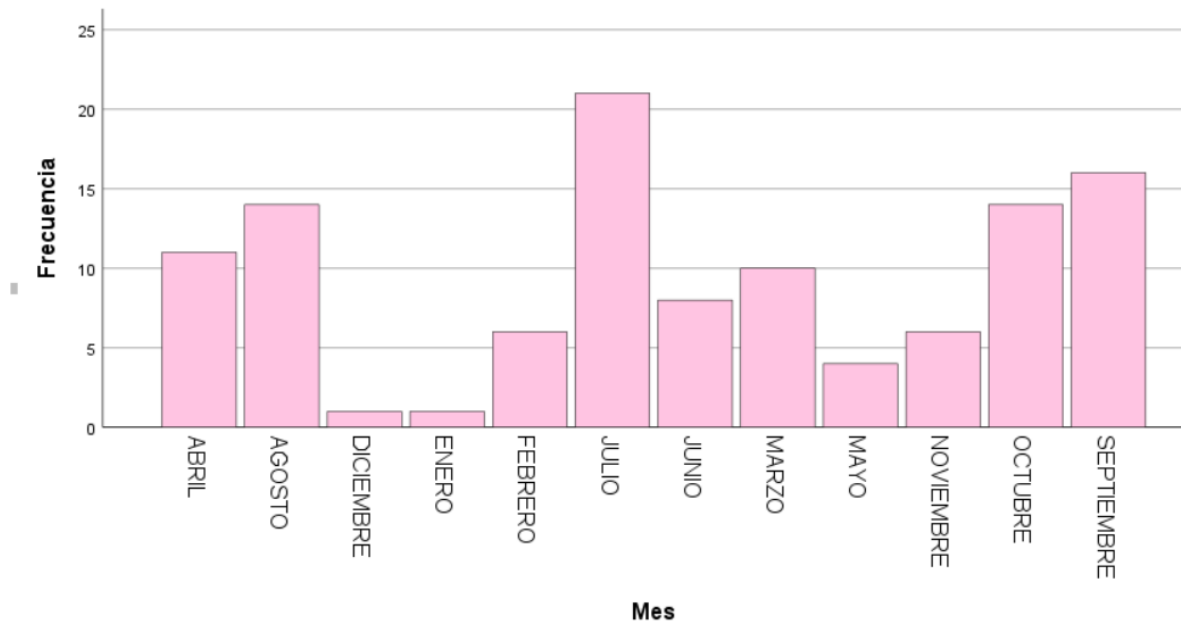
GRAFICO 2. GRUPOS DE EDAD EN AÑOS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE RICKETTSSIA EN EL PERIODO 2014-2024



A su ingreso presentaron un cuadro clínico de 5.2 días de evolución, referidos subjetivamente por los padres o tutor al ingreso por lo que es posible no refleje el tiempo exacto de evolución.

En cuanto a la distribución mensual de los casos de rickettsia durante el periodo observado, se registraron los siguientes datos: 21 casos en julio, 16 en septiembre, 14 en octubre, 14 en agosto, 11 en abril, 10 en marzo, 8 en junio, 6 en noviembre, 6 en febrero, 4 en mayo, 1 en diciembre y 1 en enero. Los meses con mayor prevalencia fueron julio (18.8%), septiembre (14.3%) y octubre (12.5%)(Grafico 3).

**GRAFICO 3. MES DE PRESENTACION DE CUADRO RICKETTSIA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE RICKETTSIA EN EL PERIODO 2014-2024**

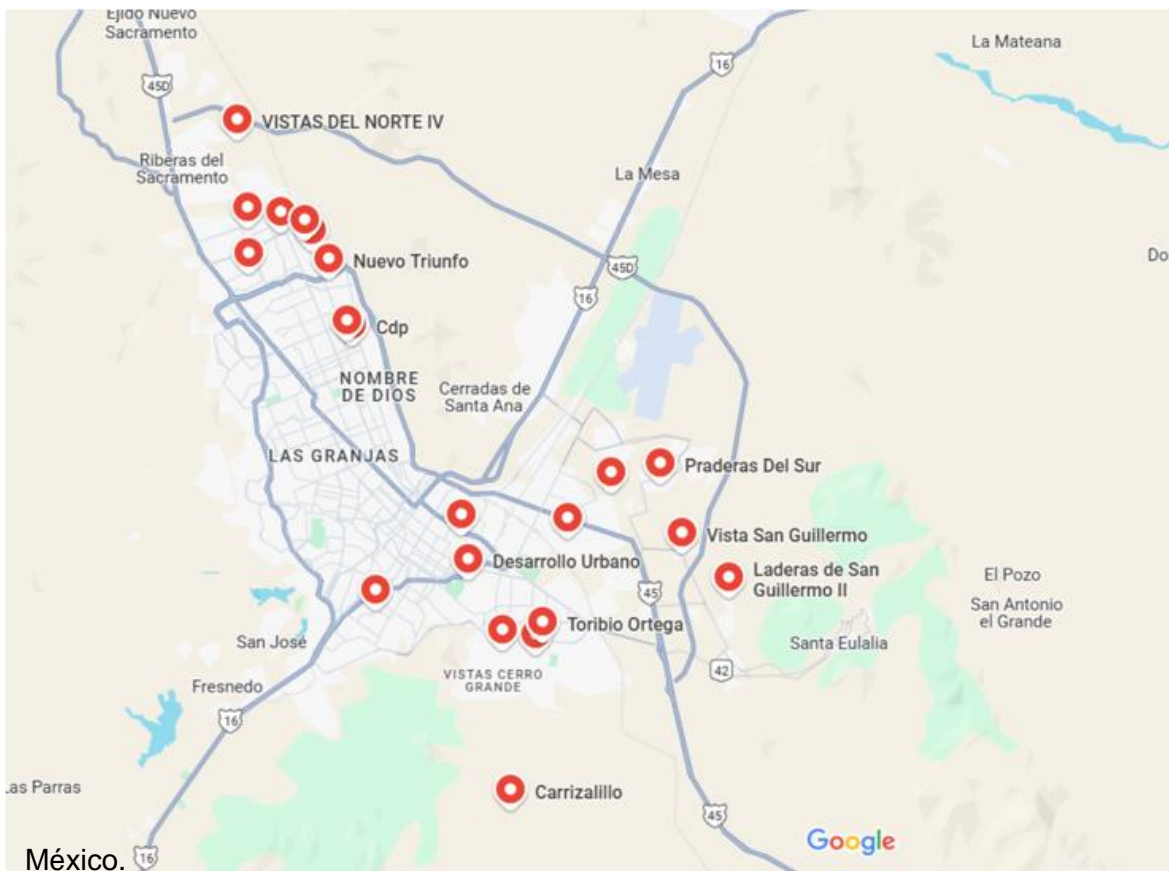


En el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, durante el año 2014 se presentaron 4 casos de rickettsiosis, en 2015 fueron 7, en 2016 se notificaron 18 casos, en 2017 hubo 13, en 2018 se presentaron 6 casos, en 2019 fueron 5, en 2020 se reportaron 15 casos, en 2021 hubo 13, en 2022 se registraron 17, en 2023 se notificaron 10 y hasta junio de 2024 se reportaron 4 casos. El mayor porcentaje de casos se presentó en el año 2016, con un 16%, seguido de 2022, con un 15.2%. Sin embargo, es probable que exista un subregistro, especialmente entre 2014 y

2018, debido a la falta de información en los expedientes clínicos y a la falta de realización de pruebas confirmatorias.

