

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario
“Dr. José Eleuterio González”



Detección de infecciones transmitidas por vector mediante PCR

Por

Dra. Karla Paola Cuéllar Calderón

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA

Diciembre 2025



UANL

"Detección de infecciones transmitidas por vector mediante PCR"

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Director de la tesis

Dra. Samantha Pérez Cavazos
Codirector de la tesis

Dra. C. Paola Bocanegra Ibarias
Asesora

Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Jefe del Servicio de Infectología

Dr. med. Eduardo Pérez Alba
Coordinador de Enseñanza del Servicio de Infectología

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Carlos, mi esposo, gracias por su amor, paciencia, comprensión y aliento constante a lo largo de este camino.

A mi papá y mamá, por su apoyo incondicional, quienes han sido mi fuente de inspiración y motivación. Me han apoyado, guiado y permitido que todas mis sueños y metas se logren.

A mis hermanos que siempre me han escuchado, apoyado y alentado en mi camino y nunca han dejado de creer en mí.

Al Dr. Adrián Camacho, por ser un gran ejemplo para seguir, admirable y con una gran visión. Quien siempre me ha apoyado en el crecimiento personal y profesional.

A la Dra. Paola Bocanegra y Dra. Samantha Pérez por su gran apoyo y asesoría incondicional.

Agradezco al servicio de Infectología y a todos mis profesores quienes han sido pieza fundamental en toda mi formación.

Y a todo el equipo que contribuyó a que este trabajo se lograra exitosamente.

Gracias.

Lista de abreviaturas

AST	Aspartato aminotransferasa
ALT	Alanino aminotransferasa
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Cr	Creatinina
IC95%:	Intervalo de confianza al 95%
INDRE:	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico "Dr. Manuel Martínez Báez"
INR:	Índice internacional normalizado
NA:	No aplica
NS:	No significativo
OR:	Odds Ratio
PCR:	Proteína C reactiva
PCR múltiple:	Reacción en cadena de la polimerasa múltiple
RIC	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
TP	Tiempo de protrombina
TTP	Tiempo de tromboplastina parcial

Lista de tablas

Número	Título	Página
1	Datos clínicos de casos probables de rickettsiosis	22
2	Comparación de datos clínicos de probables rickettsiosis	23
3	Comparación de rickettsiosis detectada y no detectada	24
4	Casos probables de rickettsiosis (Sobrevivientes vs. Defunciones)	26
5	Riesgo relativo de mortalidad	27

Lista de figuras

Número	Título	Página
1	Diagrama de flujo	21
2	Cuadro clínico	23
3	Geolocalización	28

RESUMEN

Introducción: existe un subdiagnóstico y subregistro de las enfermedades transmitidas por garrapatas. En México, la información es escasa y no existen estudios que evalúen coinfecciones. Se desconoce la prevalencia de infecciones y coinfecciones por patógenos transmitidos por garrapatas (*Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Babesia* spp., *Borrelia* spp. y *Coxiella* spp.) en pacientes con sospecha clínica aguda. Por lo que, el objetivo de este estudio fue determinar la presencia de estas infecciones en pacientes con cuadro clínico agudo.

Materiales y métodos: se realizó un estudio ambispectivo y observacional en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se incluyeron pacientes que cumplieron con la definición operacional de rickettsiosis del INDRE. Para el diagnóstico se utilizó una PCR específica para la amplificación del gen *gltA* para detectar *Rickettsia* spp. y un sistema comercial de PCR múltiple en tiempo real (VIASURE *Tick-borne diseases*) para la detección simultánea de coinfecciones, incluyendo *Anaplasma* spp., *Babesia microti*, *Babesia divergens*, *Ehrlichia chafeensis*, *Ehrlichia muris*, *Borrelia burgdorferi sensu lato* y *Coxiella burnetii*.

Resultados: se analizaron 203 casos posibles, de los cuales se incluyeron 50 casos probables de rickettsiosis. Se detectó *Rickettsia* spp. mediante PCR en 22 casos (44%). En los 50 casos probables de rickettsiosis, no se detectó por PCR múltiple ninguna infección ni coinfección. La mortalidad global fue del 42%, alcanzando el 72.7% en los casos de rickettsiosis confirmada. Los pacientes con rickettsiosis detectada tuvieron una mediana de dos consultas previas a su ingreso, el doble que en el grupo no detectado. La elevación de lactato, AST y trombocitopenia, y la disminución del pH sérico, se asociaron con mortalidad.

Conclusión: En la población estudiada, se detectaron 22 casos de rickettsiosis y no se identificaron infecciones ni coinfecciones con los otros patógenos transmitidos por vector investigados. La mortalidad por rickettsiosis observada fue elevada y se evidenció un retraso en el diagnóstico en la fase prehospitalaria, lo que subraya la necesidad de fortalecer la sospecha clínica y garantizar un tratamiento oportuno.

ABSTRACT

Introduction: Tick-borne diseases remain underdiagnosed and underreported. In Mexico, data are limited, and no studies have evaluated coinfections. The prevalence of infections and co-infections caused by tick-borne pathogens (*Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Babesia* spp., *Borrelia* spp., and *Coxiella* spp.) in patients with acute clinical suspicion is unknown. The objective was to determine the presence of these infections in patients with acute illness.

Materials and Methods: An ambispective, descriptive, and observational study was conducted at Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González.” Patients who met the INDRE operational definition for suspected rickettsiosis were included. Molecular diagnosis was performed using a specific PCR targeting the *gltA* gene to detect *Rickettsia* spp., and a commercial real-time multiplex PCR assay (VIASURE Tick-borne Diseases) for the simultaneous detection of co-infections, including *Anaplasma* spp., *Babesia microti*, *Babesia divergens*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia muris*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and *Coxiella burnetii*.

Results: A total of 203 possible cases were evaluated, of which 50 probable rickettsiosis cases were included. PCR detected *Rickettsia* spp. In 22 cases (44%). In the 50 probable rickettsiosis cases, no infection or co-infection was detected by multiplex PCR. Overall mortality was 42%, reaching 72.7% in confirmed rickettsiosis cases. Patients with detected rickettsiosis had a median of two medical visits prior to admission, double that of the non-detected group. Elevated lactate, AST, thrombocytopenia, and decreased serum pH were associated with mortality.

Conclusion: In this study population, 22 cases of rickettsiosis were identified, and no infections or co-infections with the other investigated tick-borne pathogens were detected. Mortality associated with rickettsiosis was high, and a delay in diagnosis during the pre-hospital phase was evident, highlighting the need to strengthen clinical suspicion and ensure timely treatment.

TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos y dedicatoria	i
Lista de abreviaturas	ii
Lista de tablas	iii
Lista de figuras	iv

I.	Resumen	7
II.	Introducción.	10
III.	Justificación.	13
IV.	Hipótesis	14
V.	Objetivos	15
VI.	Materiales y métodos.	16
VII.	Resultados.	21
VIII.	Discusión.	29
IX.	Conclusión.	32
X.	Bibliografía.	33
XI.	Autobiografía	37

Introducción

Las enfermedades transmitidas por vectores representan aproximadamente el 17% de las enfermedades infecciosas y causan más de 700,000 muertes al año en el mundo [1].

Las garrapatas son los artrópodos más eficientes para transportar patógenos que causan enfermedades graves en humanos.

En Estados Unidos, más del 75 % de las enfermedades transmitidas por vectores se deben a garrapatas. En lo reportado por la CDC en 2022 se documentaron más de 70,000 casos de infecciones transmitidas por estos artrópodos, entre los que destacaron la enfermedad de Lyme, seguida de anaplasmosis y ehrlichiosis [2]. Estas infecciones también han sido descritas en todos los continentes del mundo [3–5]

En el continente americano se observa una reemergencia y un aumento en el reporte de enfermedades transmitidas por vectores; sin embargo, se considera que existe un subdiagnóstico y un subregistro importante [6]. Este resurgimiento podría explicarse por la urbanización, los cambios en el uso de la tierra y el cambio climático [3]. Éste último ha modificado la biología y distribución de las garrapatas, así como la dinámica del hospedero y del reservorio necesario para su ciclo de vida, generando condiciones más favorables para la propagación y perpetuación de estas enfermedades [6].

El microclima también influye, conformado por condiciones a microescala como la temperatura, la velocidad del viento, la humedad y el porcentaje de exposición. Estas variables afectan la supervivencia de las garrapatas y varían según la especie, la edad, el sexo y el estadio de crecimiento, lo que determina su ubicación [7].

En la literatura se han reportado riesgos de presentar múltiples infecciones por distintos microorganismos transmitidos por vectores. Las coinfecciones se definen como la infección por patógenos genéticamente distintos, adquirida por la picadura de una garrapata infectada con múltiples patógenos o por exposiciones secuenciales a diferentes garrapatas infectadas [8]. Las coinfecciones pueden ocasionar cuadros más graves y prolongados [9]; lo cual en consecuencia podrá agregar a la morbilidad, propiciar mayores secuelas y potencialmente incrementar la mortalidad.

Las principales coinfecciones descritas son aquellas transmitidas por *Ixodes scapularis* e incluyen la enfermedad de Lyme y la babesiosis, así como la enfermedad de Lyme y anaplasmosis o enfermedad de Lyme, anaplasmosis y babesiosis [9–12].

En Nueva Inglaterra, hasta el 11% de los pacientes con enfermedad de Lyme presentaron coinfección por babesiosis, con mayor duración y severidad del cuadro [13]. En Wisconsin, el 13% de los pacientes con enfermedad de Lyme presentaron coinfección por anaplasmosis [12]. También se han descrito coinfecciones entre ehrlichiosis y enfermedad de Lyme [14], así como infecciones con múltiples patógenos por babesiosis, enfermedad de Lyme y anaplasmosis de manera simultánea [15].

En México la información disponible sobre infecciones transmitidas por garrapatas proviene principalmente de reportes de caso y de pequeñas cohortes [16–22]. Se han identificado entidades nosológicas tales como ehrlichiosis, borreliosis y anaplasmosis en distintos estados del país. Sin embargo, en Nuevo León la información es escasa y no existen estudios que evalúen coinfecciones, dado que en pocas ocasiones se realizan pruebas para detectar múltiples patógenos.

La enfermedad mejor documentada es la rickettsiosis, cuya vigilancia epidemiológica y notificación a la secretaría de salud es obligatoria. En 2022, Nuevo León registró un brote con más de 500 pacientes que cumplieron la definición operativa de caso sospechoso y 57 casos confirmados, con una mortalidad global del 63% [22]. Además, se han reportado entre 11 y 20 especies de garrapatas en el estado de Nuevo León [23]. En estudios de ganado se han detectado principalmente *Rhipicephalus microplus*, *Amblyomma* spp. y *Dermacentor variabilis* y se ha documentado la presencia de garrapatas y de animales infectados por anaplasmosis [24].

Dado que se cuenta con los principales vectores capaces de transmitir estas enfermedades, se desea buscar determinar la prevalencia de infecciones y coinfecciones en humanos transmitidas por garrapatas.

Justificación

En México se desconoce la prevalencia de infecciones y coinfecciones transmitidas por vectores (*Rickettsia* spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Babesia* spp., *Borrelia* spp. y *Coxiella* spp.) en pacientes con sospecha clínica aguda. Puede existir un subdiagnóstico que retrase el tratamiento oportuno.

Hipótesis

Nula: en pacientes con un cuadro clínico sospechoso de enfermedades transmitidas por vector, no se detectarán infecciones por *Rickettsia* spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Babesia* spp. ni *Borrelia* spp.

Alternativa: en pacientes con un cuadro clínico sospechoso de enfermedades transmitidas por vector, se detectarán infecciones por *Rickettsia* spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Babesia* spp., o *Borrelia* spp.

Objetivos:

Objetivo principal: Determinar la presencia de infecciones por *Rickettsia* spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Babesia* spp., *Borrelia* spp. en pacientes con sospecha de infecciones agudas transmitidas por vector.

Objetivos secundarios:

- Identificar los determinantes clínicos y epidemiológicos pre-hospitalarios:
 - Número de atenciones médicas previas al ingreso al hospital
 - Duración de la sintomatología previa a su ingreso al hospital
 - Describir los datos clínicos y de laboratorio y su asociación con la mortalidad.
 - Identificar el tiempo transcurrido entre el ingreso y la administración de la antibioticoterapia específica para infecciones transmitidas por vectores.
 - Determinar la geolocalización de pacientes confirmados de infecciones transmitidas por vectores.

Materiales y métodos

Estudio:

- Ambispectivo
- Descriptivo
- Observacional
- Analítico

Población de estudio

- Cualquier paciente que cumpla la definición operacional de sospecha de infección transmitida por vector.
- Pacientes atendidos en cualquier área del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Firma del consentimiento informado y asentimiento del paciente/tutor/padres.

