



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***“EFICACIA TERAPÉUTICA DE DOS GUIAS DE TRATAMIENTO PARA
LA FIEBRE MANCHADA POR RICKETTSIA RICKETTSII EN
PEDIATRIA”***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

DR. ARANGO GARCÍA GUILLERMO

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DEL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**"EFICACIA TERAPÉUTICA DE DOS GUIAS DE TRATAMIENTO PARA
LA FIEBRE MANCHADA POR RICKETTSIA RICKETTSII EN
PEDIATRIA"**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD

DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. ARANGO GARCIA GUILLERMO

DRA ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO
DE PEDIATRÍA

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS

DIRECTOR GENERAL HIES.

DR. NORBERTO GÓMEZ RIVERA

DIRECTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS HIES

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DEL 2014

AGRADECIMIENTOS

Primero a Dios por que con su mano me ha guiado hasta este momento en mi vida personal y formación académica, permitiéndome finalizar una etapa más.

A mi abuelo Arturo García Núñez al cual gracias a su amor, enseñanza y educación, logro inculcar en mi la perseverancia para alcanzar mis sueños y metas en la vida.

A mis padres, en especial a mi Madre; Yolanda García Ricardez, la cual sin su cariño, apoyo y animo a través de toda mi formación y los momentos de duda y necesidad no lograría estar en donde me encuentro en este momento.

A mi hermano; Alejandro Pablo Arango García gracias por tu amistad y apoyo en los tiempos difíciles, sin el cual el camino seria pesado y difícil.

A mis maestros del HIES por su enseñanza y paciencia para inculcar en mi el amor por la pediatría.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	iii
ÍNDICE.....	iv
INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
OBJETIVOS.....	15
OBJETIVO GENERAL.....	15
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	15
HIPÓTESIS.....	16
HIPÓTESIS NULA.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
GENERALIDADES.....	18
SITIO DE ESTUDIO.....	18
SUJETOS DE ESTUDIO.....	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
a) Criterios de inclusión.....	19
b) Criterios de exclusión.....	19
c) Criterios de eliminación.....	19
FUENTE DE DATOS.....	19
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	29
ANEXOS.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	32

INTRODUCCIÓN

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas es causada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR), el miembro prototipo del subgrupo de la especie de rickettsias, la FMRR fue primeramente reconocida como una entidad clínica en el año de 1890 en Idaho y Montana en los Estados Unidos (EU). En el siglo pasado, la FMRR ha sido identificada dentro de 46 estados de EU. *Rickettsii* también causa infección en muchos lugares de Centro y Sur América, donde se le han dado otros nombres a la infección, como fiebre manchada de Brasil o fiebre maculosa. ¹

En México, entre el 2003-2004 hubo 17 casos en todo el país, de los cuales algunos pertenecen al estado de Sonora pero no fueron reportados por los servicios de salud. En estudios recientes en el estado de Sonora se informa de nueve casos en niños y se estimó una incidencia de 124 casos por millón de habitantes, todos residentes de localidades ubicadas en el sur del estado, con una letalidad del 33.3% la cual es alta y no deja de ser un motivo de preocupación. ²

El transmisor común conocido es la garrapata, estos vectores pueden ser encontrados en ambas zonas tanto rurales como urbanas, y pueden ser traídas a casa por mascotas (ej., perros, gatos) haciendo a los humanos huéspedes accidentales. ³ La FMRR es transmitida a los humanos solo por garrapatas adultas, las cuales liberan microbios de sus glándulas salivales después de 6 a 10 horas de alimentación. Al menos 5 especies de garrapatas pueden albergar *R. Rickettsii*: *D andersoni* predominante en el este de los EU, *D variabilis* predominante en el oeste de EU, *Amblyomma cajennense* vector en centro y sur América y en Texas, *A aureolatum* vector en centro y sur América y *Rhipicephalus sanguineus* reconocido vector en Arizona y México. ^{1,4}

Una vez infectada la garrapata con alguna especie de rickettsia, se vuelve resistente a la infección por otra rickettsia, un fenómeno llamado interferencia rickettsial.¹

Rickettsia es una bacteria intracelular obligada la cual debe invadir células eucariotas para su replicación y supervivencia. Los microbios son pleomórficos, cocobacilos no móviles de aproximadamente 0.3 μm por 1.0 μm y es débilmente gram negativo. La especie no produce alguna toxina conocida. Toda su secuencia genómica indica un repertorio de aproximadamente 1495 genes. La falta de genes que codifiquen las proteínas necesarias para el metabolismo de carbohidratos o síntesis de lípidos y ácidos nucleicos, por lo que debe de obtener los sustratos que necesita de adentro de las células del huésped que invade. No pueden usar glucosa pero en lugar adquieren trifosfato de adenosina de las células del huésped. *Rickettsia* no puede crecer en medios de cultivos convencionales, se necesitan líneas de células específicas.¹

La enfermedad aparece una semana posterior a la mordida de la garrapata, la enfermedad específica por edad es mayor para los niños y adultos, la FMRR se caracteriza por un inicio agudo de fiebre, y puede acompañarse de cefalea, malestar general, mialgias, náuseas, vómito o signos neurológicos; un rash macular o maculopapular aparece 4-7 días después de la aparición de los síntomas en la mayoría de los pacientes (~80%), regularmente se presenta en palmas y plantas. FMRR puede ser fatal al menos en 20% de los casos sin tratar y la enfermedad severa y fulminante puede ocurrir.⁵

La enfermedad aguda es mejor detectada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y métodos inmunohistoquímicos en biopsia de piel de los especímenes, y ocasionalmente por PCR en muestras apropiadas de sangre tomadas durante la primer semana de la enfermedad previo al tratamiento antibiótico.⁵

La doxiciclina es el tratamiento antibiótico de elección para el tratamiento de la sospecha de FMRR en pacientes de todas las edades incluso infantes menores, el tratamiento no se debe retrasar por esperar la confirmación por laboratorio del diagnóstico, cuando los pacientes de áreas endémicas tienen fiebre y cefaleas en primavera o verano, los médicos no deben esperar al desarrollo del rash para iniciar la terapia antimicrobiana.¹

Históricamente las tetraciclinas y el cloranfenicol son los dos únicos agentes antimicrobianos que han probado eficacia clínica contra *Rickettsia rickettsii*, los estudios demuestran mejores resultados con tetraciclinas que con cloranfenicol, y no se cuenta con los efectos adversos que amenacen la vida (ej., anemia aplásica) del cloranfenicol o monitorización de niveles séricos.³

El manejo ambulatorio es razonable para pacientes con síntomas leves, los niños hospitalizados generalmente requieren soporte de volumen intravascular, monitoreo intensivo y el soporte inotrópico puede ser necesario. El manejo del edema pulmonar o presión intracraneal aumentada puede requerir ventilación mecánica.

