



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Comparación de la eficacia de dos esquemas de antibióticos en el
tratamiento del Shock séptico por Fiebre manchada de las Montañas
rocosas”**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. MEJIA HERNANDEZ AURORA

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DEL 2016



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

**“Comparación de la eficacia de dos esquemas de antibióticos en el
tratamiento del Shock séptico por Fiebre manchada de las Montañas
rocosas”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD

DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. MEJIA HERNANDEZ AURORA

DR HOMERO RENDON GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN, CALIDAD Y CAPACITACIÓN

DRA ALBA ROCIO BARRAZA LEÓN

DIRECTOR GENERAL HIES.

DR. NORBERTO GÓMEZ RIVERA

DIRECTOR DE TESIS

JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS HIES

DR JAIME GABRIEL HURTADO VALENZUELA
PROFESOR TITULAR DE CURSO UNIVERSITARIO

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DEL 2016

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a Dios por haberme guiado a cada momento, permitiendo una etapa más de mi vida profesional.

A todos mis maestros ya que ellos me enseñaron a valorar los estudios y a superarme cada día, a ellos que compartieron un legado de conocimientos, valores y amor por la pediatría.

Sin dudar a mis padres por su apoyo, amor, y fe incondicional, por estar a mi lado a pesar de la distancia en los días más difíciles de mi vida como estudiante y ser humano.

A mis amigos y compañeros que sin dudar estuvieron a mi lado durante estos 3 años en la residencia, a ellos que sin serlo se convirtieron en mis hermanos y hermanas, quienes me vieron llorar, reír, querer rendirme y sin embargo apoyaron en todo momento.

Y de forma general a todos los que consiente o incosientemente formaron y contribuyeron a mi crecimiento a lo largo de todo este tiempo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE	4
INTRODUCCIÓN	6
RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
HIPOTESIS ALTERNA	22
HIPÓTESIS NULA.....	22
OBJETIVOS.....	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	25
MARCO METODOLOGICOS	26
TIPO DE ESTUDIO.....	26
UNIVERSO DE ESTUDIO	26
UNIDAD DE ANALISIS Y OBSERVACION	26
TAMAÑO DE MUESTRA.....	26
VARIABLES DEL ESTUDIO	27
CRITERIOS DE SELECCIÓN	28
a) Criterios de inclusión	28
b) Criterios de exclusión	28
c) Criterios de eliminación	28
METODOLOGIA E INSTRUMENTO DE MEDICION.....	29
ANALISIS ESTADISTICO.....	30
CONSIDERACIONES ETICAS.....	31
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	32
CRONOGRAMA.....	33
RESULTADOS	34

CONCLUSIÓN	38
ANEXOS	39
BIBLIOGRAFÍA	41

INTRODUCCION

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas es causada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR), siendo el transmisor común la garrapata (*Rhipicephalus sanguineus*), vectores los cuales pueden ser encontrados en zonas rurales como urbanas, y pueden ser traídas a casa por mascotas (ej., perros, gatos) haciendo a los humanos huéspedes accidentales.

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.

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. En el abordaje de choque séptico por FMRR es importante la administración antibióticos de cobertura amplia en los primeros 5 días de iniciadas las manifestaciones clínicas.

RESUMEN

Introducción: La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas es causada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR), siendo el transmisor común la garrapata (*Rhipicephalus sanguineus*), siendo el estado de Sonora un área endémica FMRR, la cual ha presentado incremento en forma constante durante estos últimos 11 años, afectando de manera predominante a niños y adolescentes, en quienes se manifiesta con una elevada letalidad de hasta 37%, con estancia hospitalaria prolongada y altos costos, a pesar de la disponibilidad de la doxiciclina considerado el antibiótico más eficaz en la actualidad para FMRR. **Objetivo:** Comparar la efectividad de dos guías de manejo de antibióticos en el tratamiento del choque séptico por *Rickettsia rickettsii* (FMRR). **Material y métodos:** Se analizaron los registros clínicos de pacientes de 1 a 18 años de edad atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora por un episodio de choque séptico por FMRR; tratados del 1 de enero 2009 al 1 de enero del 2013 con un doble esquema de antibióticos con doxiciclina combinada con ciprofloxacina. (grupo 1) vs doxiciclina más ceftriaxona (grupo 2). Evaluando las variables de estancia hospitalaria, lactato sérico (≤ 2 mmol/L), presión arterial media (PAM) de acuerdo a $< p 5$ para su edad, días para la extubación, plaquetas, y mortalidad. Las diferencias fueron evaluadas mediante t de student. **Resultados:** de los dos grupos comparados se observó en el grupo 1 logró la corrección del lactato sérico en 17 de los niños, mientras que en el grupo 2 sólo en dos de ellos se logró dicha corrección ($p = 0.04$); la TAM se normalizó en 18 de los niños del grupo 1 y en cuatro del grupo 2 ($p = 0.03$); mientras que en la mortalidad y el aumento de

concentración de plaquetas en las primeras 48 horas no hubo diferencias significativas ($p = 0.23$, $p = 0.28$ respectivamente).

Conclusiones: los pacientes pediátricos con sepsis grave/ shock séptico por FMMR, tratados con doble esquema de antibiótico doxiciclina/ciprofloxacina. (grupo 1) mostró mejores resultados en las primeras 48 hrs que en aquellos pacientes tratados con doxiciclina/ceftriaxona (grupo 2).