Criterios de inclusión:

Todo paciente que cumpla con la definición operacional de rickettsiosis según el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico “Dr. Manuel Martínez Báez (INDRE)” [25]:

- Fiebre y ≥ 2 de los siguientes:
 - Cefalea, mialgias, náusea, hiperemia faríngea, vómito, dolor abdominal, diarrea, alteraciones neurológicas, signos meníngeos, alteraciones del citoquímico del líquido cefalorraquídeo, púrpura, hemorragias a cualquier nivel, alteraciones hepáticas o hematológicas, hiponatremia, leucocitosis, leucopenia, elevación del lactato deshidrogenasa, choque.

- Factor epidemiológico:
 - Presencia documentada de vectores en áreas de residencia o visitadas en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico.
 - Visita o reside en áreas con transmisión documentada de rickettsiosis en las dos semanas previas al inicio de los síntomas.
 - Casos confirmados en la localidad.
 - Antecedente de mordedura de garrapata o contacto con perros durante las dos semanas previas.
- En menores de 5 años se puede considerar solo fiebre y la identificación de alguna asociación epidemiológica

Criterios de exclusión

- Pacientes con otra enfermedad confirmada que explique el cuadro clínico.
- Pacientes que no acepten formar parte del protocolo.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con una muestra de calidad no aceptable y en los cuales no sea posible recolectar una segunda muestra.

Metodología:

- Se incluyeron pacientes que cumplieron con la definición operacional de sospecha de infección por rickettsiosis (con sospecha de infección transmitida por vector) y acudieron a cualquier departamento o servicio del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

- Se realizó una historia clínica y se obtuvieron datos del domicilio, el principio, estado y evolución actuales de la enfermedad, número de visitas médicas previas al ingreso al hospital, días de inicio de los síntomas previos al ingreso, medicamentos previos y exploración clínica completa. Se valoró el tiempo transcurrido (medido en minutos) entre el ingreso y el inicio del tratamiento específico para infecciones transmitidas por vectores y se buscó el desenlace si se dio de alta del hospital o si hubo defunción.
- Se recolectaron muestras sanguíneas (al momento de ser identificado con sospecha clínica de infección transmitida por vector):
 - 2 muestras de sangre en tubos con EDTA.
- Para la detección de *Rickettsia* spp. se realizó una amplificación del gen *gltA* específico del género y de RNase como control de extracción de acuerdo con los lineamientos para la vigilancia por laboratorios de las Rickettsiosis descritos por el InDRE [25].
- Para la detección de coinfecciones se utilizó una PCR comercial múltiple en tiempo real con el kit VIASURE *Tick-borne diseases Real Time PCR Detection Kit* (CerTest Biotec, Zaragoza, España). Para la detección simultánea de: *Rickettsia* spp., *B. microti*, *B. divergens*, *E. chafeensis*, *E. muris*, *B. burgdorferi* sensu lato, *B. miyamotoi*, *B. hermsii*, *A. phagocytophilum*, y *Coxiella burnetii*.
- Se recabaron los resultados de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, gasometría venosa o arterial, proteína C reactiva, los cuales fueron solicitados a discreción del médico tratante.

Consentimiento informado y asentimiento.

Se explicaron los riesgos y beneficios de participar en el protocolo y en caso de aceptar, se obtuvo la firma del consentimiento informado del participante. En los menores de edad se solicitó el asentimiento del participante y la firma del consentimiento informado por los padres o tutores legales.

Confidencialidad de la información

Se garantizó la confidencialidad de cada participante del estudio ya que la información personal que se proporcionó fue resguardada con sus iniciales y fecha de nacimiento. Se asignó un número a cada participante para su identificación. Nadie ajeno a los investigadores del estudio tiene acceso a la información de los participantes. De la misma manera, el acceso a los resultados obtenidos del estudio se limitó a los investigadores del mismo. Solo los investigadores del estudio obtuvieron acceso a la base de datos donde se registró la información únicamente puede ser accesada por los investigadores y los registros obtenidos en papel fueron resguardados en un lugar cerrado y protegido con acceso restringido. En caso de violación de la confidencialidad el participante puede reportar la misma al Comité de Ética en Investigación.

Aspectos éticos

Se siguieron los estatutos regidos por la Declaración de Helsinki, en particular en lo relativo a la salud como prioridad de los sujetos de investigación por lo que en el protocolo de investigación se mostró respeto hacia los sujetos que participaron en el estudio, cuidando su salud y asegurando sus derechos.

- El protocolo de investigación fue sometido a los comités de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL para su aprobación previo al inicio del estudio (clave de aprobación IF24-00010). Se mantuvo la privacidad de la información de los sujetos de estudio, así como toda la información proporcionada por los participantes del estudio fue confidencial, anónima y voluntaria.

Tamaño probabilístico de la muestra

Según la epidemiología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de octubre 2022 a octubre del 2023 se detectaron 30 pacientes con infección por *Rickettsia* spp.

Por lo que se previó que se reclutaran aproximadamente 30 pacientes del periodo de julio 2023 a septiembre 2025.

Análisis estadístico

- Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes.
- Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y de dispersión.
- Para comparar variables independientes con distribución normal se utilizó la prueba *t* de Student y para variables sin distribución normal, la prueba de U de Mann-Whitney.
- Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi cuadrada.
- Se realizaron curvas de ROC para obtener puntos de corte óptimos de los biomarcadores continuos (lactato, TTP y AST) con el fin de dicotomizarlas como predictores de mortalidad. Estos puntos de corte se incorporaron a un análisis bivariado para estimar el riesgo relativo de mortalidad con sus intervalos de confianza al 95%
- Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.
- El análisis se realizó en SPSS versión 24 (SPSS, Inc., Amonk, NY)

Resultados

Se analizaron 203 casos posibles de rickettsiosis, de los cuales 50 fueron eliminados (Figura 1). Se incluyeron 50 casos probables de rickettsiosis y se detectó *Rickettsia* spp. mediante PCR en 22 casos y en 28 casos no fue detectado.

El 52 % (n = 26) fueron mujeres, con una mediana de edad de 18 años (RIC 11-33). Los pacientes acudieron a una mediana de 1 consulta previa a su ingreso hospitalario, con un RIC 1–2, y la mediana de días de síntomas al ingreso fue de seis.

La mortalidad global de los casos probables fue del 42 %, mientras que en los casos de rickettsiosis confirmada alcanzó fue del 72.7%. El resto de las características se muestran en la Tabla 1.