Se han utilizado las fluoroquinolonas como drogas alternativas para el tratamiento de las enfermedades rickettsiales.⁶ Los macrólidos y las cefalosporinas no son efectivos contra *Rickettsia rickettsii*.¹

RESUMEN

Introducción: La FMRR es un problema de salud endémico en el estado de Sonora, llegando a una letalidad de 33% mientras que en Estados Unidos se reporta una letalidad de aproximadamente 2%, con un inicio de tratamiento de 5 días en promedio después de la aparición de los síntomas y presentación de cuadro clínico florido, incluso con datos clínicos y laboratoriales de sepsis severa y choque séptico. **Objetivo:** Comparar el efecto sobre la letalidad de dos esquemas antibióticos, esquema 1: doxiciclina mas ciprofloxacino y esquema 2: doxiciclina mas ceftriaxona en pacientes con diagnostico clínico-epidemiológico y confirmado por laboratorio de FMRR en el Hospital Infantil del estado de Sonora en el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2013. **Material y métodos:** Se formaron 2 grupos, el grupo de pacientes con FMRR que fallecieron (casos) y el grupo de pacientes con FMRR que sobrevivieron (controles) los cuales se compararon respecto a: esquema de tratamiento (esquema 1 y 2), sepsis severa (dicotómica), días de evolución (>5 días y <5 días), edad y sexo, se usó estadística descriptiva para caracterizar a las variables del estudio, las diferencias fueron evaluadas mediante t de student y chi cuadrada, la asociación se estimó mediante el calculo de razón de momios con un IC de 95%, se realizó regresión logística para controlar el efecto de edad, sexo y sepsis severa. **Resultados:** Se obtuvo una muestra de 136 sujetos con diagnostico de FMRR (CIE 10 rev. A77.0; A77.9) de los cuales 25 (18.4%) fueron tratados con el esquema 1, 107 (78.7%) fueron tratados con el esquema 2 y 4 (2.9%) fue diferente el tratamiento, con una letalidad del 33.8%, de los casos 8 (17.4%) recibieron esquema 1 y 35 (76.1%) recibieron esquema 2, así mismo de los controles 17 (18.9%) recibieron esquema 1 y 72 (80%) recibieron esquema 2, con un valor de p: 0.209 para esquema 1 y valor de p: 0.660 para esquema 2. **Conclusiones:** Mediante el estudio se determino que el tipo de tratamiento

antibiótico no cambia el resultado a pesar del inicio posterior a los 5 días de inicio de la fiebre, sin embargo el manejo de la sepsis severa y/o choque séptico por FMRR influye en la letalidad.

Palabras clave: Fiebre Manchada, niños, tratamiento, sepsis severa, choque séptico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la incidencia real de la FMRR, pues hay una proporción desconocida de casos con *Rickettsia* que pueden cursar sin síntomas o que no son diagnosticados. Por otro lado la mayor frecuencia de casos con diagnóstico es en niños entre 5 y 9 años.² Dentro de todos los posibles contribuidores a la mortalidad por FMRR, el tiempo de inicio de la terapia antirickettsial es el único en el cual el médico tiene control, hasta que las pruebas diagnósticas tempranas estén disponibles, la terapia empírica dentro de los primeros 5 días de la enfermedad en casos de sospecha de FMRR incrementa la supervivencia.^{7,8} Rolain y cols., probaron la susceptibilidad In Vitro de 27 Rickettsias a 13 antimicrobianos, demostrando que doxiciclina fue el antibiótico más efectivo con una MIC de 0.06 a 0.25 µg/ml y solo con iguales resultados con ciprofloxacino con una MIC de 0.25 a 1 µg/ml.⁶ Rault y cols., también reportaron que ciprofloxacino es activo contra *Rickettsia conorii* el agente etiológico de la fiebre manchada del mediterráneo.⁹ La mayoría de los pacientes acuden a las unidades de primer contacto y se les inicia el manejo para dichas entidades sin certeza diagnóstica, utilizando esquemas antibióticos que no cubren el agente causal de FMRR. Con el paso de los días, al agregarse datos clínicos de choque se refieren al Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), a donde ingresan con malas condiciones generales y en la mayoría de los casos fallecen en el servicio de urgencias a pesar del manejo intensivo recibido dada la letalidad de la patología y sus complicaciones.¹⁰ Antes del 2013 el esquema antibiótico utilizado en el HIES para FMRR era doxiciclina/ceftriaxona, en base a estos estudios se inició doxiciclina/ciprofloxacino. No se ha comparado el efecto de ambos esquemas sobre la letalidad del padecimiento, particularmente en presencia de sepsis severa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la letalidad asociada al uso de doxiciclina/ciprofloxacino en comparación al uso de doxiciclina/ceftriaxona en pacientes con FMRR en el HIES en el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2013?

MARCO TEÓRICO

Historia

La fiebre manchada de las montañas rocosas es la más frecuente y severa de las rickettsiosis reportada en México. Es causada por la *Rickettsia rickettsii*, que en nuestro país se disemina al humano por la garrapata del perro, *Rhipicephalus sanguineus*. La FMMR inicialmente fue descrita en 1896 en el Valle de Idaho y era llamada sarampión negro, debido a su exantema característico. En 1900 ya se tenía referencia de esta enfermedad en otras áreas: en el norte en Washington y Montana, y en el Sur en California, Arizona y Nuevo México. Los misioneros fueron los primeros en identificar las garrapatas como vectores de la fiebre manchada. En 1899, Maxley describe la enfermedad febril con erupción, primero de color rojo púrpura, que progresa hasta volverse negra. Posteriormente, el Dr. Howard Taylor Ricketts identifica el organismo que causa esta enfermedad; sus estudios revelan que la FMMR es causada por la *Rickettsia rickettsii*. Tiempo después de terminar sus estudios de la fiebre manchada el Dr. Taylor Ricketts muere en México (1910) a causa de la enfermedad del tifo, otra rickettsiosis.

1,12

A diferencia de lo que se reporta en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), donde anualmente se notifican entre 250 y 1,200 casos nuevos de la enfermedad, en México, a pesar de existir informes históricos desde principios del siglo XX que dan cuenta de la existencia de la FMMR, la incidencia del padecimiento es de 55 casos reportados en los últimos 16 años, ninguno del estado de Sonora. En EUA, la letalidad puede alcanzar hasta el 5% en casos tratados.^{2,11} Es una enfermedad reemergente en el estado de Sonora, que desde el año 2003 provoca una carga de morbilidad y mortalidad en sus habitantes.^{2,10,11}

Rickettsia rickettsii

Rickettsia rickettsii es una bacteria intracelular obligada la cual debe invadir células eucariotas para su replicación y supervivencia. Los microbios son pleomórficos, cocobacilos no móviles de aproximadamente 0.3 µm por 1.0 µm y es débilmente gram negativo. La especie no produce alguna toxina conocida. Toda su secuencia genómica indica un repertorio de aproximadamente 1495 genes. La falta de genes que codifiquen las proteínas necesarias para el metabolismo de carbohidratos o síntesis de lípidos y ácidos nucleicos, por lo que debe de obtener los sustratos que necesita de adentro de las células del huésped que invade. No pueden usar glucosa pero en lugar adquieren trifosfato de adenosina de las células del huésped. *Rickettsia rickettsii* no puede crecer en medios de cultivos convencionales, se necesitan líneas de células específicas.¹