Palabras clave: Fiebre Manchada, choque séptico. Doxiciclina, ciprofloxacino

MARCO TEORICO

Antecedentes históricos

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es una enfermedad infecciosa, aguda, potencialmente mortal, causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii*. Su nombre se debe a Howard Taylor Ricketts quien en 1909 demostró su papel etiológico en el padecimiento.^{3,18}

El reporte más antiguo de epidemia por *Rickettsia* en Europa data del año 429 a.C.¹⁷, cuando ocurre la plaga del tifus en Atenas. Mientras que en América, las referencias más antiguas de estas zoonosis provienen de las leyendas de los indios Shoshones.^{3,18}

La FMMR inicialmente fue descrita en 1896 en el Valle de Idaho y era llamada sarampión negro, debido a su exantema característico. La mortalidad de esta patología variaba en aquellos años de 5% en Idaho a 70% en Montana.³

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. 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.^{1,3}

Entre 1916 a 1920, S Burt Wolback demostró en las lesiones vasculares características, la morfología de la bacteria intracelular (originalmente denominada *Dermacentroxenus rickettsii*), confirmando que la garrapata transportaba a la bacteria causante de la FMMR.²⁰

Wolbach en 1919 demuestra que la aparición de vasculitis amplias se debía a la presencia de rickettsias en las células endoteliales.³

Epidemiología

Desde la década de 1870 hasta 1931, la FMMR sólo se había reconocido en la zona occidental de EE.UU.; sin embargo, actualmente la prevalencia de la enfermedad es mayor en los estados sureños de la costa atlántica y en la región sur del centro del país que en la zona de las Montañas Rocosas.³⁵

Su distribución geográfica es amplia, ya que se reportan en países como Estados Unidos, Canadá, México, el área de Centroamérica, Colombia y Brasil.²

En los años 1940, en varios estados de la República Mexicana como sonora, Sinaloa, Durango, Coahuila, se reportan diversos casos de FMMR.³ En este mismo año se descubre el cloramfenicol y las tetraciclinas, y se observa una disminución en el porcentaje de letalidad de esta enfermedad, bajo la premisa de que el tratamiento es efectivo siempre y cuando se inicie de manera temprana.^{3, 18}

En los Estados Unidos se registran anualmente 2.2 casos por cada millón de personas y en México, entre 2003-2004 hubo 17 casos en todo el país.² El número de casos comunicados por los CDC ha aumentado vertiginosamente hasta 2.288 casos en 2006.²³

En 2004 se reporta el caso en Yucatan de una niña de cuatro años, previamente sana, que presentó una enfermedad febril que se acompañaba de rash eritematoso, el cual abarcaba extremidades y tórax, y que se acompañaba de la siguiente sintomatología: cefalea, dolor abdominal, vómito, fatiga, parestesia

cutánea, rigidez de extremidades y tórax; con el antecedente de importancia se refiere la adhesión de una garrapata en el lóbulo de su oído izquierdo tres días antes de iniciados los síntomas. A pesar del tratamiento a base de amoxicilina, la paciente muere a los siete días de ocurrida la lesión. Se realiza necropsia donde se observa edema y hemorragia en pleura, pulmones, pericardio, endocardio y mucosa gástrica y se demuestran diversas lesiones de vasculitis linfocítica, características de la infección por rickettsia. Estudios de anticuerpos específicos monoclonales y PCR permitieron la primera documentación de FMMR en el Sureste de México.^{3,21}

En México esta enfermedad tiene una elevada letalidad, causada por la bacteria *Rickettsia rickettsii*: organismo intracelular que causa esta enfermedad en el continente Americano, con diferente comportamiento epidemiológico. En Sonora, al Noroeste de México, desde hace una década se ha registrado una aparente reemergencia de esta enfermedad, inicialmente con casos aislados en las áreas rurales del sur de esta entidad, la que progresivamente se ha desplazado a localidades urbanas de todo el estado con una letalidad de alrededor de 30% en niños hospitalizados.⁵

Rickettsia rickettsii

Las rickettsias son bacterias Gram-negativas intracelulares obligados causantes de fiebre aguda y enfermedades zoonóticas. La rickettsiosis es una condición endémica en muchas áreas del mundo, y las garrapatas tienen un papel importante entre los diversos artrópodos en calidad de vectores.¹⁵

Como cada especie de garrapatas tiene una preferencia por condiciones ambientales particulares, las enfermedades transmitidas por garrapatas se limitan habitualmente a áreas geográficas específicas.¹⁶

Las infecciones normalmente ocurren al final de la primavera y durante el verano, periodo en el que las garrapatas son más activas.²³ *R. rickettsii* se transmite a lo largo de todos los estadios de la garrapata y también a sus huevos; de esta manera se perpetúa en la naturaleza.²⁴

R. rickettsii es transmitida al humano por la mordedura de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, garrapata común del perro, lo que puede favorecer la transmisión del agente a niños de poblaciones rurales.³

Rickettsia rickettsii es una bacteria intracelular obligada la cual debe invadir células eucariotas para su replicación y supervivencia, 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 hematogena, áreas focales de proliferación endotelial e infiltrados perivasculares de células mononucleares llevan a trombosis y fuga de células rojas dentro de los tejidos periféricos.¹

Las rickettsias se diseminan a través de los linfáticos y los vasos sanguíneos pequeños hacia la circulación sistémica y pulmonar, donde atacan a sus células diana el endotelio vascular, e inducen su fagocitosis, de manera que establecen numerosos focos de infección diseminados.²³

Tras penetrar en la célula, la rickettsia escapa rápidamente del fagosoma hacia el citosol asociado a la expresión de la fosfolipasa D y la hemolisina C membranolíticas o con menos frecuencia, invade el núcleo. Entonces comienza su proliferación intracelular mediante fisión binaria. El movimiento de las rickettsias

desde el citoplasma hacia las prolongaciones celulares que se invaginan en dirección al núcleo y hacia proyecciones celulares desde las que se liberan extracelularmente o se diseminan hacia las células adyacentes, ocurre gracias a la propulsión de los filamentos de actina de la célula huésped.²³