### Distribución geográfica

En cuestión de origen, 112 pacientes son habitantes de la ciudad de Chihuahua, 1 caso en Meoqui, 1 en Aldama y 1 en Aquiles Serdán. En los pacientes originarios de la ciudad de Chihuahua se observó un predominio de casos en colonias ubicadas al Norte y Sur de la ciudad, como se muestra a continuación.



**Figura 3.** Mapa de Distribución de Casos de Rickettsia en la Ciudad de Chihuahua.

La colonia con más casos reportados es **Punta Oriente** con 8 casos, lo que representa el **7.1%** del total. Otras colonias con varios casos incluyen **Desarrollo Urbano, Praderas del Sur, Laderas de San Guillermo y Vistas Cerro Grande,**

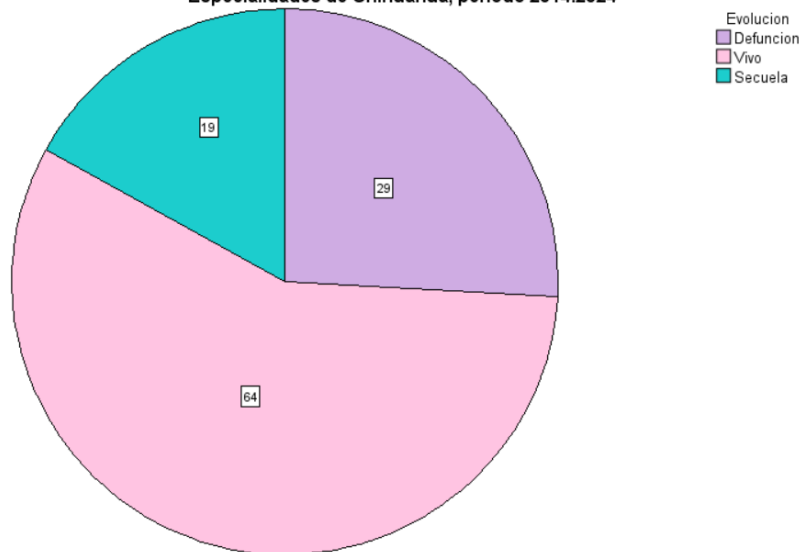
todas con 5 casos, que corresponden al **4.5%** cada una. Por lo tanto, las colonias con más casos registrados deben ser consideradas como zonas de mayor preocupación y riesgo.

### Manejo clínico y complicaciones

En este estudio, de los 112 pacientes evaluados, el 71% (80 pacientes) necesitaron ser admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, con una duración media de 4.3 días. Adicionalmente, el 56.8%, o sea (71 pacientes), requirió la administración de aminas, con una duración media de 2.59 días. Respecto a la duración total de la hospitalización, se reportó un promedio de 9.61 días.

Del total de 112 pacientes, el 25.9% fallecieron, 57.1% sobrevivieron sin secuelas, y el 17.0% sobrevivieron con secuelas (Grafico 4). La secuela más frecuente fue de tipo neurológico; sin embargo, se carece de información suficiente para identificar si hubo secuelas a largo plazo, lo que limita la comprensión completa de las consecuencias de la enfermedad a largo plazo.

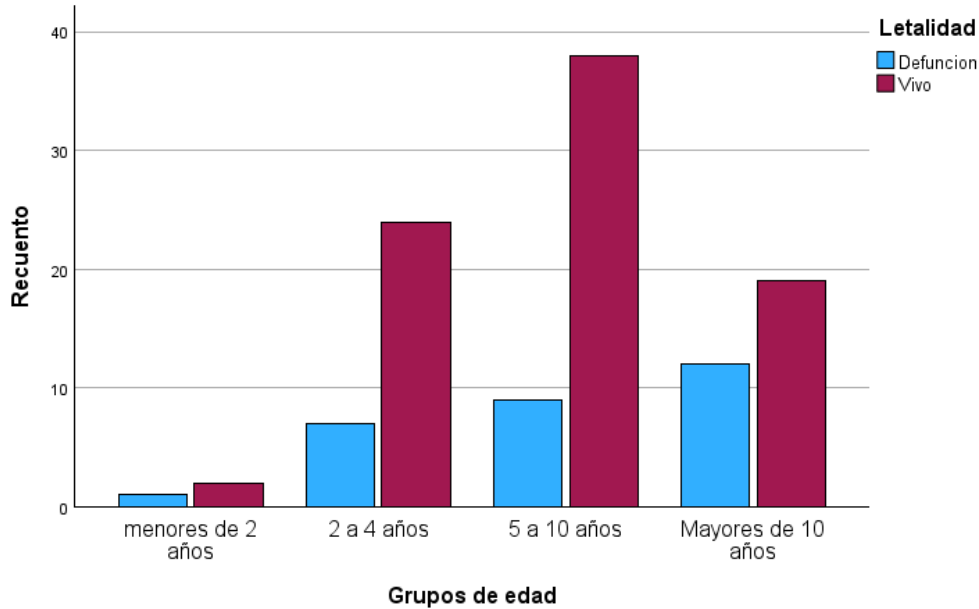
Grafico 4. Evolución Clínica de Pacientes Diagnosticados con Rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2014.2024



### Letalidad en función del grupo de edad y sexo.

En el grupo de menores de 2 años, 1 falleció (3.3%), en el rango de los 2 a 4 años 8 fallecieron (26.7%), en el grupo de 5 a 10 años se reportan 9 fallecimientos (30%) y en el grupo de mayores de 10 años fueron 12 fallecimientos siendo este último grupo los que presentaron mayor porcentaje de letalidad (40%).

Grafica 5. Letalidad según Grupos de Edad: Frecuencia y Distribución en pacientes con diagnóstico de Rickettsia en el Hospital infantil de especialidades de Chihuahua, periodo 2014-2024



En cuanto a letalidad según el sexo, de las 53 mujeres estudiadas, 16 fallecieron (lo que representa el 30.2% de las mujeres) y 37 sobrevivieron (69.8%). De los 59 hombres estudiados, 13 fallecieron (22.0% de los hombres) y 46 sobrevivieron (78.0%). En resumen, se observa que la letalidad fue ligeramente más alta en las mujeres (30.2%) en comparación con los hombres (22.0%).

## Letalidad en función del tiempo de evolución

La distribución de la letalidad en función del tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes estudiados, agrupados en tres categorías según los días de evolución al momento de la consulta:

- < 5 días: 44 pacientes, 7 fallecieron, 15.9% de letalidad, mientras que 37 sobrevivieron, 84% supervivencia.
- > de 5 días: 65 pacientes, 21 fallecieron, 32.3% de letalidad, y 44 sobrevivieron, 67.7% de supervivencia
- >10 días: 2 pacientes, ninguno falleció, 100% de supervivencia.

## Síntomas/signos y letalidad

Se realizó análisis estadístico no paramétrico (análisis bivariado) para el estudio de la relación entre ciertos síntomas/signos clínicos y la letalidad en pacientes con diagnóstico confirmatorio de Rickettsia en el Hospital infantil de especialidades de Chihuahua durante el periodo 2014-2024 (Tabla 1). Reportándose los siguientes hallazgos:

- Alta asociación con letalidad (resultado estadísticamente significativo):

Los síntomas y signos con una relación muy fuerte con letalidad fueron saturación menor del 92% (OR= 21.694,  $p < 0.001$ ), Taquipnea (OR = 10.978,  $p < 0.001$ ) Hipotensión (OR 10.978,  $p < 0.001$ ), bradicardia (OR= 7.025,  $p < 0.001$ ) alteración del estado de consciencia (OR= 9.402,  $p < 0.001$ ), Crisis convulsivas (OR= 3.189,  $p < 0.014$ ), purpura (OR= 4.271,  $p < 0.002$ ) e irritabilidad (OR= 3.199,  $p < 0.010$ )

- Relación marginal:

Diarrea: tiene una asociación leve con la defunción (OR= 2.7,  $p < 0.029$ ), sin embargo, la asociación no es tan fuerte como otros síntomas.