Cuenta con un periodo de incubación después del contacto de 7 días (rango de 2 a 14 días), un inocuo grande contara con un periodo de incubación pequeño, en las fases tempranas de la enfermedad (ej., primeros 2 a 3 días) los síntomas clínicos de la enfermedad no serán específicos y se pueden confundir con un síndrome viral. La triada clásica de la FMRR fiebre, rash y cefalea no siempre puede estar presente cuando se acude al medico.^{1,2,3}

Los factores que pudieran estar asociados al aumento de la severidad de la FMRR incluyen edad avanzada, genero masculino, y presencia de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, una mayor severidad también a sido observada en pacientes afroamericanos.¹

Una vez que la rickettsia entra en el organismo, se multiplica en las células endoteliales de los vasos de pequeño calibre y se disemina vía hematológica, áreas focales de proliferación endotelial e infiltrados perivasculares de células mononucleares llevan a trombosis y fuga de

células rojas dentro de los tejidos periféricos.³

La *Rickettsia rickettsii* tiene un tropismo primario por las células endoteliales, con una disrupción focal de la integridad del endotelio, la mayoría de las características clínicas de la enfermedad son derivadas de la permeabilidad capilar aumentada, cuando alcanza la circulación, la lesión oxidativa y peroxidativa de la membrana endotelial esta dada por los efectos de la fosfolipasas, proteasas y radicales libres los cuales llevan a la necrosis celular, lo cual induce un estado procoagulante, secundario a la lesión endotelial con generación de trombina, activación plaquetaria, aumento de la fibrinólisis y consumo de anticoagulantes. Sin embargo, el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada es raro en la FMRR.^{1,3}

A nivel molecular, la proteína B de la membrana externa de la rickettsia (OmpB) y otras estructuras de superficie microbianas funcionan como adhesinas y fijan el microbio a las células endoteliales. La OmpB se fija a las moléculas Ku70 de la superficie de las células del huésped, la localización de Ku70 en la membrana celular esta restringida a las células endoteliales y monocitos, las 2 células blanco de la FMRR. Cuando los microbios se unen a inducen una reorganización de citoesqueleto que lleva a la endocitosis, después de la internalización, *R. rickettsii* lisa el endosoma usando las enzimas fosfolipasa D y hemolisina C. Inocuos altos en voluntarios de prisión, en un estudio que después fue criticado por sus bases éticas, fue asociado con mas frecuencia de síntomas, periodos de incubación cortos y mayor duración de la fiebre. Los estudios sugieren que un inculo de 23 organismos pueden llevar a una infección sintomática en 50% de los casos expuestos, el riesgo de la infección después de una inoculación intradérmica de un solo microbios es de aproximadamente 5%.¹

Diagnostico

Los hallazgos de laboratorio como la biometría hemática por lo general son normales, especialmente en las etapas tempranas, la trombocitopenia, debido a secuestro y destrucción plaquetaria en la microcirculación, ocurre aproximadamente en 60% de los niños hospitalizados, la coagulación intravascular diseminada es rara. Hiponatremia puede ocurrir en la mitad de los pacientes y 20% de los mismos pueden tener concentraciones de sodio sérico por debajo de 130 mEq/L, leve a moderada elevación de las enzimas hepáticas se ha observado en la mitad de los pacientes, la hiperbilirrubinemia capaz de producir ictericia es muy poco común, las concentraciones de albumina pueden encontrarse bajas, consistentes con la aumentada permeabilidad vascular.^{2,11,12}

Las pruebas serológicas y la biopsia de piel siguen siendo las mejores maneras de confirmar el diagnostico. Los anticuerpos por inmunofluorescencia se consideran las mejores pruebas serológicas.^{4,5}

La doxiciclina es el tratamiento antibiótico de elección para el tratamiento de la sospecha de FMRR en pacientes de todas las edades incluso infantes menores, el tratamiento no se debe retrasar por esperar la confirmación por laboratorio del diagnostico, cuando los pacientes de áreas endémicas tienen fiebre y cefaleas en primavera o verano, los médicos no deben esperar al desarrollo del rash para iniciar la terapia antimicrobiana.¹

Históricamente las tetraciclinas y el cloranfenicol son los dos únicos agentes antimicrobianos que han probado eficacia clínica contra *R rickettsii*, los estudios demuestran mejores resultados con tetraciclinas que con cloranfenicol, y no se cuenta con los efectos adversos que

amenacen la vida (ej., anemia aplásica) del cloranfenicol o monitorización de niveles séricos.³

La meningococemia y la FMRR se pueden sobreponer comúnmente, una cefalosporina de tercera generación u otro agente con actividad contra *Neisseria meningitidis* se puede administrar cuando se sospecha FMRR, sin embargo estos últimos son inefectivos contra FMRR, en el HIES se utiliza esta combinación por la asociación con leptospirosis.^{1,2}

Se han realizado estudios debido a la letalidad que se relaciona con la enfermedad para encontrar una terapia antimicrobiana eficaz, De Lara y cols., utilizó cloranfenicol en 18 pacientes, tetraciclinas en 20 y tetraciclinas más cloranfenicol en 77, encontrando una mortalidad de 64 pacientes, con una tasa de 7.01/100,000 habitantes.¹²

Tratamiento

Rolain y cols., probaron la susceptibilidad In Vitro de 27 Rickettsias a 13 antimicrobianos, demostrando que doxiciclina fue el antibiótico mas efectivo con una MIC de 0.06 a 0.25 µg/ml y solo con iguales resultados con ciprofloxacino con una MIC de 0.25 a 1 µg/ml.⁶ Rault y cols., también reportaron que ciprofloxacino es activo contra *Rickettsia conorii* el agente etiológico de la fiebre manchada del mediterráneo.⁹

La doxiciclina es un fármaco bacteriostático de espectro amplio, que actúa por inhibición de la síntesis de proteínas y bloquea la unión del RNA de transferencia al complejo ribosómico del RNA mensajero. La unión reversible se produce en la subunidad ribosómica 30S de los organismos sensibles. No se inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Además, posee una acción antiinflamatoria debido a la inhibición que causa sobre la quimiotaxis de los neutrófilos polinucleares, implicados en la fase inflamatoria de algunas infecciones.^{8,13,14}