Como consecuencia de la diseminación de una célula a otra se forman redes locales de cientos de células endoteliales infectadas contiguas que dan lugar a las distintas lesiones (p. ej., exantema maculopapular).²³

El principal efecto fisiopatológico derivado de la lesión de la célula endotelial es el aumento de la permeabilidad vascular, que, a su vez, deriva en el desarrollo de edema, hipovolemia, hipotensión e hipoalbuminemia.²⁵ La activación de hemoxidasas y ciclooxigenasa en las células endoteliales, la producción de prostaglandinas y la desestabilización de la caderina endotelial inducida por fosforilización pueden contribuir a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad vascular.^{26,27} Como respuesta a la hipovolemia, aumenta la secreción de hormona antidiurética, lo que puede provocar hiponatremia. Asimismo, la presencia de numerosas rickettsias que infectan la microcirculación pulmonar provoca un incremento de la permeabilidad vascular, con el consiguiente edema pulmonar no cardiogénico.²⁸ La lesión vascular producida por la diseminación de las rickettsias y la respuesta linfocítica consiguiente del huésped son responsables de la aparición de neumonitis y miocarditis intersticiales, encefalitis y lesiones vasculares similares en la erupción, el aparato digestivo, el páncreas, el hígado, el músculo esquelético y los riñones. En los numerosos focos de infección se produce un consumo local de plaquetas que provoca trombopenia en el 32-52% de los pacientes.²⁹ También se desarrolla una

situación de aumento de la coagulabilidad, motivada por la lesión endotelial, la liberación de factores procoagulantes, la activación de la cascada de la coagulación con la generación de trombina, la activación plaquetaria, el incremento de factores antifibrinolíticos, el consumo de los anticoagulantes fisiológicos, la activación del sistema calicreína-quinina y la secreción de citocinas promotoras de la coagulación.³⁰

Clínica

Las características clínicas de la enfermedad son derivadas de la permeabilidad capilar aumentada.²³

El período de incubación de la FMRR es de 2 a 14 días, con una mediana de 7 días.²³ La enfermedad se presenta mayormente en niños entre 5 y 9 años y adultos mayores de 40 años.²³ La FMRR se caracteriza por un inicio agudo de fiebre.^{5,2} La temperatura supera los 39 °C en el 63% de los casos durante los tres primeros días, y en el 90% más adelante.²⁸ 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, comenzando en las muñecas y tobillos y esparciéndose posteriormente en forma centripeta hasta comprometer el tronco regularmente se presenta en palmas y plantas.⁵

La erupción cutánea representa el principal signo diagnóstico y aparece en una fracción pequeña de pacientes el primer día de la enfermedad, y sólo en un 49% de los pacientes aparece dentro de los tres primeros días, manifestándose normalmente entre los 3 y los 5 días del comienzo de la fiebre en el 88-90% del

global de pacientes.^{23,28} La ausencia o el inicio tardío de la erupción puede provocar un retraso en el diagnóstico.²³

En los casos de infecciones graves pueden encontrarse necrosis cutánea, gangrena de los dedos, síntomas neurológicos, azotemia, edema pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.²³

La afectación neurológica normalmente implica un mal pronóstico.²³ La aparición de una insuficiencia renal es una complicación importante de la FMMR grave, que puede ser de etiología prerrenal asociada a hipovolemia, en cuyo caso responderá a la hidratación intravenosa, o secundaria a una necrosis tubular aguda y requerir hemodiálisis. La afectación pulmonar suele acompañarse de tos y cambios radiológicos como infiltrados alveolares, neumonitis intersticial o derrames pleurales. El edema pulmonar con alteración de la función pulmonar o la presencia de síndrome de dificultad respiratoria del adulto puede obligar a la instauración de oxigenoterapia y asistencia ventilatoria.^{31,32}

Otros hallazgos sugestivos de FMMR incluyen trombocitopenia, hiponatremia o niveles elevados de enzimas hepáticas.² La lesión tisular difusa, como una rabdomioneclerosis multifocal, se acompaña de un aumento en las concentraciones séricas de LDH, CPK.²³

En la FMMR clásica, la muerte se produce entre 7 y 15 días después del inicio de los síntomas si no se administra el tratamiento adecuado en el momento oportuno, mientras que en la forma fulminante puede ocurrir en los 5 primeros días.^{23,33}

Los casos mortales presentan más a menudo hepatomegalia, ictericia, estupor e insuficiencia renal, y tienen un menor porcentaje de exposición conocida a garrapatas.²³

Diagnostico

El diagnóstico de la FMRR antes de la aparición de la erupción es clínico y epidemiológico.²³ Las pruebas serológicas y la biopsia de piel siguen siendo las mejores maneras de confirmar el diagnóstico, 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, sin embargo la prueba considerada como el estándar diagnóstico, la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta.² La inmunofluorescencia indirecta es la más sensible y específica, y la titulación diagnóstica se sitúa en 1:64, pero no permite distinguir entre las distintas infecciones por rickettsias.²³

La prueba de Weil-Felix, que se basa en la aglutinación con *Proteus* OX-19 y OX-2, no resulta fiable, pues tiene una sensibilidad y una especificidad bajas.²³

Tratamiento

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, es importante la administración antibióticos de cobertura amplia en

los primeros 5 días de iniciadas las manifestaciones clínicas, pues se se ha documentado que la probabilidad de complicaciones y de muerte aumenta si el medicamento se inicia después del día 5.^{2,5}

R. rickettsii es sensible in vitro y en huevos, no sólo al cloranfenicol y a las tetraciclinas, sino también a la rifampicina, a algunas quinolonas, como el ciprofloxacino, y al macrólido claritromicina; sin embargo, las experiencias clínicas con estos fármacos no han sido suficientes como para aconsejar su utilización en la FMMR.³⁴

La FMMR responde bien al tratamiento con tetraciclina oral (25-50 mg/kg/día) o cloranfenicol (50-75 mg/kg/día) dividido en cuatro tomas. No obstante, las tetraciclinas, como la doxiciclina, son más eficaces que el cloranfenicol y se asocian con una tasa de mortalidad menor.³⁴

En 1989 Guidol et al. compara la efectividad de la doxiciclina vs ciprofloxacina, en 43 pacientes con Fiebre manchada del mediterráneo, concluyendo la misma efectividad ambos antibióticos.⁴

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.