- Sin asociación con letalidad (resultado no estadísticamente significativo):

Fiebre, cefalea, dolor abdominal, odinofagia, rinofaringitis, anorexia, mialgias, artralgias, astenia/adinamia, exantema, petequias, ulcera necrótica y taquicardia no están significativamente relacionados con letalidad ya que los valores de  $p$  son mayores a 0.05.

**Tabla 1. Análisis bivariado: Relación entre la presencia de síntomas/signos clínicos y letalidad en Pacientes con diagnóstico de rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el Periodo 2014-2024.**

Síntomas /signos		Letalidad n (%)		OR	IC 95%	*p
		Defunción	Vivo			
Fiebre	Si	28 (25.5)	82(74.5)	0.745	0.668-0.831	0.560
	No	0 (0)	1(100)			
Cefalea	Si	17 (27)	46 (73)	1.243	0.159-2.977	0.625
	No	11 (22.9)	37 (77)			
Dolor abdominal	Si	14 (33.3)	28 (66.7)	1.964	0.823-4.686	0.125
	No	14 (20)	55 (79.7)			
Odinofagia	Si	1 (12.5)	7(87.5)	0.402	0.47-3.421	0.390
	No	27 (26.2)	76 (73.8)			
Vómitos	Si	16 (27.1)	43 (72.9)	1.24	0.523-2.941	0.625
	No	12 (23.1)	40 (76.9)			
Diarrea	Si	12(40)	18 (60)	<b>2.7</b>	1.087-6.745	<b>0.029</b>
	No	16 (19.8)	65 (80.2)			
Rinofaringitis	Si	7(28)	18(72)	1.204	0.442-3.279	0.717
	No	21 (24.4)	65 (75.6)			
Anorexia	Si	23 (27.7)	60 (72.3)	1.76	0.599-5.192	0.299
	No	5 (17.9)	23 (82.1)			
Mialgias	Si	18 (30.5)	41 (69.5)	1.84	0.761 -4.466	0.172
	No	10 (19.2)	42 (80.8)			
Artralgias	Si	18 (28.1)	46 (71.9)	1.448	0.597-3.511	0.412
	No	10 (21.3)	37 (78.7)			
Astenia/adinamia	Si	25 (28.4)	63 (71.6)	2.513	0.683-9.248	0.155
	No	3 (13.)	19 (86.4)			
Exantema	Si	26 (25)	78 (75)	0.833	0.152-4.556	0.833
	No	2 (28.6)	5 (71.4)			
Petequias	Si	26 (28.3)	66 (71.7)	3.348	0.722 -	0.105
	No	2 (10.5)	17 (89.5)			
Purpura	Si	13 (48.1)	14 (51.9)	<b>4.271</b>		<b>0.002</b>

	No	15 (17.9)	69(82.1)		1.670-10.923	
<b>Úlcera necrótica</b>	Si	5 (38.5)	8(61.5)	2.038	0.607-6.842	0.242
	No	23 (23.5)	75 (76.5)			
<b>Alteración del estado de consciencia</b>	Si	25 (39.1)	39 (60.9)	<b>9.402</b>	2.633-33.571	<b>&lt;0.001</b>
	No	3 (6.4)	44 (93.6)			
<b>Irritabilidad</b>	Si	19 (36.5)	33(63.5)	<b>3.199</b>	1.292-7.921	<b>0.010</b>
	No	9 (15.3)	50 (84.7)			
<b>Crisis convulsivas</b>	Si	11 (44)	14 (56)	<b>3.189</b>	1.232-8.258	<b>0.014</b>
	No	17 (19.8)	69 (80.2)			
<b>Taquicardia</b>	Si	14 (25.9)	40 (74.1)	1.075	0.456-2.532	0.869
	No	14 (24.6)	43 (75.4)			
<b>Bradycardia</b>	Si	11 (61.1)	7 (38.9)	<b>7.025</b>	2.377-20.765	<b>&lt;0.001</b>
	No	17 (18.3)	76 (81.7)			
<b>Hipotensión</b>	Si	26 (36.6)	45 (63.4)	<b>10.978</b>	2.445-49.280	<b>&lt;0.001</b>
	No	2 (5)	38 (95)			
<b>Taquipnea</b>	Si	21 (55.3)	17 (44.7)	<b>11.647</b>	4.251-31.911	<b>&lt;0.001</b>
	No	7 (9.6)	66 (90.4)			
<b>Saturación menor 92%</b>	Si	22 (64.7)	12 (35.3)	<b>21.694</b>	7.291-64.554	<b>&lt;0.001</b>
	No	6 (7.8)	71 (92.2)			

\*  $p$ :  $\chi^2$  para proporciones, IC 95%; intervalo de confianza del 95%, OR: Odds Ratio

### Alteraciones bioquímicas al ingreso y letalidad

Se realizó análisis del desenlace en términos de letalidad con prueba de  $\chi^2$ , confiabilidad 95%, con diversas variables de laboratorio, incluyendo parámetros hematológicos (leucocitos  $<4,000$  y  $>12,000$ , plaquetas  $<50,000$ ) indicadores relacionados con función renal (Creatinina  $>1.0$  mg/dL), función hepática (INR  $>1.5$ ), función metabólica (sodio sérico  $<130$  mmol/L) y marcador de inflamación (PCR  $>90$ ), con la finalidad de evaluar su relación con la letalidad en pacientes con rickettsiosis (tabla 2). Se reportan los siguientes resultados:

**Tabla 2. Análisis bivariado: Relación entre la presencia de alteraciones bioquímicas al ingreso y letalidad en Pacientes con diagnóstico de rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el Periodo 2014-2024.**

		Letalidad n (%)		OR	IC 95%	*p
		Defunción	Vivo			
<b>Leucocitos &lt;4,000</b>	Si	1 (14.3)	6(85.7)	0.514	0.059-4.485	0.540
	No	24 (24.5)	74(75.5)			
<b>Leucocitos &gt;12,000</b>	Si	11(42.3)	15 (57.7)	<b>3.405</b>	1.292- 8.972	<b>0.011</b>
	No	14 (17.7)	65 (82.3)			
<b>Plaquetas &lt;50,000</b>	Si	25 (43.1)	33 (56.9)	<b>35.606</b>	4.594-275.961	<b>&lt;0.001</b>
	No	1 (2.1)	47 (97.9)			
<b>Creatinina &gt;1.0 mg/dL</b>	Si	17 (70.8)	7 (29.2)	<b>33.029</b>	9.325-116.991	<b>&lt;0.001</b>
	No	5 (6.8)	68 (93.2)			
<b>INR &gt;1.5</b>	Si	7 (53.8)	6 (46.2)	<b>6.576</b>	1.856 – 23.298	<b>0.002</b>
	No	11 (15.1)	62(84.9)			
<b>Sodio sérico &lt;130 mmol/L</b>	Si	16 (35.6)	29(64.4)	<b>2.636</b>	1.027-6.767	<b>0.040</b>
	No	9 (17.3)	43 (82.7)			
<b>PCR &gt;90 mg/L</b>	Si	6 (16.7)	30 (83.3)	0.533	0.167-1.708	0.286
	No	9 (27.3)	24 (72.7)			

\* p: x2 para proporciones \*IC 95%; intervalo de confianza del 95%, OR : Odds Ratio

- Alta asociación con letalidad (resultado estadísticamente significativo):

Los pacientes que presentaron leucocitosis >12,000 presentaron una letalidad significativamente mayor con un 42.3% respecto aquellos que no presentaron esta condición, se observó una OR = 3.4, con intervalos de confianza de 1.292- 8.972, con un valor de p de 0.011 ( $p < 0.05$ ). Por lo que **existe una relación estadísticamente significativa entre la letalidad y la presencia de leucocitos >12,000** en los pacientes estudiados. Con OR (odds ratio) de 3.405, es decir que los pacientes con **leucocitosis >12,000 tienen 3.4 veces mayor probabilidad de fallecer** respecto a aquellos que no la presentan.