Las quinolonas son antibióticos cuyo blanco primario son la ADN girasa en organismos Gram negativos y la topoisomerasa IV en organismos Gram positivos. La ADN girasa es un heterotetrámero A₂B₂ con la subunidad A (Gyr A, 97kDa) como responsable del enrollamiento del ADN, ruptura y reunión de ADN; y la subunidad B (Gyr B, 90kDa) como la encargada de la hidrólisis de ATP y de la interacción con Gyr A y ATP. La ADN girasa introduce superenrollamientos negativos en el ADN y libera la tensión torsional acumulada por los procesos de replicación y transcripción; mientras que la topoisomerasa IV presenta una potente actividad decatenante. Ambas enzimas son esenciales para la replicación y transcripción del ADN donde la inhibición de estas funciones conduce a una muerte celular, las fluoroquinolonas inhiben varias bacterias intracelulares a concentraciones que pueden alcanzarse en el plasma, en el 2004 ciprofloxacino se volvió la primera fluoroquinolona aprobada por la FDA para su uso en niños de 1 a 17 años.^{13,15}

La enfermedad afecta primero el sistema vascular, dando como resultado trombocitopenia, trombosis y cuadros de coagulación intravascular diseminada, que si no se trata puede llevar a la muerte del paciente. Los datos asociados al mal pronóstico en los pacientes con FMMR fueron: trombocitopenia, alargamiento del TP y del TPT, y signos neurológicos como somnolencia y convulsiones.¹²

Criterios de sepsis

Sepsis se define como la presencia (probable o documentada) de infección junto con manifestaciones sistémicas de infección, sepsis severa se define como sepsis mas disfunción orgánica inducida por sepsis, hipotensión inducida por sepsis se define como una presión sistólica < 90 mm Hg o para menores de 10 años < 70 mm Hg (edad en años x 2) y en

lactantes menor a 70 mm Hg, choque séptico es definido como hipotensión inducida por sepsis persistente a pesar de una adecuada resucitación con líquidos, la sepsis induce hipoperfusión la cual se define como hipotensión inducida por sepsis, lactato elevado u oliguria.^{16,17}

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto sobre la letalidad asociada a pacientes con FMRR, utilizando el esquema antibiótico doxiciclina/ciprofloxacino y el uso de doxiciclina/ceftriaxona en el HIES en el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2013.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Caracterizar clínica y epidemiológicamente a la muestra de pacientes.

Explorar la potencial asociación de la FMRR y sepsis severa en nuestra institución.

Estimar la correlación entre los días de evolución de la enfermedad y la letalidad asociada a FMRR, previo inicio de tratamiento.

HIPÓTESIS

El uso de ciprofloxacino y doxiciclina (esquema 1) disminuye la letalidad asociada a FMRR, comparado con ceftriaxona y doxiciclina (esquema 2).

HIPÓTESIS NULA

$H_0: P_{11} > P_{22}$

$H_a: P_{11} < P_{22}$

P_{11} : Letalidad en el grupo tratado con el esquema 1

P_{22} : Letalidad en el grupo tratado con el esquema 2

JUSTIFICACIÓN

La FMRR es una enfermedad endémica en el estado de Sonora, se estima una letalidad de 33.3%, provoca una carga de morbilidad y mortalidad en sus habitantes, particularmente niños y adolescentes que residen en municipios costeros del estado, desde Huatabampo hasta Hermosillo, pero con un reciente desplazamiento geográfico que se extiende a municipios fronterizos como Nogales y Agua Prieta.^{2,10,11,12}

La fiebre y cefalea son hallazgos universales en la primer visita al medico, el intervalo del inicio de los síntomas a la primer visita al medico varías de 0 a 17 días y 90% de los afectados acude al medico después de 5 días de establecidos los síntomas, cuando un paciente se presenta sin el rash característico los otros síntomas se pueden identificar con cualquier infección viral.^{2,7,8,10}

La doxiciclina como tratamiento de elección es la mas eficaz que se reporta en la literatura sin embargo disminuye su eficacia al aumentar los días de evolución, la tendencia en el HIES es recibir pacientes con datos de sepsis severa y choque séptico por lo que se requiere un tratamiento agresivo para la infección, así como conocer las características clínicas y laboratoriales de los pacientes con sepsis severa para conformar un protocolo de atención a estos pacientes.²

La falta de métodos diagnósticos rápidos específicos y sensibles, así como la educación tanto al sector salud como a la población en general, es de gran importancia para la caracterización clínica y epidemiológica de la FMRR en nuestra institución.¹⁰

MATERIAL Y MÉTODOS

GENERALIDADES

Se usara un muestreo no probabilístico en una muestra consecutiva de pacientes hospitalizados, (n= 136). Se trata de un estudio de casos y controles, los cuales se dividieron de la siguiente manera: los casos serán todo aquel paciente con diagnostico clínico o epidemiológico de FMRR que falleció y los controles aquellos pacientes con diagnostico de FMRR que sobrevivieron, ambos serán comparados respecto a:

Esquema de tratamiento: Esquema 1 (doxiciclina mas ciprofloxacino) y Esquema 2 (doxiciclina mas ceftriaxona)

Sepsis severa: Si/no

Días de evolución: menor de 5 días/mayor de 5 días

Edad y sexo

Se usará estadística descriptiva para caracterizar a las variables del estudio. Las diferencias serán evaluadas mediante T de Student (continuas) y chi-cuadrada (categóricas). La asociación será estimada mediante el cálculo de razones de momios (OR) y la significancia será probada con IC 95%. Se realizará regresión logística para controlar el efecto de edad, sexo y sepsis severa.

SITIO DE ESTUDIO

El sitio de estudio se desarrollará en las áreas de urgencias hospitalización, piso de infectología, piso de terapia intensiva pediátrica, áreas donde se lleva a cabo la atención

primaria, estabilización, toma de laboratorios de ingreso y posteriormente su continuación de tratamiento en piso.

SUJETOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes con diagnóstico de FMRR (CIE 10 rev. A77.0; A77.9) hospitalizados del 1º enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico de FMRR (CIE 10 rev. A77.0; A77.9), en el periodo del 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013.

b) Criterios de exclusión

Pacientes que fueron trasladados a otra institución posterior a su ingreso a urgencias hospitalización.

Pacientes con diagnóstico a su ingreso de neumonía, insuficiencia renal crónica o coagulopatías.

c) Criterios de eliminación

Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

FUENTE DE DATOS

Notas clínicas, reportes de laboratorio, formatos epidemiológicos, certificados de defunción.

Se revisarán los registros médicos mediante un cuestionario estructurado para documentar las variables (ver anexo 1)

VARIABLES DEL ESTUDIO

Para el estudio presente se manejarán como variables independientes la letalidad y el esquema de tratamiento, como variables dependientes se tomaron la edad, sexo y como variables confusoras días de evolución y sepsis severa, las cuales son dicotómicas para disminuir efecto en resultados.