El tratamiento debe administrarse por vía intravenosa en pacientes graves o que presenten náuseas y vómitos.³⁴ A pesar de que habitualmente las tetraciclinas se evitan en los pacientes pediátricos en caso de sospecha de FMMR se sigue recomendando el tratamiento con doxiciclina en niños de cualquier edad a causa de su potencial mortalidad.³⁴

Las quinolonas son antibióticos cuyo blanco primario son la ADN girasa en organismos Gram negativos y la topoisomerasa IV en organismos Gram positivos; enzimas 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, aprobadas por la FDA para su uso en niños de 1 a 17 años.

Las fluoroquinolonas se consideraban de uso controversial en niños por asociación con efectos tóxicos en el cartílago epifisario y la velocidad de crecimiento, sin embargo después de una exposición al fármaco por 14 días ya sea gatifloxacino o ciprofloxacina logrado en niños que reciben dosis terapéuticas, el examen macroscópico de cartílago articular y el examen microscópico del cartílago epifisario no revela anomalías consistentes con lesión de cartílago o inflamación.¹²

La última publicación de la Academia Americana de Pediatría declaró los resultados de 2 grandes estudios prospectivos donde el 1 estudio se realizó a petición de la FDA por Bayer para la ciprofloxacina, y el segundo estudio fue realizado por Johnson & Johnson para levofloxacina coordinado por el programa de desarrollo de fármacos en pediatría de la FDA, donde se dio seguimiento a los pacientes por 5 años, no observando cambios del percentil de altura, y/o mejora o alteración de las características de crecimiento.¹²

No hay evidencia convincente publicada a la fecha que apoye la aparición de sostenida de lesiones en los huesos en desarrollo o articulaciones en los niños tratados con fluoroquinolonas.¹²

El ciprofloxacino es un nuevo 6-fluoro-7-piperazino-4 quinolona que es altamente activa contra una amplia gama de microorganismos, incluidos los agentes patógenos intracelulares tales como micobacterias, Brucella, legionela, y clamidias.¹³

Rault et al. han informado de que el ciprofloxacina in vitro es activa frente a Rickettsia conorii, el agente etiológico del Mediterráneo fiebre manchada (MSF). utilizándose de forma intravenosa con éxito pacientes con MSF en un estudio no comparativo.⁴ MSF es una enfermedad infecciosa aguda causada por R. conorii, donde el reservorio habitual y el vector dominante es la garrapata del perro (Rhipicephalus sanguínea).¹⁴ mismo vector de la R. rickettsii causante de fiebre manchada de las montañas rocosas.

Debido a que las tetraciclinas son considerados como los antibióticos de elección para las fiebres manchadas por rickettsias, hemos realizado una prospectivo, doble ciego comparando con ciprofloxacina doxiciclina en el tratamiento de 43 pacientes con MSF, donde la respuesta clínica en pacientes que reciben ciprofloxacino fue considera favorable, mostrando que la ciprofloxacina puede ser una alternativa interesante a la doxiciclina para el tratamiento de pacientes adultos con MSF y otras rickettsiosis, incluyendo las formas graves de la enfermedad.⁴

Criterios de sepsis

La sepsis se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. La sepsis grave se define como

sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular.⁴

La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70mm Hg o una disminución de la PAS > 40mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión.²²

El choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria.²²

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La combinación de doxiciclina /ceftriaxona vs doxiciclina/ciprofloxacino da mejores resultados en la estabilización de pacientes con sepsis severa/shock séptico por FMMR en 48 hrs?

HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

La asociación doxiciclina/ciprofloxacino restablece mas rápidamente la sepsis severa/shock séptico del paciente por FMMR en 48 hrs

HIPOTESIS NULA

“La asociación doxiciclina/ciprofloxacino no restablece mas rápidamente la sepsis severa/shock séptico del paciente por FMMR en 48 hrs”

OBJETIVOS

- **General:**

Comparar dos guías terapéuticas doxiciclina/ciprofloxacino vs doxicilina/ceftriaxona en pacientes con sepsis severa/shock séptico por Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) en 48 hrs de tratamiento

- **Específicos**

- Correlacionar presión arterial media (PAM) al inicio del tratamiento y su monitoreo a las 24 y 48 hrs
- Corrección del lactato sérico al inicio del tratamiento y a las 48 hrs del mismo
- Cuantificar los días de estancia intrahospitalaria
- Correlacionar días de intubación entre cada grupo
- Observar con ambos guías terapéuticas la letalidad de cada grupo

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es una enfermedad causada por la *Rickettsia rickettsii*, bacteria que se transmite a los seres humanos por mordedura de garrapatas infectadas; siendo el estado de Sonora un área endémica FMMR, donde desde 2003 se evidencia la presencia de casos la cual a presentado incremento en forma constante durante estos últimos 11 años, afectando de manera predominante a niños y adolescentes, en quienes se manifiesta con una elevada letalidad de hasta 37%.