Los pacientes con nivel de plaquetas <50,000 presentaron una letalidad significativamente mayor con un 43.1% respecto aquellos que no presentaron, con una OR = 35.606, intervalos de confianza de 4.594-275.961 y valor de p de <0.001 ( $p < 0.05$ ). Por lo que **existe una fuerte relación estadísticamente significativa**

**entre la letalidad y la presencia de trombocitopenia <50,000** en los pacientes estudiados. Con un **riesgo de 35.6 veces mayor de fallecimiento** en quienes presentan esta condición.

En relación con las variables relacionadas a la función hepática, se encontró que los pacientes con un **INR >1.5 tienen 6.576 veces mayor probabilidad de fallecer** con ( $p$  0.002, IC 1.856- 23.298), lo que indica una relación estadísticamente significativa.

En cuanto a las alteraciones bioquímicas, se consideró la presencia de hiponatremia (nivel de sodio sérico <130 mmol/L) como un factor de importancia en este estudio encontrándose una odds Ratio (OR) de 2.636, es decir los pacientes con **hiponatremia (Na <130 mmol/L) tienen 2.636 veces mayor probabilidad de fallecer** en comparación a quienes tienen niveles normales de sodio o una hiponatremia leve (IC 1.027 – 6.767,  $p$  0.040) confirmándose de esta manera una asociación estadísticamente significativa entre hiponatremia y letalidad.

- Sin asociación con letalidad (resultado no estadísticamente significativo): Los leucocitos <4,000 (OR = 0.514,  $p$  = 0.540) y la proteína C reactiva (PCR) >90 (OR = 0.533,  $p$  = 0.286) no están significativamente relacionados con letalidad ya que los valores de  $p$  son mayores a 0.05.

### **Hipoalbuminemia y letalidad**

En cuanto a la relación entre la letalidad de los pacientes y la presencia de hipoalbuminemia, en total, se registraron 25 defunciones (24 de pacientes con hipoalbuminemia y 1 de pacientes sin hipoalbuminemia) y 73 sobrevivientes (49 con hipoalbuminemia y 24 sin hipoalbuminemia), con un total de 98 pacientes estudiados, siendo **la letalidad significativamente mayor en los pacientes con hipoalbuminemia en un 32% en comparación con los que no presentaron esta alteración (4.0%)**, esto indica que la presencia de hipoalbuminemia está asociada con un mayor riesgo de defunción (Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis bivariado: Relación entre la Presencia de Hipoalbuminemia y letalidad en Pacientes con diagnóstico de rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el Periodo 2014-2024.**

		Letalidad n (%)		OR	IC 95%	*p
		Defunción	Vivo			
<b>Presencia de hipoalbuminemia</b>	Si	24 (32)	49(67)	11.76	1.5- 92.14	0.004
	No	1 (4)	24(96)			

\*p:  $\chi^2$  para proporciones; OR: Odds Ratio, IC95%: Intervalos de confianza al 95%.

En el análisis estadístico paramétrico (análisis bivariado) según presencia de hipoalbuminemia y letalidad (Tabla 1) se recopilaron los datos de pacientes que contaron con diagnóstico de Rickettsia confirmado en el Hospital infantil de Especialidades, posteriormente se dividieron en 2 grupos; los que presentaron hipoalbuminemia y los que no, posteriormente se realizó análisis del desenlace con prueba de  $\chi^2$ , confiabilidad 95% observando una OR = 11.76, con intervalos de confianza de 1.5 – 92.14, con un valor de  $p$  de 0.004 ( $p < 0.05$ ). Por lo que **encontramos una relación estadísticamente significativa entre la letalidad y la presencia de hipoalbuminemia** en los pacientes estudiados, reflejando una OR (odds ratio) de 11.76 lo cual indica que los pacientes con hipoalbuminemia tienen **11.75 veces más probabilidades de morir** en comparación con los pacientes que no la presentan, siendo esta asociación fuerte (Tabla 3).

Así mismo se analizaron los valores de albumina presentes al ingreso, encontrando que **los pacientes que fallecieron presentaron una media de albúmina al ingreso de 2.49 g/dL, mientras que los pacientes que sobrevivieron tuvieron una media de albúmina al ingreso de 3.15 g/dL**, estos hallazgos presentan relevancia estadística,  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ), intervalo de confianza de 95%, lo que indica que los pacientes fallecidos poseían niveles de albumina notablemente inferiores al momento de ser ingresados respecto a los que sobrevivieron por lo que la albúmina al ingreso podría ser un indicador significativo para el pronóstico en estos pacientes (Tabla 4).

**Tabla 4. Comparación de Niveles de Albúmina al Ingreso entre Pacientes Fallecidos y Sobrevivientes: Resultados de la Prueba t de Muestras Independientes en Pacientes con diagnóstico de rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el Periodo 2014-2024.**

	Letalidad	<i>n</i>	Media	IC 95%	<i>*p</i>
Albumina al ingreso	Defunción	25	2.4960	-0.903, -0.419	<0.001
	Vivo	75	3.1572		

*\*p*: Prueba t de student para muestras independientes, *n*: número de pacientes, IC 95%; intervalo de confianza del 95%

**La letalidad es mayor en los pacientes con más de 5 días de evolución (32.3%),** mientras que los pacientes con menos de 5 días de evolución presentan una tasa de letalidad más baja (15.9%), Por lo que la evolución más prolongada de la enfermedad está asociada con un mayor riesgo de defunción (Tabla 5).

**Tabla 5 Comparación de los Niveles de Albúmina al Ingreso en Pacientes con diferentes tiempos de evolución: Resultados de la Prueba t de Muestras Independientes**

	Letalidad	<i>n</i>	Media	IC 95%	<i>*p</i>
Albumina al ingreso	< 5 días de evolución	38	3.2316	0.071-0.65	<0.009
	>5 días de evolución	60	2.8698		

*\*p*: Prueba t de student para muestras independientes, *n*: número de pacientes, IC 95%; intervalo de confianza del 95%

Se analizo la presencia de hipoalbuminemia en relación con los días de evolución, agrupando a los pacientes según la duración de la evolución de la enfermedad al ingreso:

- < 5 días de evolución: *n* = 38, media de albúmina al ingreso = 3.2316 g/dL
- > 5 días de evolución: *n* = 60, media de albúmina al ingreso = 2.8698 g/dL

Estos resultados son estadísticamente significativos,  $p < 0.009$  ( $p < 0.05$ ), confiabilidad 95%, lo que indica que **los pacientes con más días de evolución podrían estar en una etapa más grave de la enfermedad** lo que podría estar asociado con mayor daño endotelial, a comparación de los pacientes con menos de 5 días de evolución que podrían estar en una fase más temprana, donde los niveles

de albúmina no se han visto tan afectados aún. Esto podría indicar una relación entre la duración de la enfermedad y los niveles de albúmina.