Figura 1. Diagrama de flujo

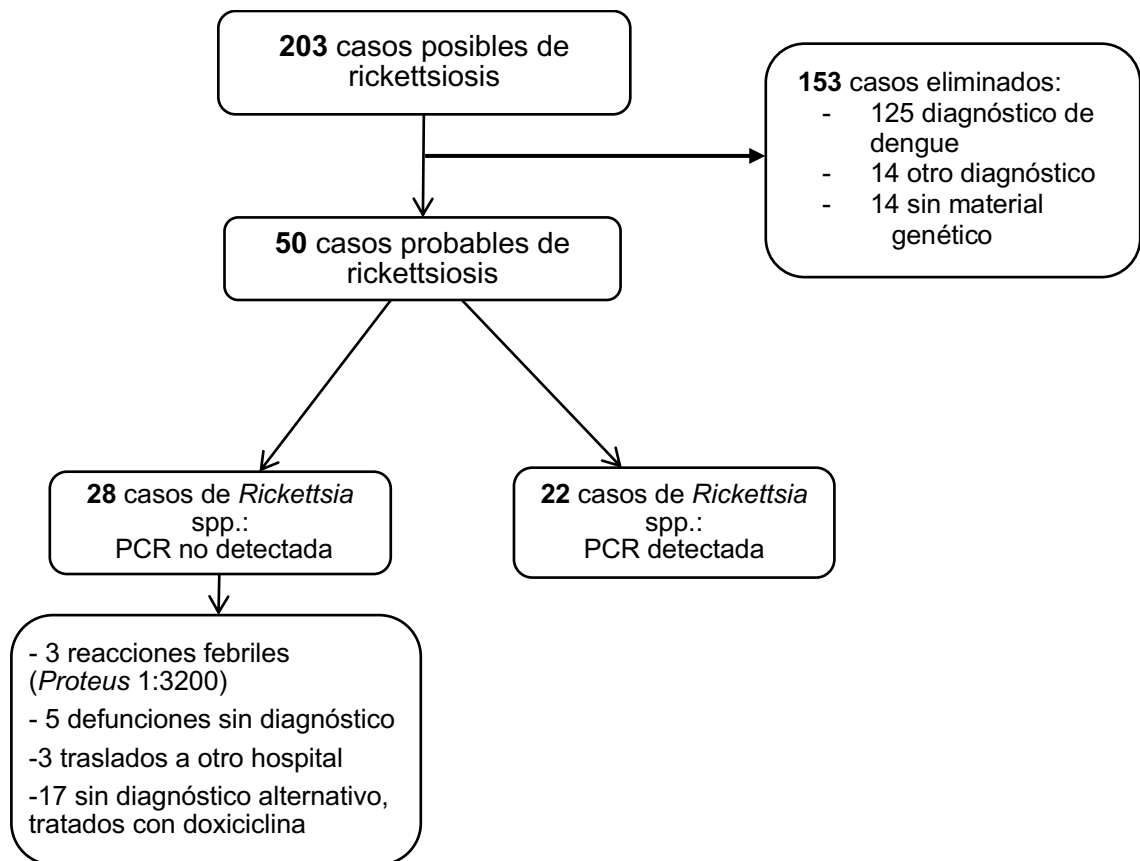


Tabla 1. Datos clínicos de casos probables de rickettsiosis

	Total n= 50	Rickettsiosis n= 22
Femenino n, (%)	26 (52)	9 (41)
Edad, años	18 (11-33)	18 (9-31)
Número de consultas previas mediana, días	1 (1-2)	2 (1-2)
Días de síntomas	6 (3-7)	6 (1-7)
Días de hospitalización	3 (1-7)	1 (4-7)
Tiempo de inicio de doxiciclina del ingreso, minutos	152 (63-609)	70 (40-150)
Mortalidad n, (%)	21 (42)	16 (72.7)

Datos reportados como mediana (RIC)

En los 50 casos que cumplieron con la definición operacional de caso probable de infección por rickettsiosis, no se detectó mediante PCR múltiple, infección por *Anaplasma spp.*, *B. microti*, *B. divergens*, *E. chafeensis*, *E. muris*, *Borrelia spp.*, ni *C. burnetii*.

En el cuadro clínico global, el 92% de los pacientes presentó fiebre, el 50% exantema, el 38% petequias y el 52% artralgias. En los casos de rickettsiosis confirmada, el 100 % presentó fiebre, el 50% petequias y el 59% exantema (Figura 2).

Los pacientes que sobrevivieron presentaron cefalea con mayor frecuencia que los que fallecieron (OR 1.8; IC95% 1.2-2.8, $p = 0.012$). En cambio, la diarrea fue más frecuente entre quienes fallecieron (OR 2.3; IC95% (1.3-3.9; $p = 0.029$). El resto se muestra en la Tabla 2.