La doxiciclina considerado el antibiótico más eficaz en la actualidad para FMMR, si embargo la letalidad continua siendo alta. Hasta el momento no existen estudios publicados con antibióticos combinados para tratar la FMMR en niños en sepsis severa o choque séptico.

JUSTIFICACIÓN

La literatura mundial reporta mortalidades del 2- 7 % por sepsis severa y choque séptico por FMMR y menciona que la utilidad máxima del antibiótico esta en los primeros 5 días de iniciada la sintomatología. Las ultimas publicaciones de nuestro hospital reportan mortalidades altas del 37% por el manejo tardío en el uso de antibiótico. Este estudio propone un tratamiento combinado doxiciclina/ ciprofloxacino como una alternativa clínica para disminuir la letalidad.

MARCO METODOLOGICO

- **TIPO DE ESTUDIO**

Retrospectivo, Observacional, Comparativo

- **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes de 1 a 18 años hospitalizados en el servicio de urgencias del Hospital Infantil del estado de Sonora en un periodo de 01 enero 2009 al 31 diciembre 2013 con criterios de sepsis severa y choque séptico manejados doble esquema antimicrobiano doxiciclina y ciprofloxacina vs doxiciclina y ceftriaxona.

- **UNIDAD DE ANALISIS Y OBSERVACION**

Pacientes de 1 a 18 años hospitalizados en el servicio de urgencias del Hospital Infantil del estado de Sonora en un periodo de 01 enero 2009 al 31 diciembre 2013 con criterios de sepsis severa y choque séptico manejados doble esquema antimicrobiano doxiciclina y ciprofloxacina vs doxiciclina y ceftriaxona

- **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se analizaran los registros clínicos de de 40 pacientes los cuales cursaron con un cuadro de sepsis severa y/o choque séptico por FMMR, de un total de 133 casos presentados en Hospital Infantil del estado de Sonora en un periodo de 01 enero 2009 al 31 diciembre 2013

VARIABLES

GRUPO 1	GRUPO 2
Cargas con sol Hartmann 40-60 mL/kg/dosis	Cargas con sol Hartmann 40-60 mL/kg/dosis
Colocación de catéter para presión venosa central (PVC)	Colocación de catéter para presión venosa central (PVC)
Coloides: Albúmina	Coloides: Albúmina
Líquidos a requerimientos variables 1,500-2,500 mL/m²sc/día	Líquidos a requerimientos variables 1,500-2,500 mL/m ² sc/día
Medidas de soporte hemodinámica: Vasopresores e inotrópicos	Medidas de soporte hemodinámica: Vasopresores e inotrópicos
Ventilación mecánica	Ventilación mecánica
Antibióticos; Doxiciclina IV, 4.4 mg/kg/dosis, cada 12 horas, sin pasar de 200 mgrs día. Ciprofloxacina 30 mgr /kg/día, cada 12 horas sin pasar 800 mgr/día	Antibióticos; Doxiciclina IV, 2.2 mg/kg/dosis, cada 12 horas, sin pasar de 200 mgrs día. Ceftriaxona 100 mg/Kg, sin pasar 4 gr al día.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluirán a todos aquellos pacientes con signos clínicos sepsis severa y/o choque séptico según los criterios de *Sepsis Definitions Conference* y que tengan una prueba positiva de anticuerpos específicos IgM \geq 1:64 o IgG \geq 1:256 para *R. rickettsii*, en una muestra sanguínea procesada mediante inmunofluorescencia indirecta y PCR, y que cuenten con expedientes clínicos completos con hoja de parámetros hemodinámicos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de FMMR sin sepsis severa o estado de choque
- Pacientes con menos de 48 hrs de tratamiento en el servicio de urgencias.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con referencia a otro centro hospitalario

METODOLOGIA E INSTRUMENTO DE MEDICION

Se analizarón los registros clínicos de pacientes de 1 a 18 años de edad atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora por un episodio de choque séptico por FMMR; tratados del 1 de enero 2009 al 1 de enero del 2013 con un doble esquema de antibióticos con doxiciclina combinada con ciprofloxacina. (grupo 1) vs doxiciclina más ceftriaxona (grupo 2).

Aplicando la prueba de Fisher y para la comparación de los resultados de las variables dependientes se usó la prueba de T de Student, analizando los datos en el software estadístico: JMP/SAS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Se encuentra adjunta en en el anexo No. 1

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizo una revisión de expedientes con la captura de datos en el programa excel, analizando los datos en el software estadístico: JMP/SAS, aplicando la prueba de Fisher y para la comparación de los resultados de las variables dependientes se usó la prueba de T de Student. Se considero estadísticamente significativo todos aquellos valores de p igual o menores a 0.05.

CONSIDERACIONES ETICAS

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.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

- **Recursos físicos:**

Computadora (Paquete office programa Excel)

Expediente clínico

- **Recursos financieros:**

No se requirió financiamiento para este estudio puesto que al ser observacional se baso en la revisión de expedientes clínicos.

- **Recursos humanos:** Médico residente Aurora Mejía Hernández para la recolección de datos

- **Recursos materiales:** Papelería, equipo de cómputo, bases de datos para el vaciado de datos, archivo clínico mediante expediente físico y electrónico.