**Tabla 6. Análisis de Regresión Logística Múltiple, para explicar Letalidad por Rickettsiosis, en pacientes atendidos en el HIECH (n= 112), durante el periodo de año 2014 al 2024. R= 86.6%**

	B	Error estándar	Wald	GI	p	RR (Exp (B))	IC 95% de RR	
							inferior	Superior
Hipoalbuminemia	1.266	1.329	0.907	1	0.341	3.545	0.262	47.978
Trombocitopenia	2.744	1.350	4.131	1	0.042	15.545	1.103	219.095
Saturación de O <sub>2</sub> < 92%	2.729	0.827	10.879	1	0.001	15.312	3.026	77.482
Bradicardia	1.988	0.979	4.123	1	0.042	7.302	1.072	49.757
Leucocitosis	0.442	0.912	0.235	1	0.628	1.556	0.260	9.307
Sexo (femenino)	1.099	0.796	1.904	1	0.168	3.001	0.630	14.293
Edad (cada año)	-0.031	0.097	0.102	1	0.750	0.970	0.802	1.173
Constante	-13.689	3.782	13.100	1	0.000	0.000		

\*Variables de ajuste Hipoalbuminemia, Trombocitopenia, saturación de Oxígeno menor a 92%, Bradicardia, Leucocitosis, Sexo femenino y Edad en años.  
 B: coeficiente Beta. Wald: prueba Chi2. GI; grados de libertad. p; significancia estadística. RR; Riesgo Relativo. IC95%; intervalos de confianza del 95%.

Se realiza análisis de regresión logística para relacionar la letalidad con diversas variables clínicas (Hipoalbuminemia, Trombocitopenia, saturación de Oxígeno menor a 92%, Bradicardia, Leucocitosis, Sexo femenino y Edad en años) con una capacidad de predicción de 86.6% de los casos, dentro de las variables que son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) se observó que la trombocitopenia (RR 15.54,  $p = 0.042$ ) se asocia significativamente con un mayor riesgo de presentar un desenlace fatal, ya que los pacientes con trombocitopenia tienen 15.5 veces mayor probabilidad de fallecer, al igual que con la saturación de oxígeno  $< 92\%$  (RR 15.31,  $p = 0.001$ ) donde existen 15.3 veces más probabilidad de fallecer, de manera similar la bradicardia también presenta una asociación estadísticamente significativa con letalidad, con un riesgo 7.3 veces mayor en los pacientes afectados (RR 7.3  $p = 0.042$ ).

La hipoalbuminemia (RR 3.5,  $p = 0.345$ ) incrementa el riesgo de fallecimiento 3.5 veces más, sin embargo no mostro una asociación que sea estadísticamente significativa al igual que la leucocitosis, el sexo femenino y un aumento en la edad.

## DISCUSIÓN.

El presente estudio es primero en su tipo ya que permite evaluar las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y laboratoriales de los pacientes con rickettsiosis atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua desde 2014 hasta junio de 2024. Durante este periodo, se observó una notable prevalencia de casos en ciertos meses del año, identificando un pico en los meses de julio, septiembre y octubre, estos meses coinciden con la temporada en que las garrapatas responsables de la transmisión de rickettsiosis presentan mayor actividad, lo que refleja la importancia de los factores climáticos y ambientales en la incidencia de la enfermedad.

En términos de la distribución geográfica, se observó que la mayoría de los pacientes provienen de la ciudad de Chihuahua con un predominio de casos en las colonias que están ubicadas al norte y sur de la ciudad.

Estas zonas al ser áreas rurales o semiurbanas presentan las condiciones adecuadas para el desarrollo de las garrapatas portadoras de la enfermedad por lo que deben ser consideradas áreas de riesgo.

Respecto a las características demográficas, se observó una distribución equilibrada entre los sexos con una pequeña mayoría de pacientes del sexo masculino.

La mayoría de los pacientes estaban en los grupos de edad de 2 a 4 años y de 5 a 10 años, lo que indica que los preescolares y escolares son los más susceptibles a esta enfermedad.

El promedio de días de evolución al ingreso fue de 5.29 días, lo que indica que la mayoría de los casos de rickettsiosis fueron diagnosticados en una etapa relativamente avanzada, lo cual es de gran relevancia ya que el diagnóstico temprano es crucial para poder realizar una intervención efectiva, sin embargo, es importante señalar que este dato es subjetivo, ya que depende de la información



que es proporcionada por los tutores o padres de los pacientes, lo que puede introducir un sesgo en la medición real del tiempo de evolución.

De los 112 pacientes, el 71% (80 pacientes) requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), presentando una estancia promedio de 4.3 días, reflejando la severidad de la enfermedad que frecuentemente necesita un cuidado intensivo debido a la gran capacidad de generar complicaciones serias.

En cuanto a la letalidad, los datos indican que se registró un aumento en la mortalidad de los pacientes de más de 10 años de edad en un 40% en comparación con los demás grupos de edad, lo que sugiere que, a pesar de que los niños preescolares y escolares pueden estar más expuestos y con mayor riesgo de contraer la enfermedad, los adolescentes presentan una mayor probabilidad de sufrir complicaciones graves y fallecer, esto contrasta con la afirmación de que *“La letalidad es especialmente alta en la población pediátrica, sobre todo en niños menores de 10 años”* (Rodríguez-Muñoz et al., 2023).

También se observó una mayor letalidad en las mujeres (30.2%) en comparación con los hombres (22%), por lo que, dentro de este conjunto de datos, las mujeres tuvieron mayor desenlace fatal en comparación con los hombres.

Se realizó análisis del desenlace en términos de letalidad con prueba de  $X^2$ , confiabilidad 95%, para evaluar la relación entre diversos signos y síntomas clínicos con la letalidad en pacientes con rickettsia encontrando que la presencia de purpura, alteración del estado de consciencia, bradicardia, hipotensión, taquipnea y saturación <92% son hallazgos con relevancia estadística ( $p < 0.05$ ), intervalo de confianza de 95%, lo que indica que están fuertemente asociados con una mayor probabilidad de fallecimiento en pacientes con rickettsiosis, por lo que deben ser considerados como síntomas y signos de alerta. Así mismo se analizaron diversas variables de laboratorio, incluyendo parámetros hematológicos (leucocitos <4,000 y >12,000, plaquetas <50,000) indicadores relacionados con función renal (Creatinina >1.0 mg/dL), función hepática (INR >1.5), función metabólica (sodio sérico <130 mmol/L) y marcador de inflamación (PCR >90), con la finalidad de evaluar su

relación con la letalidad, encontrando que la trombocitopenia (plaquetas <50,000) la creatinina elevada (>1.0 mg/dl), INR elevado (>1.5) están fuertemente asociados con un mayor riesgo de defunción, por lo que deben ser monitoreados de cerca para identificar a pacientes en riesgo y de esta manera gestionar el tratamiento de manera más efectiva

Uno de los hallazgos más significativos de este estudio es la alta prevalencia de hipoalbuminemia en los pacientes que fallecieron. De los 25 pacientes que murieron, 24 presentaron niveles bajos de albúmina sérica, lo que sugiere que existe una relación entre la hipoalbuminemia y el riesgo de letalidad en los pacientes con rickettsiosis. Este hallazgo es consistente con otros estudios que han demostrado que la hipoalbuminemia está asociada con un pronóstico desfavorable en enfermedades infecciosas graves, ya que la disminución de la albúmina es el reflejo de un estado de inflamación aguda que puede contribuir a la disfunción multiorgánica.