Figura 2. Cuadro clínico

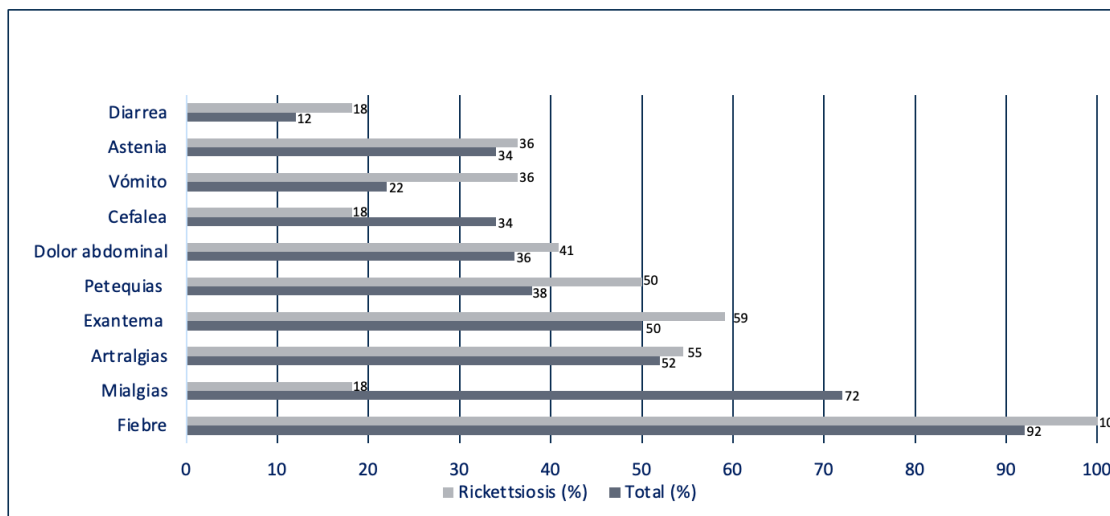


Tabla 2. Comparación de datos clínicos de probables rickettsiosis

	Sobrevivientes n (%) N= 29	Defunciones n (%) N = 21	OR (IC 95%)	Valor de p
Fiebre	26 (90)	20 (95)	NA	NS
Cefalea	14 (48)	3 (14)	1.8 (1.2-0.9)	0.012
Mialgias	20 (69)	16 (76)	NA	NS
Artralgias	14 (48)	12 (57)	NA	NS
Vómito	4 (14)	7 (33)	NA	NS
Diarrea	1 (3)	5 (24)	2.3 (1.3-3.9)	0.029
Dolor abdominal	10 (35)	8 (38)	NA	NS
Exantema	12 (41)	13 (62)	NA	NS

NA: No aplica; NS: No significativo.

En la comparación entre casos con rickettsiosis detectada (n=22) y no detectada (n=28), el 64% de los casos con rickettsiosis detectada tenían una edad < 18 años, frente al 37% en los casos no detectados. Los casos de rickettsiosis presentaron una mediana de dos consultas previas a su ingreso hospitalario, el doble que en el grupo no detectado. Además, el tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y la administración de doxiciclina fue menor en el grupo de rickettsiosis (Tabla 3).

En los parámetros de laboratorio, el grupo de rickettsiosis presentó trombocitopenia más severa, mayor prolongación de la TP, peores marcadores de pH sérico, lactato y bicarbonato sérico (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de casos con rickettsiosis detectada y no detectada

	Rickettsiosis detectada N=22	Rickettsiosis no detectada N=28	Valor de p
Edad ≤ 18 años, n (%)	14 (64)	8 (37)	0.013
Número de consultas previas, días	2 (1-2)	1 (1-2)	0.044
Tiempo del ingreso a la administración de doxiciclina, min	70 (39-150)	524 (158-971)	0.001
Hallazgos anormales de laboratorio			
Plaquetas - k/uL	33.1 (19.9-41.5)	117 (41.0-175.0)	0.000
TP - segundos	14.6 (12.9-16.9)	12.1 (11.3-13.7)	0.014
Albúmina - g/dL	2.7 (2.5-3.0)	3.3 (2.9-3.8)	0.006
Proteína C reactiva - mg/dL	21.4 (15.8- 27.4)	11.4 (5.7- 22.5)	0.023
pH sérico	7.28 (7.2- 7.3)	7.38 (7.3-7.4)	0.017
Lactato - mmol/L	4.6 (2.5-7.8)	1.9 (1.1-4.2)	0.001
HCO₃ - mmol/L	13 (12.4-14.6)	19.8 (15.5-21.6)	0.005

Datos reportados mediana (RIC)

TP: tiempo de protombina

En la comparación global entre sobrevivientes y defunciones, no se observaron diferencias significativas en género, edad, número de consultas o días de evolución previos al ingreso al hospital. Por otro lado, los pacientes que fallecieron presentaron una menor estancia hospitalaria y el tiempo de inicio de la doxiciclina desde su ingreso fue en un menor en comparación con los sobrevivientes.

Los pacientes que fallecieron presentaron peores parámetros de laboratorio al ingreso (Tabla 4).

En los casos probables de rickettsiosis, cinco variables se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad. La trombocitopenia < 50 k/uL, incrementó el riesgo de muerte (RR 4.6 IC 95%: 1.5-13.7; $p = < 0.001$). Lactato > 3.6 mmol/L también se asoció con un riesgo elevado (RR 19.6; IC 95%: 2.8-135.1; $p = < 0.001$), así como con tiempo de tromboplastina parcial (TTP) > 42.5 segundos (RR 2.7; IC 95%: 1.4-5.4; $p = < 0.001$). Asimismo, el pH sérico < 7.2 (RR 3.3; IC 95% 1.9-5.9; $p = < 0.001$) y aspartato aminotransferasa (AST) > 150 UI/L (RR 3; IC 95% 1.1-7.7; $p = 0.007$).

Entre los casos de rickettsiosis, los pacientes ≤ 18 años presentaron un menor riesgo de mortalidad (RR 0.6; IC 95% 0.4-0.8; $p = 0.030$). El lactato sérico > 3.6 mmol/L se asoció con un incremento significativo del riesgo (RR: 4.3; IC 95% 0.7-25.5; $p = < 0.001$); el resto de los parámetros se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Casos probables de rickettsiosis

	Sobrevivientes N= 29	Defunciones N= 21	OR (IC 95%)	Valor de p
Características generales				
Mujeres	17 (58.6)	9 (42.9)	NA	NS
Edad <18 años	13 (44.8)	7 (33.3)	NA	NS
Número de consultas previas, días*	1 (1-2)	1 (1-2)	NA	NS
Días de inicio de síntomas previo al ingreso*	5 (4-7)	6 (3-7)	NA	NS
Días de estancia*	5 (3-11)	1 (1-2)	NA	<0.001
Tiempo a la administración de doxiciclina, min*	524 (66-919)	97 (38-173)	NA	0.019
Hallazgos de laboratorio anormales				
Plaquetas < 50 K/uL	10 (34.5)	17 (85)	4.6 (1.6-13.7)	<0.001
TTP > 42.5 segundos	6 (20.6)	11 (52.4)	2.4 (1.2-5.0)	0.014
INR > 1.5 segundos	3 (12.0)	6 (33.3)	NA	NS
Cr > 1.5 mg/dL	7 (24.1)	17 (85)	5.9 (2.0-17.6)	<0.001
ALT > 150 UI/L	5 (17.2)	5 (25)	NA	NS
AST > 150 UI/L	12 (41.4)	16 (80)	3 (1.2-7.7)	0.007
Sodio < 130 mmol/L	10 (34.5)	12 (60)	NA	0.078
pH sérico < 7.2	1 (3.6)	9 (47.4)	3.3 (1.9-5.9)	<0.001
Lactato > 3.6 mmol/L	5 (17.2)	18 (94.7)	18.8 (2.7-126.5)	<0.001

Datos presentados: n (%); *mediana (RIC)

TTP: Tiempo de Tromboplastina Parcial, INR: Índice Internacional Normalizado, Cr: creatinina, ALT: alanina aminotransferasa AST: aspartato aminotransferasa; NA: No aplica; NS: No significativo.