IMPLICACIONES ÉTICAS

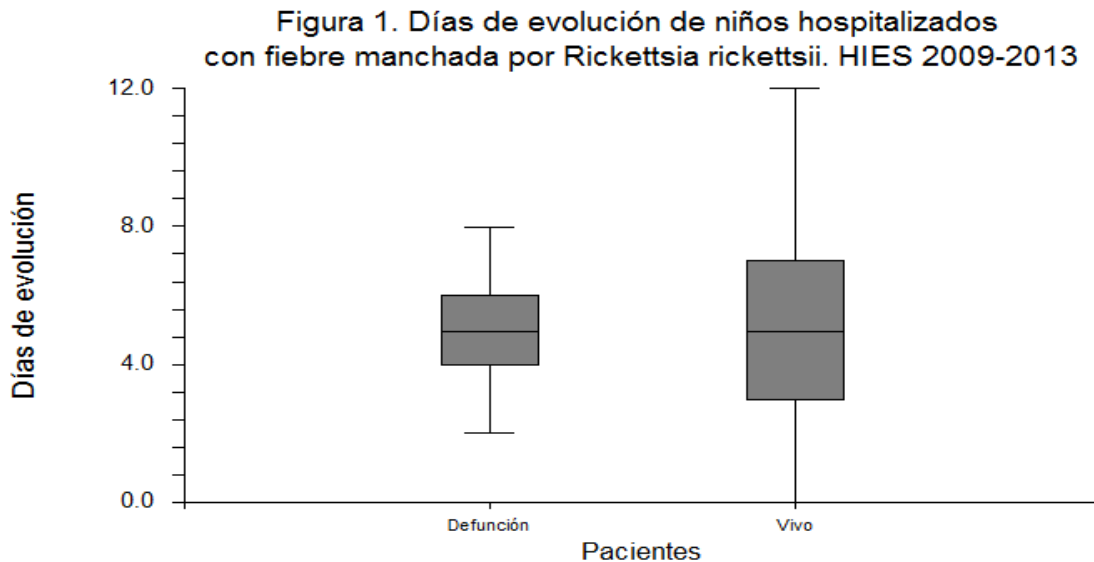
El proyecto se ajustó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud así como a la Declaración de Helsinki adoptada en junio de 1964. Dado que únicamente se tendrá acceso a los expedientes clínicos, sin embargo el único compromiso de los investigadores será mantener la respectiva confidencialidad sobre los mismos.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio es considerando sin riesgo debido a que es un estudio observacional.

Este proyecto fue revisado y aceptado por el Comité de Ética e Investigación con número de registro 005/2014

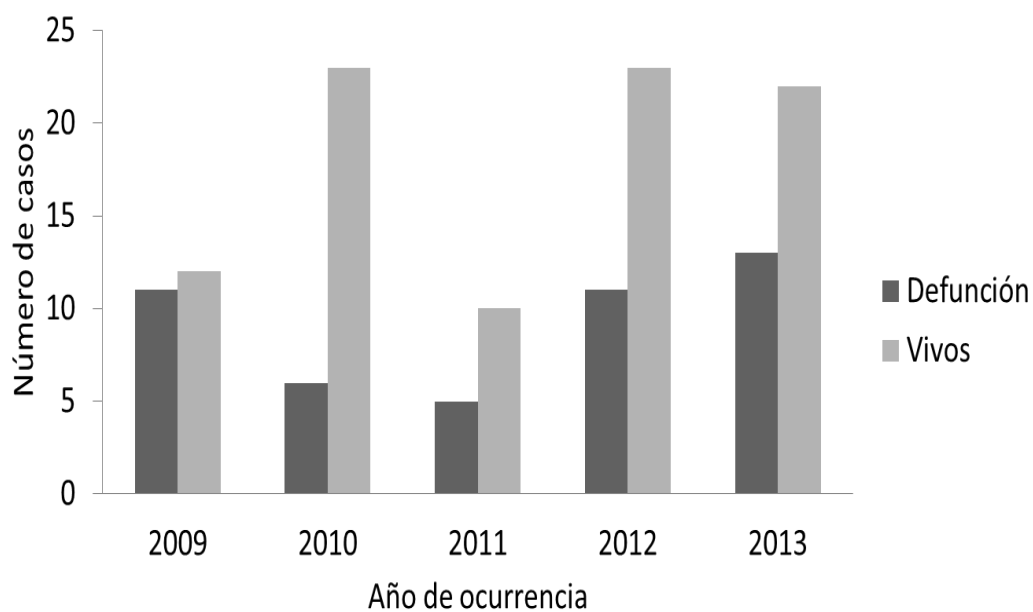
RESULTADOS

Desde enero del 2009 a diciembre del 2013 se obtuvieron 139 pacientes que cumplieron los criterios, de los cuales todos fueron hospitalizados con un promedio de días de evolución al ingreso de las defunciones de 5.06 ($DE \pm 1.48$) con un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, para los sobrevivientes el promedio fue de 5.2 ($DE \pm 2.50$) con un mínimo de 0 días y máximo de 12. (figura 1)



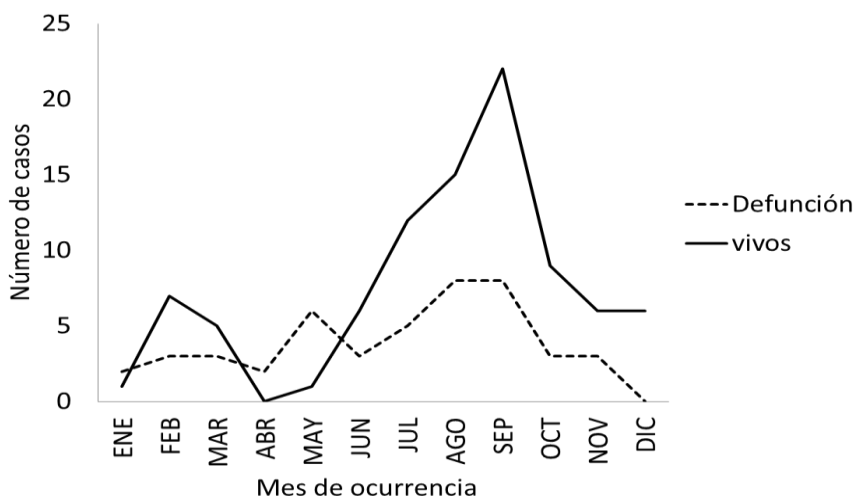
De los 5 años que se analizaron en el estudio en el 2009 se presentaron 23 casos de los cuales fallecieron 11 (47.8%) y sobrevivieron 12 (52.2%), en el año 2010 se presentaron 29 casos de los cuales fallecieron 6 (20.6%) y sobrevivieron 23 (79.4%), en el año 2011 se presentaron 15 casos de los cuales fallecieron 5 (33.3%) y sobrevivieron 10 (66.7%), en el año 2012 se presentaron 34 casos de los cuales fallecieron 11 (32.3%) y sobrevivieron 23 (67.7%), en el año 2013 se presentaron 35 casos de los cuales fallecieron 13 (37.2%) y sobrevivieron 22 (62.8%), con un total de 46 (33.8%) defunciones y 90 (66.2%) sobrevivientes. (Grafica 1)