El análisis estadístico realizado mediante la prueba de chi-cuadrado reveló una **asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hipoalbuminemia y el riesgo de letalidad en pacientes con rickettsiosis, con un valor  $p$  de 0.004 ( $p < 0.05$ )**. Este hallazgo está respaldado por un odds ratio (OR) de 11.755, lo que sugiere que los pacientes con hipoalbuminemia tienen **11.75 veces más probabilidades** de fallecer que aquellos sin hipoalbuminemia, por lo que **la hipoalbuminemia podría ser un factor predictivo importante en la evolución clínica de los pacientes con alta significación estadística por lo que podría funcionar como un indicador para predecir el riesgo de fallecimiento en los pacientes con rickettsiosis.**

La comparación de los niveles de albúmina al ingreso entre pacientes fallecidos y sobrevivientes mostró una diferencia significativa. Los **pacientes fallecidos** tenían una media de albúmina al ingreso de **2.4960 g/dL**, mientras que los **pacientes sobrevivientes** tenían una media de **3.1572 g/dL**. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( **$p < 0.001$** ), lo que refuerza la idea de que los niveles bajos de albúmina al ingreso pueden ser un **marcador temprano de mal**



**pronóstico.** Esto coincide con la literatura que sugiere que la hipoalbuminemia al ingreso en pacientes con enfermedades graves se asocia con un peor desenlace clínico.

Otro elemento crucial que impactó en la letalidad fue el periodo de progreso de la enfermedad al momento de ingresar.

**Los pacientes con una evolución superior a 5 días mostraron una tasa de letalidad elevada (32.3%), mientras que aquellos con una evolución inferior a 5 días presentaron una tasa de letalidad reducida, 15.9%.**

Estos hallazgos concuerdan con lo señalado en la literatura que indica que un cuadro clínico con más tiempo de evolución incrementa la posibilidad de presentar resultados negativos.

El hecho de que los pacientes con más de 10 días de evolución no hayan sufrido ninguna muerte en este estudio es una observación importante, aunque el número de pacientes en este grupo fue reducido con únicamente 2 pacientes por lo que restringe su alcance, sin embargo, podría sugerir que los pacientes con más de 10 días de evolución podrían haber alcanzado una fase de estabilización o de recuperación tardía lo que reduce el riesgo de muerte.

Una limitación significativa de esta investigación es el tamaño relativamente reducido de ciertos grupos, en particular el conjunto de pacientes con una evolución superior a 10 días, lo que restringe la capacidad para generalizar las conclusiones que puedan surgir en este subgrupo.

El estudio de regresión logística múltiple que mejor se adecuaba a la predicción de la letalidad en los niños con diagnóstico de Rickettsia que fueron tratados en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua (HIECH) durante el periodo 2014-2024, tiene una capacidad de predicción del 86.6% de los casos. Este modelo examinó varias variables clínicas y bioquímicas reconocidas como posibles predictores de letalidad, hallándose una asociación significativa con la **trombocitopenia la cual aumento el riesgo de mortalidad 15.5 veces, por lo que hay que resaltar su importancia como factor pronostico, al igual que la**

**saturación de oxígeno menor a 92% con un riesgo 15.3 veces mayor** en comparación con pacientes con saturación de oxígeno dentro de valores normales, esto concuerda con estudios previos que mencionan a la trombocitopenia y la hipoxia como factores de riesgo crítico en infecciones. Por otro lado, a pesar de la relevancia clínica que mostraron en este estudio, algunas variables no demostraron ser factores significativos como es el caso de la **hipoalbuminemia (RR = 3.55,  $p = 0.341$ )**, la **leucocitosis (RR = 1.56,  $p = 0.628$ )**, pertenecer al **sexo femenino (RR = 3.00,  $p = 0.168$ )** y la **edad (RR = 0.97,  $p = 0.750$ )** aunque son condiciones clínicas comunes en pacientes con diagnóstico de *Rickettsia*, no presentaron un impacto significativo cuando se ajustan por otras variables en el análisis de regresión logística, a pesar de esto es importante continuar considerando estos factores ya que tienen un impacto en la gravedad de la enfermedad incluso si no se asociaron directamente con la letalidad.

Una de las limitaciones en este estudio fue la eliminación de algunos pacientes del estudio debido a que fallecieron al momento del ingreso, lo que limitó la disponibilidad de datos y su inclusión en este análisis, sin embargo, aun con estas limitantes estos resultados son estadísticamente significativos, por lo que no afectaron los resultados encontrados.

### CONCLUSIÓN

Este estudio destaca varios aspectos clave sobre la rickettsiosis en pacientes pediátricos por lo que es de gran importancia realizar una vigilancia epidemiológica constante, especialmente durante los meses de mayor prevalencia. Los esfuerzos preventivos deben concentrarse en las zonas geográficas de mayor riesgo y en los grupos de edad más vulnerables, para reducir la incidencia de la enfermedad.

Los resultados encontrados en este estudio muestran que **los pacientes con hipoalbuminemia severa presentan un riesgo significativamente mayor de presentar un desenlace fatal, así mismo los niveles de albumina pueden reflejar el tiempo de evolución del cuadro clínico funcionando como marcador de mal pronóstico al ingreso.**

La hipoalbuminemia mostro una asociación significativa y un incremento del riesgo de letalidad en el análisis bivariado, sin embargo, en el análisis de regresión logística ajustado a otras variables no evidencio una correlación estadísticamente significativa al contrario de la saturación de oxígeno<92%, bradicardia y la trombocitopenia que resultaron ser factores altamente significativos de letalidad en este estudio. No obstante, la hipoalbuminemia continúa siendo un indicador relevante, debido a la relación que presenta con el desarrollo de resultados clínicos adversos.

**En conclusión, la hipoalbuminemia como factor independiente se presenta como un predictor significativo de letalidad en pacientes pediátricos con rickettsiosis** por lo que es esencial efectuar una detección precoz de esta condición, la ausencia de estudios sobre el manejo de la hipoalbuminemia en niños con rickettsiosis brinda una oportunidad para futuros estudios que puedan explorar en profundidad los mecanismos fisiopatológicos asociados a la letalidad, así como en establecimiento de marcadores pronósticos y valoración de estrategias terapéuticas.

## RECOMENDACIONES

Para la población en general, es crucial conocer las acciones preventivas para protegerse contra las garrapatas, tales como la utilización de vestimenta apropiada (pantalones largos y camisas de manga larga) y repelentes, particularmente en zonas rurales, semiurbanas y forestales, donde los vectores son más comunes. Se aconseja evitar las áreas de alto riesgo, especialmente durante la estación de mayor actividad de los vectores (de julio a octubre). También es de gran importancia implementar medidas de control ambiental, como fumigaciones, control de animales infectados y eliminación de hábitats de vectores sobre todo en áreas de riesgo, así como continuar con campañas enfocadas en la difusión y prevención. Para los profesionales de la salud en especial en el primer nivel de atención es importante conocer las definiciones operacionales de rickettsia para de esta manera realizar



una historia clínica detallada que permita mejorar la capacidad de identificación de pacientes en riesgo y poder implementar intervenciones oportunas.