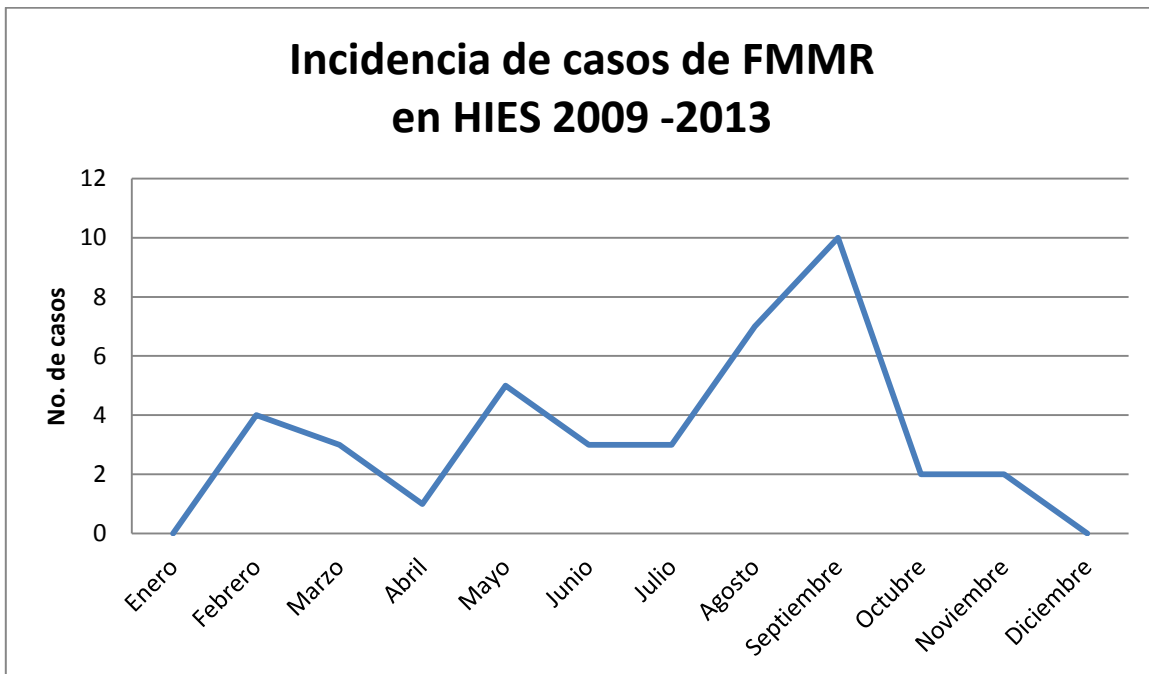
CRONOGRAMA

Periodo	Actividad	Producto
Enero 2015	<ul style="list-style-type: none">• Planeación operativa.	<ul style="list-style-type: none">• Realización del protocolo de investigación.
Enero – Diciembre 2015	<ul style="list-style-type: none">• Recolección de datos y revisión de expedientes	<ul style="list-style-type: none">• Realización de base de datos.
Enero-Junio 2016	<ul style="list-style-type: none">• Análisis de datos	<ul style="list-style-type: none">• Resultados• Discusión• Conclusiones

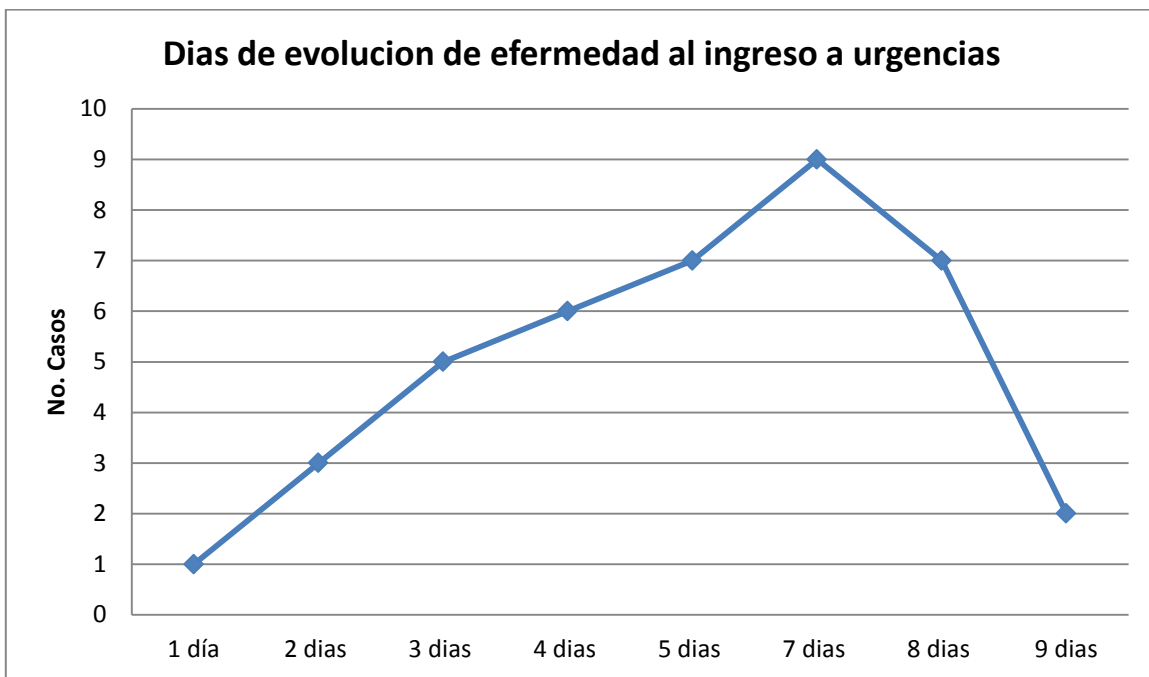
RESULTADOS

Se realizó una revisión de 40 casos presentados en periodo de 2009-2013 los cuales cumplen con los criterios de sepsis grave/ shock séptico de los cuales el 50% represento al grupo 1 manejados con doxiciclina/ciprofloxacino, y 50% al grupo 2 manejados con doxicilina/ceftriaxona, donde se encontró una relación hombre mujer 0.9:1.1 respectivamente.