Gráfica 1. Casos de Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. HIES 2009-2013



Con respecto a la incidencia por meses se presentó un claro aumento de los casos diagnosticados en los meses de julio a septiembre lo cual se corrobora con lo referido en la literatura. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Incidencia de Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en niños hospitalizados. HIES 2009-2013



Con respecto a las características de los niños hospitalizados (n= 136) 74 (54.4%) fueron masculinos de los cuales fallecieron 24 (52.2%) y sobrevivieron 50 (55.6%) y 62 (45.6%) fueron femeninos de los cuales 22 (47.8%) fallecieron y sobrevivieron 40 (44.4%), respecto al grupo de edad el mas afectado fue de 5 a 9 años con 55 (40.4%) casos sin embargo se observó la mayor sobrevida con 40 (44.4%) y fallecieron 15 (32.6%). (Tabla 1)

Tabla 1. Características de niños hospitalizados con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. HIES, 2009-2013

Variables	n(%)			P ^{1/}
	Defunción (n= 46)	Vivos (n= 90)	TOTAL	
Sexo				
Masculino	24 (52.2)	50 (55.6)	74 (54.4)	0.847
Femenino	22 (47.8)	40 (44.4)	62 (45.6)	
Edad				
< 1 año	5 (10.9)	0 (0.0)	5 (3.7)	0.028*
1 - 4 años	12 (26.1)	23 (25.6)	35 (25.7)	
5 - 9 años	15 (32.6)	40 (44.4)	55 (40.4)	
10 - 14 años	12 (26.1)	23 (25.6)	35 (25.7)	
15 y más años	2 (4.4)	4 (4.4)	6 (4.4)	

P1/ Basada en una prueba de X²

* Estadísticamente significativo al 95% de confianza

Con respecto al tipo de tratamiento 25 (18.4%) pacientes fueron tratados con el esquema 1, 107 (78.7%) pacientes fueron tratados con el esquema 2 y 4 (2.9%) no contaron con tratamiento específico, de los tratados con el esquema , 8 (17.4%) fallecieron y 17 (18.9%) sobrevivieron, con respecto al esquema 2, 35 (76.1%) pacientes fallecieron y 72 (80%) sobrevivieron y de los que no recibieron tratamiento 3(6.5%) fallecieron y 1 (1.1%) sobrevivió, con un valor de p de esquema 1 de 0.209 y de esquema 2 de 0.660 lo cual no es estadísticamente significativo, y un promedio de dosis de doxiciclina para los que fallecieron de 2 (\pm 8) y para los que sobrevivieron de 18 (\pm 4), con un valor de p: < 0.001 lo cual es significativo. (Tabla 2)

Tabla 2. Esquemas de tratamiento en niños hospitalizados con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. HIES, 2009-2013

Variables	n(%)		TOTAL	P ^{1/}
	Defunción (n= 46)	Vivos (n= 90)		
Esquemas de tratamiento				
Doxiciclina + Ciprofloxacino	8 (17.4)	17 (18.9)	25 (18.4)	0.209
Doxiciclina + Ceftriaxona	35 (76.1)	72 (80.0)	107 (78.7)	0.660
Ninguno/se desconoce	3 (6.5)	1 (1.1)	4 (2.9)	
Vía de administración				
Doxiciclina intravenosa	41 (89.1)	83 (92.2)	124 (91.2)	0.242
Doxiciclina oral	2 (4.4)	6 (6.7)	8 (5.9)	0.874
Ninguno/se desconoce	3 (6.5)	1 (1.1)	4 (2.9)	
Número de dosis de doxiciclina ^{2/}	2 ± 8	18 ± 4	16 ± 0	<0.001*
Método diagnóstico				
Clínico - Epidemiológico	27 (58.7)	22 (24.4)	49 (36.0)	<0.001*
Laboratorio	19 (41.3)	68 (75.6)	87 (64.0)	

P1/ Basada en una prueba de X²

P2/ Basada en mediana ± rango intercuartil y U de Mann whitney

* Estadísticamente significativo al 95% de confianza

Para poder dicotomizar la variable de sepsis severa se requirió analizar individualmente cada una de las variables que definen sepsis severa de acuerdo a las guías internacionales demostrándose cada una estadísticamente significativa. (Tabla 4)

Tabla 4. Marcadores de sepsis en niños hospitalizados con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. HIES, 2009-2013

Variables	n(%)		Total	P ^{1/}
	Defunción (n= 46)	Vivos (n= 90)		
Kirby				
Menor o igual a 250	15 (32.6)	20 (22.2)	35 (25.7)	0.005*
Mayor a 251	27 (58.7)	39 (43.3)	66 (48.5)	
No se obtuvo	4 (8.7)	31 (34.4)	35 (25.8)	
Lactato sérico				
>4.0 mmol/L	18 (39.1)	2 (2.2)	20 (14.7)	<0.001*
Otro	24 (52.2)	55 (61.1)	79 (58.1)	
No se obtuvo	4 (8.7)	33 (36.7)	37 (27.2)	
Creatinina sérica				
>2mg/dL	12 (26.1)	1 (1.1)	13 (9.6)	<0.001*
<2mg/dL	34 (73.9)	82 (93.3)	116 (85.3)	
No se obtuvo	0 (0.0)	5 (5.6)	5 (3.7)	
Bilirrubina sérica				
>2mg/dL	24 (52.2)	14 (15.6)	38 (27.9)	<0.001*
<2mg/dL	13 (28.3)	57 (63.3)	70 (51.5)	
No se obtuvo	9 (19.6)	19 (21.1)	28 (20.6)	
Plaquetopenia				
<100,000 mm ³	45 (97.8)	71 (78.9)	116 (85.3)	0.009*
>100,000 mm ³	1 (2.2)	18 (20.1)	19 (14.0)	
INR^{2/}				
>1.5	23 (50.0)	12 (13.3)	35 (25.7)	0.001*
≤ 1.5	22 (47.8)	76 (84.4)	98 (72.1)	
Sepsis^{3/}				
Presente	46 (100.0)	74 (82.2)	120 (88.2)	0.005*
Ausente	0 (0.0)	16 (17.8)	16 (11.8)	
Sepsis^{4/}				
Presente	38 (82.6)	38 (42.2)	76 (55.9)	<0.001*
Ausente	8 (17.4)	52 (57.8)	60 (44.1)	

P1/ Basada en una prueba de X²

P2/ International Normalized Ratio

P3/ SEPSIS SEVERA (presenta al menos uno de los sig.: plaquetas <100,000; INR >1.5, Lactato >4.0 mmol/L), Kirby <250, creatinina sérica >2 mg/dl; bilirrubina > 2.0 mg/dl)

P4/ SEPSIS SEVERA (presenta al menos uno de los sig.: INR >1.5, Lactato >4.0 mmol/L), Kirby <250, creatinina sérica >2 mg/dl; bilirrubina > 2.0 mg/dl) (no se incluye plaquetopenia)