Para los médicos de servicios de urgencias y hospitalización, es esencial continuar capacitándose sobre el manejo de enfermedades infecciosas graves como la rickettsiosis, se recomienda la realización de protocolos que permitan identificar de manera eficiente factores de riesgo asociados con mayor riesgo letalidad con la finalidad de establecer un diagnóstico temprano, manejo adecuado y minimización de errores. Así mismo se hace hincapié en realizar pruebas confirmatorias a todo paciente que cumpla con definición operacional para *Rickettsia* ya que esto permitirá una mejor precisión en el diagnóstico, lo que contribuye a una vigilancia epidemiológica más efectiva que permite implementar medidas de control y prevención siendo esto clave para la planificación de recursos y el desarrollo de estrategias en salud pública. En el área de investigación, es de vital importancia profundizar en los mecanismos fisiopatológicos que están vinculados con letalidad, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas enfocadas en minimizar los efectos de las alteraciones bioquímicas como en el caso de la trombocitopenia e hipoalbuminemia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SSA. (2013). *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 (SS-595-13). Recuperado de [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
2. Álvarez Hernández, G., Roldán, J. F. G., Milan, N. S. H., Lash, R. R., Behravesh, C. B., & Paddock, C. D. (2017). Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en México: Pasado, presente y futuro. *Lancet Infect Dis*, 17, E189–E196.
3. Drexler, N. A., Yaglom, H., Casal, M., Fierro, M., Kriner, P., Murphy, B., et al. (2017). Fiebre maculosa mortal de las Montañas Rocosas a lo largo de la frontera entre Estados Unidos y México, 2013-2016. *Emerg Infect Dis*, 23, 1621–1626.
4. Salomón, J., Fernández Santos, N. A., Zecca, I. B., Estrada-Franco, J. G., Dávila, E., Hamer, G. L., et al. (2022). Infección por garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus sanguineus* Sensu Lato) con endosimbionte y patógeno humano *Rickettsia* spp., en el noreste de México. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 6249. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106249>
5. Rodríguez-Muñoz, L., Barrera-Salinas, R., Sánchez-García, C., Solórzano-Santos, F., Vaquera-Aparicio, D. N., & López-Castillo, D. (2023). Rickettsiosis de fiebre manchada. Estudio de casos notificados en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México, 2012-2022. *Gaceta Médica de México*, 159(2), 138–144. <https://doi.org/10.24875/gmm.22000354>
6. Martinez, J. S. S., Veiga, E., Matsuyama, S., & Cossart, P. (2005). Ku70, a component of DNA-dependent protein kinase, is a mammalian receptor for *Rickettsia conorii*. *Cell*, 123, 1013–1023.
7. Rydkina, E., Sahni, A., Baggs, R. B., et al. (2006). Infection of human endothelial cells with spotted fever group rickettsiae stimulates cyclooxygenase 2 expression and release of vasoactive prostaglandins. *Infect Immun*, 74, 5067–5075.

8. Kaplowitz, L. G., & Robertson, G. L. (1983). Hyponatremia in Rocky Mountain spotted fever: Role of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med*, 98, 334.
9. Traeger, M. S., Regan, J. J., Humpherys, D., et al. (2015). Caracterización de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y comparación con enfermedades similares en un área altamente endémica, Arizona, 2002-2011. *Clin Infect Dis*, 60(11), 1650–1658.
10. Kirk, J. L., Fine, D. P., Sexton, D. J., & Muchmore, H. G. (1990). Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Revisión clínica basada en 48 casos confirmados, 1943–1986. *Medicina (Baltimore)*, 69, 35–40.
11. Walker, D. H., Lesesne, H. R., Varma, V. A., & Thacker, W. C. (1985). Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas que imita la colecistitis aguda. *Archives of Internal Medicine*, 145, 2194.
12. Helmick, C. G., Bernard, K. W., & D'Angelo, L. J. (1984). Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas: Características clínicas, de laboratorio y epidemiológicas de 262 casos. *Journal of Infectious Diseases*, 150, 480–486.
13. Thorner, A. R., Walker, D. H., & Petri, W. A. Jr. (1998). Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. *Clinical Infectious Diseases*, 27, 1353–1362.
14. Rathi, N., & VY. (2017). IAP guidelines on rickettsial diseases in children. *Indian Pediatrics*, 223.
15. Kaplan, J. E., & Schonberger, L. B. (1986). La sensibilidad de diversas pruebas serológicas en el diagnóstico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 35, 840.
16. Riggs, H. M., Behravesh, C. B., Bradley, K. K., Dahlgren, F. S., Drexler, N. A., Dumler, J. S., et al. (2016). 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 Recommendations and Reports*, 65(2), 1–44.
17. Pediatría. (2018, 30 de noviembre). Rickettsiosis | Pediatría integral. *Pediatría Integral*. Recuperado de <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-10/rickettsiosi>



18. Conlon, P. J., Procop, G. W., Fowler, V., et al. (1996). Predictores de pronóstico y riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. *American Journal of Medicine*, 101, 621–626.
19. Rathi, N., & VY. (2017). IAP guidelines on rickettsial diseases in children. *Indian Pediatrics*, 223.
20. Egan, J. J., Traeger, M. S., Humpherys, D., et al. (2015). Factores de riesgo para el resultado fatal de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en un área altamente endémica, Arizona, 2002–2011. *Clinical Infectious Diseases*, 60(11), 1659–1666. <https://doi.org/10.1093/cid/civ014>
21. Conlon, P. J., Procop, G. W., Fowler, V., Eloubeidi, M. A., Smith, S. R., & Sexton, D. J. (1996). Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. *American Journal of Medicine*, 101(6), 621-626.
22. Secretaría de Salud (SSA). (2024). *Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de las rickettsiosis, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”* [Internet]. Recuperado de <https://www.gob.mx>
23. Rodríguez-Muñoz, L., Barrera-Salinas, R., Sánchez-García, C., Solórzano-Santos, F., Vaquera-Aparicio, D. N., & López-Castillo, D. (2023). Rickettsiosis de fiebre manchada. Estudio de casos notificados en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México, 2012-2022. *Gaceta Médica de México*, 159(2), 138-144. <https://doi.org/10.24875/gmm.22000354>
24. SINAVE/DGE/Salud. (2024). *Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica, Información preliminar de casos confirmados*.
25. Vincent, J. L., Dubois, M. J., Navickis, R. J., & Wilkes, M. M. (2003). Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Annals of Surgery*, 237(3), 319-334. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87>
26. Navarro Céspedes, J. M., Álvarez González, I., & Martell Betancourt, N. L. (2020). Comportamiento de la albúmina en pacientes pediátricos en estadios

- de la sepsis. *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, 14(4), 162-173. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2227-18992020000400162&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-18992020000400162&lng=es&tlng=es)
27. McPherson, R. A. (2022). Specific proteins. In R. A. McPherson & M. R. Pincus (Eds.), *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (24th ed., chap. 20). Elsevier.
28. Quispe Alarcón, G. S. (2023). Hipoalbuminemia y riesgo de muerte en pacientes críticos en una unidad polivalente. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 52(1).
29. Manzanera Ornelas, D. A. (2022). *Concomitancia entre enfermedades transmitidas por garrapatas: Rickettsia spp., Ehrlichia spp. y Anaplasma spp.* [Tesis de posgrado].
30. Chen, C. B., Hammo, B., Barry, J., & Radhakrishnan, K. (2021). Visión general de la fisiología de la albúmina y su papel en las enfermedades pediátricas. *Current Gastroenterology Reports*, 23(8), 11. <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00813-6>
31. Sitar, M. E., Aydin, S., & Cakatay, U. (2013). Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clinical Laboratory*, 59(9-10), 945-952. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273915/>
32. García, G. J. J. (2000). Uso de algunos indicadores en epidemiología. *Revista Mexicana de Pediatría*, 67(2), 86-88.
33. Secretaría de Salud. (2023). *Boletín epidemiológico de la semana 46*. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13058/sem46.pdf>
34. Arendra Rathi AK y VY. IAP Guidelines on Rickettsial Diseases in Children NARENDRA. *Indian Pediatr.* 2017;223.
35. Ho, B. M., Davis, H. E., Forrester, J. D., et al. (2021). Pautas de práctica clínica de la Wilderness Medical Society para la prevención y el tratamiento de enfermedades transmitidas por garrapatas en los Estados Unidos. *Wilderness & Environmental Medicine*, 32(4), 474-494. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2021.09.001>