Tabla 5. Riesgo relativo de mortalidad

	Riesgo relativo	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Casos probables de rickettsiosis			
Trombocitopenia < 50 k/ul	4.6	1.5-13.7	<0.001
TTP > 42.5 segundos	2.7	1.4-5.4	<0.001
pH sérico < 7.2	3.3	1.9-5.9	<0.001
Lactato > 3.6 mmol/L	19.6	2.8 -135.1	<0.001
AST >150 – UI/L	3.0	1.1-7.7	0.007
Casos de rickettsiosis			
≤ 18 años	0.6	0.4-0.8	0.030
pH < 7.2	1.7	1.1-2.5	0.060
Lactato > 3.6 mmol/L	5.6	0.9-33.68	<0.001
Plaquetas < 50 k/ul	1.1	0.4-2.5	0.053

Datos presentados: n (%); *mediana (RIC)

TTP: Tiempo de tromboplastina parcial, INR: índice internacional normalizado,

Cr: creatinina, ALT: alanina aminotransferasa AST: aspartato aminotransferasa;

NS: no significativo

La geolocalización de los casos probables y confirmados de rickettsiosis se muestra en la Figura 3.

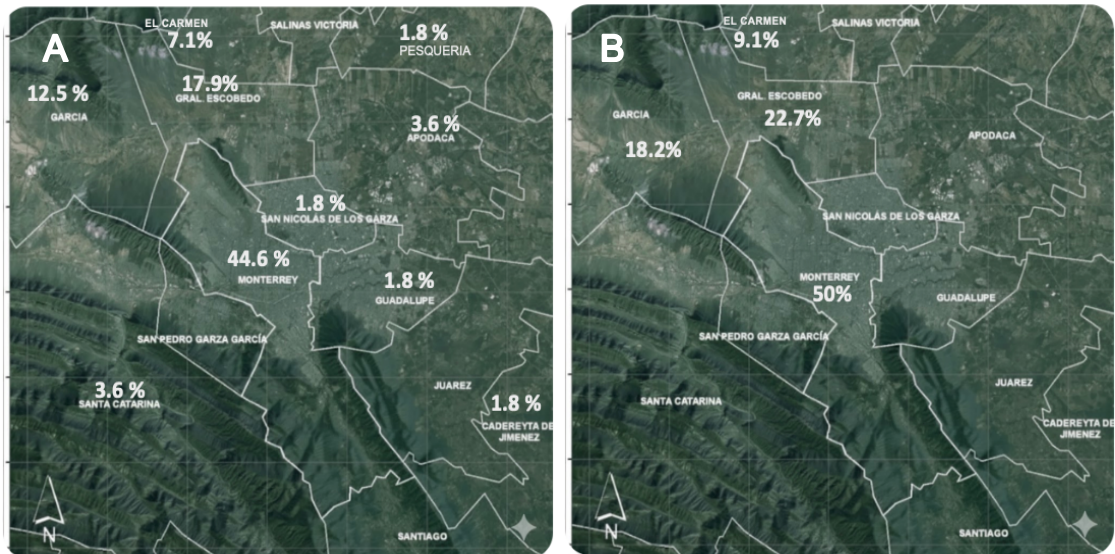


Figura 3. Geolocalización. A) Pacientes con sospecha de rickettsiosis.
B) Pacientes con rickettsiosis

Discusión

Este es el primer estudio en México que evalúa la presencia de coinfecciones transmitidas por garrapatas en humanos y el primero en investigar estas infecciones en Nuevo León. En los casos probables de rickettsiosis, se detectó *Rickettsia* spp. mediante PCR en 22 casos (44%).

En la mayoría de los estados del país, incluido Nuevo León, se ha documentado la presencia de los principales vectores responsables de transmitir estas infecciones, e incluso se han detectado la presencia de *Anaplasma* spp. y *Ehrlichia* spp. en las garrapatas y animales [24, 26].

Sin embargo, en esa cohorte no se detectaron infecciones ni coinfecciones en humanos por *Anaplasma* spp., *B. microti*, *B. divergens*, *E. chafeensis*, *E. muris*, *Borrelia* spp., ni *C. burnetii* mediante PCR.

En México se han reportado casos humanos de ehrlichiosis, anaplasmosis y babesiosis. En un estudio del 2010 - 2014 con 95 pacientes pediátricos con sospecha de rickettsiosis no confirmada se detectó *Ehrlichia* spp en el 27.3 % y *A. phagocytophilum* en el 26.3 %. Los casos provenían de 14 estados del país, principalmente de Baja California, Ciudad de México, Morelos y Guerrero. Sin embargo, no se investigó en Nuevo León [17].

Otro estudio entre 2017 y 2019 en el estado de Hidalgo también encontró la presencia de anaplasmosis. Además, existen otros reportes de casos aislados [18–21].

En el reporte de infecciones transmitidas por vectores del sistema de vigilancia epidemiológica estas infecciones (anaplasmosis y ehrlichiosis) se agrupan en la categoría de “otras rickettsiosis” junto con rickettsialpox y bartonelosis, sin especificar su prevalencia individual [16].

No existen datos sobre coinfecciones transmitidas por garrapatas en México. La información es limitada por el escaso acceso a pruebas diagnósticas y la similitud clínica entre las enfermedades.

A nivel mundial, se han reportado coinfecciones principalmente entre *B. burgdorferi* y *B. microti* en el 2–27 % de los pacientes [11, 27–29] y entre *B. burgdorferi* y *A. phagocytophilum* del 2 al 15% [27] [30].

En Suiza, Estados Unidos y Países Bajos, se han descrito coinfecciones que involucran *Rickettsia* spp. con *A. phagocytophilum* [31], *E. chaffeensis*, *B. burgdorferi*, y *B. microti*, basadas principalmente en la serología [32, 33].

Es fundamental diferenciar entre codetección, coexposición y coinfección. La codetección se define como la identificación molecular de ADN o proteínas de distintos patógenos sin confirmar infección activa; la coexposición se refiere a la presencia de anticuerpos sin implicar una infección activa ni adquisición simultánea. Por otro lado, la coinfección implica la proliferación activa de múltiples patógenos en el mismo momento. Diversos estudios reportan seropositividad, pero no PCR-positiva, por lo que no necesariamente representan coinfección [8].