* Estadísticamente significativo al 95% de confianza

En la regresión logística no se encontró significancia en base al sexo con una RMc de 0.9, tampoco para la edad tampoco con una RMc de 1.1, en base al retraso del tratamiento no se encontró significancia con respecto a inicio de tratamiento, en el esquema de tratamiento sin significancia para esquema 1: RMc 0.9, sin embargo con respecto a sepsis severa se encontró un aumento de 20 veces la mortalidad cuando se cumplen todos los criterios de sepsis severa y 6.5 veces sin contar la plaquetopenia por la fisiopatología de la FMRR. (Tabla 5)

Tabla 5. Regresión logística bivariada de factores asociados a mortalidad en niños hospitalizados con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*. HIES, 2009-2013

Variable	β	ES	RMc	IC 95%
Sexo (1=Masculino)	-0.14	0.36	0.9	(0.42, 1.77)
Edad	0.07	0.05	1.1	(0.97, 1.17)
Retraso al tratamiento (1= presente)	0.27	0.38	1.3	(0.62, 2.77)
Esquema de tratamiento (1=Doxiciclina+Ciprofloxacino)	-0.03	0.48	0.9	(0.38, 2.45)
Lactato sérico (1= >4.0 mml/L)	3.03	0.78	20.7	(4.4, 96.0)*
Creatinina sérica (1= >2 mg/dL)	3.39	1.06	29.7	(3.7, 237.0)*
Bilirrubina sérica (1= >2 mg/dL)	2.02	0.46	7.5	(3.1, 18.4)*
Plaquetopenia (1= <100,000 mm ³)	2.43	1.04	11.4	(1.5, 88.4)*
INR (1= >1.5)	1.89	0.43	6.6	(2.8, 15.4)*
Sepsis ^{1/} (1=Presente)	2.99	1.45	19.9	(1.2, 340.1)*
Sepsis ^{2/} (1=Presente)	1.87	0.44	6.5	(2.7, 15.5)*

ES=Error estándar; RMc= Razón de momios sin ajustar; β =Coeficiente β

P3/ SEPSIS SEVERA (presenta al menos uno de los sig.: plaquetas <100,000; INR >1.5, Lactato >4.0 mml/L), Kirby <250, creatinina sérica >2 mg/dl; bilirrubina > 2.0 mg/dl)

P4/ SEPSIS SEVERA (presenta al menos uno de los sig.: INR >1.5, Lactato >4.0 mml/L), Kirby <250, creatinina sérica >2 mg/dl; bilirrubina > 2.0 mg/dl) (no se incluye plaquetopenia)

* Estadísticamente significativo al 95% de confianza

DISCUSIÓN

La FMRR es una enfermedad endémica en Sonora, la cual se reporta una letalidad baja en países desarrollados, sin embargo en nuestro medio no se reporta lo mismo en los artículos nacionales publicados.^{2,4,10,11} Kirkland y cols.,^{2,7,10,11} evaluaron los factores de riesgo que aumentan la letalidad por FMRR encontrándose en lo que respecta a los días de evolución un aumento significativo si el tratamiento se inicia después de los 5 días, sin embargo nosotros no encontramos significancia estadística en lo que respecta a este factor ($p= 5$ días) en cuanto a los que sobrevivieron y fallecieron, sin embargo en lo que respecta al desglose de casos por año la mayor incidencia de casos reportados se encuentra en el 2013 con 35 casos y una letalidad de 37.2% siendo la mayor reportada en los 5 años del estudio, así también fue el año con mayor reporte de casos en el HIES, lo que nos habla de una mayor conocimiento del cuadro clínico, sin embargo por días de evolución aun se espera a la triada clásica para referir o iniciar tratamiento específico a los pacientes, lo cual se confirma en la literatura nacional.^{2,4,10,11,12}

Lo observado en la incidencia por meses y estaciones claramente concuerda con lo publicado en la literatura los mayores casos y la mayor letalidad se observa en verano cuando los días son mas calurosos y secos, encontramos que la mayoría de incidencia y letalidad se observa en los meses de julio a octubre correspondiente a las estaciones de verano y otoño por lo que se prevé educar a la población en general y de salud en poner mas énfasis en el diagnostico de esta enfermedad en los meses ya mencionados.¹

Charles y cols.,¹ mencionan dentro de los factores de riesgo para aumentar la letalidad el sexo masculino, edad y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, lo reportado por nuestra

investigación, no se encontró significancia estadística el sexo, ($p= 0.847$), en la edad se encontró mayor incidencia en el rango de 5 a 9 años, sin embargo es donde mas sobrevida se reporta (44.4%), lo que nos lleva a sugerir que es interesante el tratar de investigar en estos pacientes la posibilidad de una deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa como factor de riesgo para la mortalidad.

Respecto al tratamiento el cual el objetivo principal de esta investigación es probar la eficacia del esquema 1 sobre la letalidad. No se encontró significancia estadística en cuanto al uso del esquema 1 o esquema 2 ($p= 0.209$ y $p= 0.660$ respectivamente) sin embargo en lo que respecta a las dosis administradas en los que fallecieron y sobrevivieron se encuentra estadísticamente significativo ($p= < 0.001$) con un promedio de 2 dosis (± 8), lo que nos habla de una llegada tardía a nuestra institución con datos de sepsis severa, choque séptico y/o falla orgánica múltiple lo que nos obliga a descartar factores de riesgo asociados en esta población específica.

Las guías internacionales para el diagnostico y manejo de la sepsis, sepsis severa y choque séptico,¹⁶ nos marcan cada uno de los órganos y sistemas los cuales se deben de evaluar en cada paciente que se sospeche de la patología mencionada, la FMRR es una patología la cual su célula blanco es el endotelio por lo que hay consumo de plaquetas, dentro de todas la variables para sepsis severas estudiadas en este trabajo (encontrándose cada una con significancia estadística y clínica) se dio especial énfasis a tratar de descartar sepsis severa sin tomar en cuenta la plaquetopenia por la fisiopatología antes mencionada, encontrando a pesar de esta una alta significancia estadística ($p= <0.001$), por lo que es necesario hacer un énfasis en que nuestros pacientes acuden a esta institución ya con datos de sepsis severa y choque

séptico, por lo que el tratamiento específico, con apoyo aminérgico, ventilatorio y circulatorio es imperativo en estos pacientes.

Se realizó regresión logística con las variables ya mencionadas con un resultado negativo para edad, sexo, inicio de tratamiento y esquema de tratamiento, sin embargo las probabilidades de fallecimiento aumentan conforme se agregan datos de sepsis severa.

El paciente con FMRR exige más que solo inicio de tratamiento específico cuando se encuentra con datos de sepsis severa y el diagnóstico y manejo de la misma es imperativo, por lo que se hace la recomendación de un protocolo específico para el manejo de la FMRR en base a la fisiopatología, evolución e historia natural de la enfermedad.