En cuanto los años de presentación encontramos la mayor incidencia en el año 2013 presentando hasta 30% de los casos de sepsis grave/ shock séptico, mientras que en mes con mayor numero de caos fue septiembre con un 25% de los casos 40 casos estudiados.



Un factor importante en la mortalidad de estos pacientes es sin duda el retraso en el manejo, por lo cual se saco una relación de nuestros pacientes y el número de días de presentación de la enfermedad en lo cual se observa un retraso en el tratamiento (iniciado ≥ 5 días de evolución) del 60%, y solo el 40% iniciaron manejo ≤ 4 día de la evolución.



A su ingreso 27.5% de los pacientes estudiados presentaban hipotensión, mientras 72.5% presentaba TA para la edad por PALS, sin embargo en las primeras 24hrs el 92.5% requirió apoyo aminergico.

De los 2 grupos estudiados a su ingreso se utilizaron variables dependientes que permitieran el apareamiento y/o comparación de ambos grupos, estuvieron representadas por edades, días de evolución, cuenta plaquetaria de ingreso y PAM de ingreso.

Características generales de ingreso a urgencias a ambos grupos (n=40). Variables dependientes

Característica	Grupo 1 n=20 casos (\bar{x} , s)	Grupo 2 n=20 casos (\bar{x} , s)	Valor de p
Edad	6.9 ± .49	7.05 ± 4.30	0.94
Días de evolución	7.85 ± .33	7.7 ± 2.05	0.86
Lactato al ingreso	7.10 ± 1.71	6.20 ± 1.32	0.07
PAM ingreso	42.30 ± 7.64	40.5 ± 7.55	0.45
Plaquetas al ingreso ($10^3/ul$)	23.25 ± 16.92	40.5 ± 7.55	0.45

Prueba estadística t de Student. * Diferencia significativa para $p \leq 0.05$

En 18 pacientes del grupo 1 la presión arterial media se normalizó a los dos días del tratamiento y sólo en 4 niños del grupo 2, por lo que las diferencias entre ellos fueron significativas ($p = 0.03$).

El control plaquetario, fue considerado corregido al presentar concentración fue $\geq 100 \times 10^3/\mu L$, por lo que se lograron 13 niños del grupo 1 y 11 del grupo 2 ($p = 0.28$) considerándose no significativo.

El lactato sérico presento una corrección en 17 de los niños del grupo 1 mientras que en el grupo 2 solo se corrigió en 2 pacientes en las primeras 24 hrs ($p = 0.04$) considerándose significativo.

La extubación de los pacientes a las 48 hrs fue posible en 17 del grupo 1 y en 10 del grupo 2 ($p = 0.01$) encontrando diferencia significativa. En cuanto a los días de estancia hospitalaria ésta fue menor en el grupo 1 ((\bar{x}, s) 6.10 2.75), con respecto al grupo 2 ((\bar{x}, s) ; 8.55 4.20) $p = 0.03$.

Características clínicas de 24-48 hrs de tratamiento (n=40) Variables dependientes

Características clínicas	Grupo de estudio n=20 (\bar{x}, S)	Grupo control n=20 (\bar{x}, S)	Valor de p
Plaquetas (10^3/ul)	110.2 ± 49.1	92.9 ± 0.61	0.28
PAM (mmHg)	73.2 ± 8.0	63.8 ± 10.9	0.03
Lactato serico	2.6 ± 2.26	3.70 ± 1.81	0.04
Extubacion	2.55 ± 1.00	4.95 ± 3.7	0.01

Prueba estadística t de Student. * Diferencia significativa para $p \leq 0.05$

CONCLUSION:

Se observa una mejoría clínica y laboratorial en aquellos paciente que fueron tratados con doble manejo antibiótico doxiciclina/ciprofloxacino vs doxicilina/ceftriaxona, en un periodo de tiempo de 24-48 hrs en pacientes en estado crítico, sin embargo cabe resaltar que los pacientes grupo 1 recibieron dosis doble doxicilina 4.4mg/kg/dosis las primera 72 hrs, por lo cual es difícil discernir dicha mejora a la asociación antibiótica o a la doble dosis del medicamento, sin embargo ante estos resultados y la gravedad de la enfermedad es conveniente la admistración del manejo con mejores resultados.

ANEXOS

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS FMMR

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

7. Fecha de aparición del exantema: _____
dd/mm/aa

8. Fecha de aparición de petequias _____
dd/mm/aa

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

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

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

11. Días de estancia intrahospitalaria: _____

12. 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: _____
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/dosis
(3) No se administró

13. Método diagnóstico: _____ (1) Clínico-Epidemiológico (2)* Laboratorio
*PCR _____ *IFI _____

14. Presión arterial al ingreso: _____ 24hrs _____ 48 hrs _____
Sístole/diástole Sístole/diástole Sístole/diástole

15. Requerimiento de líquidos: _____ (1) 1,500 ml/m2sc/día (2) 2,500 mL/m2sc/día
(3) otra: _____

15.1 Uso de cargas con solución Hartman: _____ (1) Sí* (2) No (3) No se registro
*Sí: Dosis _____ No. De Cargas: _____

16. Uso de aminas vasoactivas: _____ (1) Sí* (2) No (3) No se registró

16.1* Tipo de amina: _____ (1) Dobutamina (2) Norepinefrina (3) Adrenalina

16.2 Tiempo de requerimiento de apoyo aminergico: _____ hrs

17. Requirió Ventilación Mecánica Asistida: _____ (1) Sí (2) No

17.1 Días de VMA: _____
En días cumplidos

18. Gasometría al ingreso: _____ (1) Sí (2) No

PaO₂: _____ mm/Hg
FiO₂: _____ % (NSR) No se realizó
Lactato: _____ mmol/L

19. Laboratorio

LABORATORIO	INGRESO	24 hrs	48 hrs
Lactato			
Plaquetas			
Tiempos de coagulación (INR)			
Creatinina sérica			
TGO			
TGP			
PAM			