La sensibilidad de la PCR para *A. phagocytophilum* es del 67-90% (mayor en los primeros cuatro días) [34–36]. En *E. chaffeensis*, varía entre 60 % y 85 % [37, 38]. La serología puede ser negativa en las fases agudas o persistir positiva durante meses.

La mortalidad en esta cohorte de pacientes con sospecha de infección por rickettsiosis fue del 58 % y alcanzó el 73 % entre los casos confirmados. Consistente con lo reportado en el país en los últimos 10 años (45-65%) [8, 39].

Un hallazgo relevante fue el retraso en la sospecha diagnóstica; la mayoría de los pacientes tuvieron 1-2 consultas ambulatorias sin que se considerara esta infección, por lo que se requieren estrategias para mejorar el reconocimiento clínico, el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

Los pacientes que fallecieron tuvieron una estancia más corta con una mediana de un día, y peores parámetros de laboratorio al ingreso, lo que sugiere un estadio avanzado de la enfermedad. Conviene destacar que el tiempo del ingreso a la administración de doxiciclina fue menor en los pacientes que fallecieron, esto refleja la gravedad extrema a su ingreso, que requirió tratamiento urgente, a diferencia de los sobrevivientes que pudieron presentar cuadros menos fulminantes a su ingreso. No obstante, el retraso crítico ocurrió en la fase prehospitalaria.

El 100% de los pacientes con rickettsiosis presentó fiebre y trombocitopenia ($< 100 \text{ K/uL}$), hallazgos útiles para la sospecha clínica. La trombocitopenia, la elevación de lactato $> 3.6 \text{ mmol/L}$, la AST $> 150 \text{ UI/L}$ y la prolongación de TTP fueron predictores de mortalidad.

Una de las limitaciones de este estudio es el reducido tamaño de la muestra. Además, dada la falta de estandarización de la PCR como método diagnóstico de la enfermedad de Lyme, esta podría ser subestimada. Tampoco fue posible realizar la identificación a nivel de especie.

Entre las fortalezas, el estudio se centró en casos con sospecha de infección aguda, y se utilizó la PCR como método diagnóstico principal, lo que evita confusión entre codetección y coinfección derivada de la serología. Se plantea la secuenciación de las muestras para conocer especie.

Conclusión

En nuestra población se detectaron 22 casos de rickettsiosis y no se identificaron infecciones o coinfecciones con *Anaplasma* spp., *B. microti*, *B. divergens*, *E. chafeensis*, *E. muris*, *Borrelia* spp., o *C. burnetii*.

La mortalidad observada por rickettsiosis fue elevada y se evidenció un retraso en el diagnóstico, lo que subraya la necesidad de fortalecer la sospecha clínica y garantizar un tratamiento oportuno.

Bibliografia

1. World Health Organization (2024) Vector-borne diseases. In: Vector-Borne Dis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
2. Tickborne Disease Surveillance Data Summary. In: US Cent. Dis. Control Prev. <https://www.cdc.gov/ticks/data-research/facts-stats/tickborne-disease-surveillance-data-summary.html>
3. Kilpatrick AM, Randolph SE (2012) Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *The Lancet* 380:1946–1955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61151-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61151-9)
4. Lippi CA, Ryan SJ, White AL, Gaff HD, Carlson CJ (2021) Trends and Opportunities in Tick-Borne Disease Geography. *J Med Entomol* 58:2021–2029. <https://doi.org/10.1093/jme/tjab086>
5. Parola P, Raoult D (2001) Ticks and Tickborne Bacterial Diseases in Humans: An Emerging Infectious Threat. *Clin Infect Dis* 32:897–928. <https://doi.org/10.1086/319347>
6. Forum on Microbial Threats, Board on Global Health, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) Global Health Impacts of Vector-Borne Diseases: Workshop Summary. National Academies Press, Washington, D.C.
7. Rochlin I, Toledo A (2020) Emerging tick-borne pathogens of public health importance: a mini-review. *J Med Microbiol* 69:781–791. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001206>
8. Porcelli S, Deshuillers PL, Moutailler S, Lagrée A-C (2024) Meta-analysis of tick-borne and other pathogens: Co-infection or co-detection? That is the question. *Curr Res Parasitol Vector-Borne Dis* 6:100219. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2024.100219>
9. Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA (2006) Coinfections Acquired from *Ixodes* Ticks. *Clin Microbiol Rev* 19:708–727. <https://doi.org/10.1128/CMR.00011-06>
10. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A, the Deer-Associated Infection Study Group (2002) Disease-Specific Diagnosis of Coinfecting Tickborne Zoonoses: Babesiosis, Human Granulocytic Ehrlichiosis, and Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 34:1184–1191. <https://doi.org/10.1086/339813>

11. Krause PJ (1996) Concurrent Lyme Disease and Babesiosis: Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. *JAMA* 275:1657.
<https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530450047031>
12. Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, Holmgren D, McKenna D, Schwartz I, Cox ME, Wormser GP (2013) Lyme Disease and Human Granulocytic Anaplasmosis Coinfection: Impact of Case Definition on Coinfection Rates and Illness Severity. *Clin Infect Dis* 56:93–99. <https://doi.org/10.1093/cid/cis852>
13. Krause PJ (1996) Concurrent Lyme Disease and Babesiosis: Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. *JAMA* 275:1657.
<https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530450047031>
14. Wormser GP, Horowitz HW, Nowakowski J, McKenna D, Stephen Dumler J, Varde S, Schwartz I, Carbonaro C, Aguero-Rosenfeld M (1997) Positive Lyme Disease Serology in Patients With Clinical and Laboratory Evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis. *Am J Clin Pathol* 107:142–147.
<https://doi.org/10.1093/ajcp/107.2.142>
15. Kumar M, Sharma A, Grover P (2019) Triple Tick Attack. *Cureus* 11:2.
<https://doi.org/10.7759/cureus.4064>
16. Castañeda-Gómez JM, Delgado-Cuellar O, Arce-Vega R, Salceda-Sánchez B, Torres-Monzón J, Tinoco-Gracia L (2024) Rickettsial diseases (*Anaplasma* spp. and *Ehrlichia* spp.) in the public health of Mexico. *Salud Pública México* 66:900–901. <https://doi.org/10.21149/15493>
17. Ogaz Campos AC (2015) Frecuencia de Ehrlichiosis Monocítica y Anaplasmosis Granulocítica Humana y sus Características Clínico-Epidemiológicas en Pacientes Pediátricos Atendidos en el IMSS del 2010 al 2014. UNAM
18. Alcántara-Rodríguez VE, Sánchez-Montes S, Contreras H, Colunga-Salas P, Fierro-Flores L, Avalos S, Rodríguez-Rangel F, Becker I, Walker DH (2020) Human Monocytic Ehrlichiosis, Mexico City, Mexico. *Emerg Infect Dis* 26:3016–3019.
<https://doi.org/10.3201/eid2612.200520>
19. Peniche-Lara G, Balmaceda L, Perez-Osorio C, Munoz-Zanzi C (2018) Human Babesiosis, Yucatán State, Mexico, 2015. *Emerg Infect Dis* 24:2061–2062.
<https://doi.org/10.3201/eid2411.170512>
20. Franco-Zetina ME, Cauich-Echeverría WM, Poot-Poot JA, Martínez-Miranda HA (2022) Ehrlichiosis transmitida por garrapatas en México. *Bioagrobiencias* 15:.
<https://doi.org/10.56369/BAC.4502>
21. Cisneros-Saldaña D, Osuna-Álvarez LE, Castillo-Bejarano JI, Mascareñas-De Los Santos AH, Vaquera-Aparicio DN, Pérez-Cavazos S (2023) First report of pediatric ehrlichiosis in Mexico. *Bol Méd Hosp Infant México* 80:8956.
<https://doi.org/10.24875/BMHIM.22000056>