CONCLUSIONES

1.- Nuestras conclusiones en este estudio comparativo se observó que la asociación de doxiciclina mas ciprofloxacino vs doxiciclina mas ceftriaxona los resultados en cuanto a letalidad no fueron significativos, para ambos grupos con un valor de $p= 0.209$

2.- La FMRR presenta en nuestros resultados una evolución fulminante ya que desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento fueron en promedio de 5 días de evolución, por lo mismo el diagnostico y tratamiento en los primeros días es indispensable para los sobrevivientes.

3.- La presentación de este brote en nuestra región por *R rickettsii* tiene alta letalidad hasta un 33 al 40%, en donde al ingreso de nuestros pacientes llegan en estado séptico avanzado y en choque séptico (88.2%), este estudio que compara la combinación de doxiciclina mas ciprofloxacino es un intento de detener la progresión de la sepsis por esta bacteria, sin embargo tenemos que ampliar el tamaño de muestra y verificar si la combinación doxiciclina mas ciprofloxacino puede ayudar a disminuir la alta letalidad.

ANEXOS

CUESTIONARIO FIEBRE MANCHADA

1. Nombre completo: _____

2. Número de expediente: _____ Folio: _____

3. Sexo: _____ (1) Masculino (2) Femenino

4. Fecha de nacimiento del paciente _____ Edad: _____
dd/mm/aa años/meses

5. Fecha de inicio de la enfermedad: _____
dd/mm/aa

6. Fecha de inicio de la fiebre: _____
dd/mm/aa

Fecha de inicio exantema: _____
dd/mm/aa

Fecha de inicio de petequias _____
dd/mm/aa

7. Fecha de ingreso al servicio de urgencias: _____
dd/mm/aa

8. Fecha de egreso _____ Fecha de defunción _____
dd/mm/aa dd/mm/aa

8.1 Condición al egreso: _____ (1) Defunción (2) Vivo (3) Traslado

9. Días de estancia intrahospitalaria: _____
En días cumplidos

10. Esquema de antibiótico:

Doxiciclina al ingreso: _____ (1) Intravenosa (2) Oral

Dosis de la doxiciclina: _____ (1) 2.2 mg/kg/día (2) 2.2 mg/kg/dosis
(3) 4.4mg/kg/día (4) 4.4mg/kg/dosis
(5) 100mg/día (6) 100mg/dosis
(7) No se administró

Número de dosis administradas: _____
En dosis totales

Ceftriaxona:

Dosis de ceftriaxona: _____ (1) 100mg/kg/día (2) 150mg/kg/día
(3) Dosis adulto (1.5-2.0 gr cada 12 h)
(4) No se administró

Ciprofloxacino:

Dosis de ciprofloxacino: _____ (1) 30mg/kg/día (2) 400mg/dosis¹
(3) No se administró

11. Método diagnóstico: _____ (1) Clínico-Epidemiológico (2) Laboratorio

12. Presión arterial al ingreso: _____
Sístole/diastole

13. Uso de aminas vasoactivas: _____ (1) Si (2) No (3) No se registró

13.1 Tipo de amina: _____ (1) Dobutamina (2) Norepinefrina (3) Adrenalina (4) Ninguna

14. Requirió Ventilación Mecánica Asistida: _____ (1) Si (2) No

14.1 Dias de VMA: _____
En días cumplidos

15. Gasometría al ingreso: _____ (1) Si (2) No

PaO₂: _____
mm/Hg

FiO₂: _____
%

Lactato: _____
mmol/L

(NSR) No se realizó

16. Laboratorio de ingreso:

Creatinina sérica: _____
mg/dl

Bilirrubina total: _____
mg/dl

Plaquetas: _____
μL

Tiempos de coagulación (INR): _____

(NSR) No se realizó

¹ [dosis (mg) + dosis(mg)]/peso(kg) = mg/kg/día ó dosis(mg)/peso(kg) = mg/kg/dosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Woods RC. Rocky Mountain spotted fever in Childrens. *Pediatr Clin* 2013; 78(4): 455–70.
2. Gómez RN, Álvarez HG, García ZM, Fonseca CI, Cano RM, Villalobos GL. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños. Informe de 18 casos. *Rev Mex Pediatr* 2009; 76(6): 245-50.
3. Razzaq S, Schutze G. Rocky Mountain Spotted Fever: A physician's Challenge. *Peds in Rev.* 2005; 26 (4): 125-129
4. Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado KR, Arias LJ, Walker DH, Zavala-Velázquez JE. An increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico, involving children. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79(6): 907–10.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Condition, Definition, Notifiable, & Surveillance, (2012). National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) Rocky Mountain spotted fever (RMSF) (*Rickettsia rickettsii*) Laboratory Criteria for Diagnosis, 1–2. (Ingresado 22 de septiembre del 2013).
6. Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42(7):1537-42.
7. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ. Therapeutic Delay and Mortality in Cases of Rocky Mountain Spotted Fever. *J Infect Dis* 1995; 20: 1118–21.
8. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal rocky mountain spotted fever: Evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001; 184(11):1437–44.
9. Gudiol F, Pallares R, Carratala J, Bolao F, Ariza J, Rufi G. Randomized Double-Blind Evaluation of Ciprofloxacin and Doxycycline for Mediterranean Spotted Fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(6): 987–89.
10. Álvarez-Hernández G. La fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, una epidemia olvidada. *Salud Pub Mex.* 2010; 52(1): 1

11. Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Padilla-Zamudio JG, Rojas-Guerra MG. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. 2007; 143 (2): 137-140
12. De Lara Huerta J, Cardenas B. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. Rev Enf Inf 2008; XXII (85): 4-9.
13. Hardman J, Limbird L, Goodman G. Quimioterapia de las enfermedades microbianas. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Décima Edición. Buenos Aires Argentina. 2001: 1161-1167
14. Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch. Absence of Tooth Staining with Doxycycline Treatment. Clin Ped 2007; 467 (2): 121-126
15. Bradley JS, Jackson MA & The Committee on Infectious Diseases. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Pediatrics 2011; 128: e1034-45.
16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Critical Care Medicine 2013; 41(2): 580–637.
17. Veliz-Pintos R, Santos S, Fernandez J. Soporte Vital Avanzado Pediátrico. American Heart Association 2012; 69-107
18. Rashid R, Pasqualotto AC, Denning DW. A case of spotted fever group rickettsiosis imported into the United Kingdom and treated with ciprofloxacin: a case report. Journal of medical case reports 2008; 2: 98-100.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dr. Arango García Guillermo
Teléfono	662 3599405
Universidad	Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca
Facultad	Ciencias de la Salud: Médico
Número de Cuenta	512221469
2. Datos del Director	Dr. Norberto Gómez Rivera Jefe de Urgencias Hospital Infantil del Estado de Sonora
3. Datos de la Tesis	
Título	Eficacia terapéutica de dos guías de tratamiento para la fiebre manchada por <i>Rickettsia rickettsii</i> en pediatría
Número de Páginas	38 páginas