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. José Roberto Barba Evia. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 56, Núm. 3, pp 193-208 • Julio - Septiembre, 2009
4. 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.
5. Norberto Gómez Rivera,* Gerardo Álvarez Hernández,** María Guadalupe García Zárate. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: experiencia hospitalaria. *Rev Mex Pediatr* 2013; 80(6); 227-231
6. Patogénesis de las infecciones producidas por rickettsias en las Américas. *Revista MVZ Córdoba*, vol. 15, núm. 1, enero-abril, 2010, pp. 2004-2006
7. Álvarez-Hernández G. La fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, una epidemia olvidada. *Salud Pub Mex.* 2010; 52(1):
8. 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
9. Boza-Cordero R. La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en Costa Rica, una alerta al personal de salud. *Acta Médica Costarricense.* 2008; vol (50) n.2; 75-6.
10. Openshaw JJ, Swerdlow DL, Krebs JW, et al. Rocky mountain spotted fever in the United States, 2000-2007: interpreting contemporary increases in incidence. *Am J Trop Med Hyg.* Jul 2010;83(1):174-82

11. Purvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 871-874.
12. John S. Bradley, Mary Anne Jackson and the Committee on Infectious Diseases. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics* official journal of the american academy of pediatrics 2011;128;e1034
13. Thadepalli, H., M. B. Bansal, B. Rao, R. See, S. K. Chuah, R. Marshall, and V. K. Dhawan. 1988. Ciprofloxacin: in vitro, experimental, and clinical evaluation. *Rev. Infect. Dis*. 10:505-515.
14. Font-Creus, B., F. Bella-Cueto, E. Espejo-Arenas, R. Vidal-Sanahuja, T. Muiioz-Espin, M. Nolla-Salas, A. Casagran-Borrell, J. Mercade-Cuesta, and F. Segura-Porta. 1985. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. *Rev. Infect. Dis*. 7:635-642.
15. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D: Rickettsioses and the international traveller. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1493-1499.
16. Rifat Rashid, Alessandro C Pasqualotto* and David W Denning., 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
17. Blanco JR, Oteo JA. Rickettsiosis in Europe. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 26-33
18. De Lara HJ, Cárdenas BR. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Enferm Infecc Pediatr* 2008; 22 (85): 4-9.
19. Cunha BA, ed. Antibiotic essentials, 7th edn. Royal Oak, MI: Physicians Press, 2008: 442–43
20. Quintal D. Historical aspects of the rickettsiosis. *Clin Dermatol* 1996; 14:237-242

21. Zavala CJE, Zavala VJE, Walker DH, Ruiz AEE, Laviada MH, Olano JP, Ruiz SJA, Small MA, Dzul RKR. Fatal human infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (4): 672-674.
22. Dr. R. Phillip Dellinger¹ ; Dr. Mitchell M. Levy² ; Dr. Andrew Rhodes³ ; Dr. Djillali Annane, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. February 2013 Volume 41 Number 2, Publicado critical care medicine
23. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas principios y practica. Octava edición, 2016 Elsevier.
24. 47. McDade J.E., and Newhouse V.F.: Natural history of . *Annu Rev Microbiol* 1986; 40: pp. 287-309
25. 111. Harrell G.T., and Aikawa J.K.: Pathogenesis of circulatory failure in Rocky Mountain spotted fever. Alteration in the blood volume and the thiocyanate space at various stages of the disease. *Arch Intern Med* 1949; 83: pp. 331-347
26. 113. Rydkina E., Turpin L.C., Sahni A., et al: Regulation of inducible heme oxygenase and cyclooxygenase isozymes in a mouse model of spotted fever group rickettsiosis. *Microb Pathog* 2012; 53: pp. 28-36
27. Rydkina E., Sahni A., Baggs R.B., et al: Infection of human endothelial cells with spotted fever group Rickettsiae stimulates cyclooxygenase 2 expression and release of vasoactive prostaglandins. *Infect Immun* 2006; 74: pp. 5067-5074
28. Walker D.H., Crawford C.G., and Cain B.G.: Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: the basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol* 1980; 11: pp. 263-272
29. Helmick C.G., Bernard K.W., and D'Angelo L.J.: Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis* 1984; 150: pp. 480-486

30. Rao A.K., Schapira M., Clements M.L., et al: A prospective study of platelets and plasma proteolytic systems during the early stages of Rocky Mountain spotted fever. *N Engl J Med* 1988; 318: pp. 1021-1028
31. Walker D.H., and Mattern W.D.: Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1979; 139: pp. 443-448
32. Donohue J.F.: Lower respiratory tract involvement in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1980; 140: pp. 223-227
33. Walker D.H., Hawkins H.L., and Hudson P.: Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: pp. 121-125
34. Rolain J.M., Maurin M., Vestris G., et al: In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: pp. 1537-1541
35. Walker D.H., and Fishbein D.B.: Epidemiology of rickettsial diseases. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: pp. 237-245

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Aurora Mejía Hernández
Teléfono	66223536493
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Número de cuenta	514210908
2. Datos del Director	Dr. Norberto Gómez Rivera
3. Datos de la tesis	
Título	COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE DOS ESQUEMAS DE ANTIBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK SÉPTICO POR FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS
Número de páginas	45