22. Estrada-Mendizabal RJ, Tamez-Rivera O, Vela EH, Blanco-Murillo P, Alanis-Garza C, Flores-Gouyonnet J, Garza JSS, Medina GYC, García Rodríguez LE, Escamilla ARM (2023) Rickettsial Disease Outbreak, Mexico, 2022. *Emerg Infect Dis* 29:. <https://doi.org/10.3201/eid2909.230344>
23. López González CA, Hernández-Camacho N, Aguilar-Tipacamú G, Zamora-Ledesma S, Olvera-Ramírez AM, Jones RW (2021) Gap Analysis of the Habitat Interface of Ticks and Wildlife in Mexico. *Pathogens* 10:1541. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121541>
24. Ortiz-Ramírez JÁ, Rodríguez-Rojas JJ, Hernández-Escareño JJ, Galan-Huerta K-A, Rebollar-Téllez EA, Moreno-Degollado G, Medina-De La Garza CE, Sánchez-Casas RM, Fernández-Salas I (2023) Molecular and Serological Identification of *Anaplasma marginale* and *Borrelia burgdorferi* in Cattle and Ticks from Nuevo Leon, Northern Mexico. *Pathogens* 12:784. <https://doi.org/10.3390/pathogens12060784>
25. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez” (2024) Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de las Rickettsiosis. InDRE. México: Secretaría de Salud. 2024 1:
26. Sosa-Gutierrez CG, Vargas-Sandoval M, Torres J, Gordillo-Pérez G (2016) Tick-borne rickettsial pathogens in questing ticks, removed from humans and animals in Mexico. *J Vet Sci* 17:353. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.3.353>
27. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J (2003) Asymptomatic Infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 37:528–532. <https://doi.org/10.1086/376914>
29. Krause PJ (1996) Concurrent Lyme Disease and Babesiosis: Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. *JAMA* 275:1657. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530450047031>
30. Steere AC, McHugh G, Suarez C, Hoitt J, Damle N, Sikand VK (2003) Prospective Study of Coinfection in Patients with Erythema Migrans. *Clin Infect Dis* 36:1078–1081. <https://doi.org/10.1086/368187>
31. Kosak L, Satz N, Jutzi M, Dobec M, Schlagenhauf P (2023) Spotted fever group rickettsiae and *Anaplasma phagocytophilum* in *Borrelia burgdorferi* sensu lato seropositive individuals with or without Lyme disease: A retrospective analysis. *New Microbes New Infect* 53:101139. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101139>
32. Hilton E, DeVoti J, Benach JL, Halluska ML, White DJ, Paxton H, Dumler JS (1999) Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States. *Am J Med* 106:404–409. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00046-7)

33. Koetsveld et al (2016) Serological and molecular evidence for spotted fever group *Rickettsia* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato co-infections in The Netherlands. *ticks and Tick-borne Diseases* 7:371–377
34. Schotthoefer AM, Meece JK, Ivacic LC, Bertz PD, Zhang K, Weiler T, Uphoff TS, Fritsche TR (2013) Comparison of a Real-Time PCR Method with Serology and Blood Smear Analysis for Diagnosis of Human Anaplasmosis: Importance of Infection Time Course for Optimal Test Utilization. *J Clin Microbiol* 51:2147–2153. <https://doi.org/10.1128/JCM.00347-13>
35. Bakken JS, Dumler JS (2000) Human Granulocytic Ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 31:554–560
36. Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, McKenna DF, Holmgren D, Hsieh T, Varde SA, Dumler SJ, Wu JM, Schwartz I, Rikihisa Y, Wormser GP (1998) Clinical and Laboratory Spectrum of Culture-Proven Human Granulocytic Ehrlichiosis: Comparison with Culture-Negative Cases. *Clin Infect Dis* 27:1314–1317. <https://doi.org/10.1086/515000>
37. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS (2007) Ehrlichioses in Humans: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clin Infect Dis* 45:S45–S51. <https://doi.org/10.1086/518146>
38. Standaert SM, Yu T, Scott MA, Childs JE, Paddock CD, Nicholson WL, Singleton J, Blaser MJ (2000) Primary Isolation of *Ehrlichia chaffeensis* from Patients with Febrile Illnesses: Clinical and Molecular Characteristics. *J Infect Dis* 181:1082–1088. <https://doi.org/10.1086/315346>
39. Álvarez-Hernández G, Roldán JFG, Milan NSH, Lash RR, Behravesh CB, Paddock CD (2017) Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future. *Lancet Infect Dis* 17:e189–e196. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30173-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30173-1)

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Karla Paola Cuéllar Calderón.

Nació un 18 de octubre de 1994 en la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

Hija de Víctor M. Cuéllar Arizpe y Lucero E. Calderón Galván.

En agosto 2011 inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y finalizó en julio del 2017.

En marzo del 2018 realizó su servicio social en investigación en el servicio de Reumatología.

En marzo del 2019 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” el cual finalizó en febrero 2024.

En marzo 2024 inició su subespecialidad en Infectología en el Hospital Universitario, en la cuál se encuentra actualmente.

En junio 2024 contrajo matrimonio con su esposo, el Dr. Carlos Eugenio González Martínez.

Planea realizar una especialización en infecciones osteoarticulares en mayo 2026 en Madrid, España.