36. Sahni, A., Fang, R., Sahni, S. K., & Walker, D. H. (2019). Patogenia de las enfermedades rickettsiales: Mecanismos patogénicos e inmunes de una infección endoteliotrópica. *Annual Review of Pathology*, 14, 127-152. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012800>
37. Wiedermann, H. (2021). Hipoalbuminemia como sustituto y culpable de infecciones. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 22(9), 4496. <https://doi.org/10.3390/ijms22094496>
38. Leite, H. P., Rodrigues da Silva, A. V., de Oliveira Iglesias, S. B., & Koch Nogueira, P. C. (2016). La albúmina sérica es un predictor independiente de resultados clínicos en niños gravemente enfermos. *Medicina de cuidados intensivos pediátricos: Una revista de la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos y la Federación Mundial de Sociedades de Cuidados Intensivos y Críticos Pediátricos*, 17(2), e50-e57. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000596>
39. Bekhit, O. E., Yousef, R. M., Abdelrasol, H. A., & Mohammed, M. A. (2021). Nivel de albúmina sérica como predictor de evolución en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos. *Atención de urgencias pediátricas*, 37(12), e855-e860. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002567>
40. Ari, H. F., Turanli, E. E., Yavuz, S., et al. (2024). Asociación entre los niveles de albúmina sérica al ingreso y los resultados clínicos en unidades de cuidados intensivos pediátricos: Un estudio multicéntrico. *Pediatría BMC*, 24(1), 844. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05331-8>
41. Eremeeva, M. E., & Dasch, G. A. (2009). Closing the gaps between genotype and phenotype in *Rickettsia rickettsii*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1166, 12-26. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04526.x>
42. 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".



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”.

43. Oh, J. H., Lim, J. H., Cho, A. Y., Lee, K. Y., & Sun, I. O. (2021). Clinical significance of hypoalbuminemia in patients with scrub typhus complicated by acute kidney injury. *PloS One*, 16(2), e0247584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247584>
44. Lee, N., Ip, M., Wong, B., et al. (2008). Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(6), 973-978.
45. Solis Alvarado, E. (2019). *Factores asociados a la letalidad por rickettsiosis transmitida por garrapatas en el HGZ No. 30 de Mexicali, Baja California* [Tesis de posgrado].

### Anexo1.

CUADRO 1. *Características epidemiológicas de Rickettsias con mayor interés clínico en México*

AGENTE CAUSAL	ENTIDAD CLÍNICA	VECTOR	HOSPEDERO	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	ESCARA	EXANTEMA
Rickettsia rickettsii	Fiebre Manchada de la Montañas Rocallosas	Garrapatas	Roedores y perros	América	No	Maculopapuloso afectando a palmas y plantas
Rickettsia typhi	Tifus murino	Pulga de rata	Rata	Universal	No	Maculopapulos sin afectar palmas no plantas
Rickettsia prowazekii	Tifus epidémico	Piojo	Ser humano	África y Sudamérica	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas

FUENTE: Bernabeu-Wittel M. ,2005.

### Anexo2.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del Estudio:**

*Hipoalbuminemia como factor de letalidad en pacientes con diagnóstico de Rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua*

**Objetivo del Estudio:**

El propósito de este estudio es evaluar la relación entre la hipoalbuminemia y la letalidad en pacientes diagnosticados con Rickettsia. Se realizará un análisis prospectivo de los expedientes clínicos, se tomará una muestra para PCR de Rickettsia y se realizarán exámenes de laboratorio.

**Procedimientos:**

**Toma de Muestra para PCR de Rickettsia:**

Se tomará una muestra de sangre de los pacientes para realizar la prueba PCR, que permitirá identificar la presencia de la infección por Rickettsia.

**Exámenes de Laboratorio:**

Se realizarán exámenes de laboratorio necesarios para evaluar el estado clínico de los pacientes, como niveles de albumina, entre otros parámetros relevantes para el estudio.



**Análisis de Expediente Clínico:**

Se analizarán los expedientes médicos de los pacientes que han sido diagnosticados con Rickettsia, con el objetivo de recopilar información relevante como diagnóstico, tratamiento, evolución clínica, y otros datos relacionados.

**Posibles Beneficios:**

La información obtenida a través de este estudio podría ayudar a comprender mejor la relación entre la hipoalbuminemia y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de Rickettsia, contribuyendo así a mejorar los tratamientos y la prevención de la enfermedad en el futuro.

**Posibles Riesgos:**

La toma de muestra para PCR y los exámenes de laboratorio son procedimientos rutinarios y generalmente seguros, aunque pueden causar leves molestias como dolor o hinchazón en el lugar de la extracción. No se esperan riesgos mayores. El análisis de los expedientes clínicos no involucra riesgos adicionales.

**Aprobación Ética:**

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, siguiendo los estándares y regulaciones éticas correspondientes para proteger los derechos de los pacientes.

**Consentimiento:**

Al firmar este documento, usted autoriza la toma de la muestra para PCR, la realización de los exámenes de laboratorio, el análisis de los datos clínicos y la recopilación de información con fines de investigación. Usted entiende que toda la información será manejada con estricta confidencialidad, y que puede retirar su consentimiento en cualquier momento.

**Nombre completo y firma (padre, madre, tutor, tutora):**

\_\_\_\_\_

**Domicilio** \_\_\_\_\_

**Testigo (1)**

**Nombre completo y firma:** \_\_\_\_\_

**Domicilio:** \_\_\_\_\_

**Testigo (2)**

**Nombre completo y firma:** \_\_\_\_\_

**Domicilio:** \_\_\_\_\_

**Nombre medico responsable:** \_\_\_\_\_



### Anexo 3.

#### Cuestionario 1. Protocolo Hipoalbuminemia como factor predictor de letalidad en pacientes con diagnóstico de Rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Sexo: F M

Edad (años): \_\_\_\_\_

Ciudad: \_\_\_\_\_ Colonia: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_

Área de ingreso: UTIP/ Piso / Traslado

Días de evolución referidos por padre o tutor \_\_\_\_\_

Resultado PCR :

Días de estancia en terapia: \_\_\_\_\_ Días de estancia en piso: \_\_\_\_\_ Secuela: Si / No

Uso de aminas: No / Si especifique: \_\_\_\_\_

Uso albumina exógena: No/Si

Egreso: vivo/defunción

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



## Anexo 4.

**Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua**  
**Comité de Investigación**  
**Oficio: 007-2025**  
**Chihuahua, Chih., a 19 de Febrero del 2025**

**Asunto:** Registro y aprobación de Tesis

### **Lluvia Viridiana Salazar Enríquez**

Por medio de la presente le informamos que se ha evaluado y revisado por el Comité local de Investigación del Hospital Infantil Especialidades, el protocolo denominado:

**Hipoalbuminemia como factor predictor de letalidad en pacientes con diagnóstico de Rickettsia en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.**

Este cumple con los requerimientos necesarios establecidos por nuestro Comité y ha sido ACEPTADO y registrado con el número **CIRP052**.

Por lo que le invitamos llevarlo a cabo y le solicitamos que una vez concluido nos haga llegar el informe final con Resultados, Discusión y Recomendaciones a este Comité.

Aprovechamos la ocasión para extender una felicitación a usted y su grupo de Investigación.

Sin más por el momento quedamos de usted.

**Atentamente**

**Dra. Luisa Berenise Gamez González**  
**Coordinadora del Comité de Investigación**

**C.C.P. Dr. Héctor José Villanueva Clift. Jefe de Enseñanza e Investigación HIECH**

V