

Contraste entre dos esquemas de antibióticos en niños con choque séptico por «fiebre manchada de las Montañas Rocosas»

(Contrasting two antibiotics schemes in children with septic shock spotted fever of the Rocky Mountains)

Norberto Gómez Rivera,* Ignacio Fonseca Chon,** María Guadalupe García Zarate,* César Omar Gómez Figueroa,*** Luis Villalobos García*

RESUMEN

Objetivo: Conocer la respuesta al tratamiento de niños con choque séptico por la «fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMRR)» empleando diferentes antibióticos.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de 40 niños con shock séptico por FMRR; de éstos, 20 recibieron doxiciclina y ciprofloxacina siguiendo una guía terapéutica que recomienda corregir el choque séptico en 48 horas (grupo 1), y otros 20 niños que recibieron como tratamiento doxiciclina y ceftriaxona (grupo 2).

Resultados: En el grupo 1 se logró la corrección del lactato sérico en 17 de los niños y en tanto que en el grupo 2 sólo en dos de ellos ($p = 0.04$); por otra parte, en 18 de los niños del grupo 1 se normalizó la presión arterial media y en cuatro del grupo 2 ($p = 0.03$); en cuanto a la mortalidad y a la concentración de plaquetas en 48 horas, no hubo diferencias significativas ($p = 0.23$, $p = 0.28$ respectivamente).

Conclusiones: En el manejo de niños con shock séptico por FMRR, el grupo 1 mostró mejor respuesta en las primeras 48 horas.

Palabras clave: Fiebre manchada de las Montañas Rocosas, *Rickettsia rickettsii*, shock séptico, antibióticos, FMRR.

SUMMARY

Objective: To compare two treatment guidelines to differ in handling antibiotics in patients with septic shock Spotted Fever Rocky Mountain (RMSF).

Material and methods: Design; cases and controls. We compare 2 samples at the convenience of the records of 40 patients in septic shock by RMSF treated based on a therapeutic guide that should fix septic shock considering the combination of ciprofloxacin - doxycycline, with a control group of 20 patients with RMSF treated using doxycycline plus ceftriaxone.

Results: Correction of serum lactate was achieved in 85% in the study group compared to 10% in the control group, $p = 0.04$. Mean arterial pressure (MAP) in the study group at 90% compared to 20% in the control group $p = 0.03$. Mortality and correction of platelet count there was no significant difference $p = 0.23$ and 0.28 respectively in 48 hours.

Conclusions: The management of septic shock by RMSF study group showed better stabilization within 48 hours.

Key words: Spotted fever Rocky Mountains, *Rickettsia rickettsii*, septic shock, antibiotics, RMSF.

www.medigraphic.org.mx

* Servicio de Urgencias HIES (Hospital Infantil del Estado de Sonora).

** M. Sc. Universidad de Sonora.

*** Cuarto Semestre de Medicina. Universidad Durango Santander.

El choque séptico en enfermos por fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMRR) causada por *Rickettsia rickettsii*, aún tiene una alta mortalidad en niños y adultos; en los niños ocasiona una estancia hospitalaria prolongada, y por ende, altos costos de su atención: a pesar de la disponibilidad de la doxiciclina, considerado en

la actualidad el antibiótico más eficaz para su tratamiento^{1,2} su letalidad continúa siendo inaceptablemente alta sin que sea por la efectividad de la doxiciclina, sino por el prolongado tiempo antes de recibir el tratamiento;³ a este respecto, se recomienda que la doxiciclina sea aplicada antes de que se manifiesten los signos y síntomas de la sepsis severa y, consecuentemente, el choque séptico, ya que en los primeros cinco días de iniciada la sintomatología ocurre una letalidad de 3 a 5%,^{4,5} lo que contrasta con informes que mencionan una mortalidad de 35 a 62%.^{6,7}

También cabe resaltar que en el abordaje del tratamiento del choque séptico debe realizarse la administración inmediata de antibióticos de cobertura amplia,⁸ por lo que nuestro estudio se centra en comparar la efectividad de dos guías de manejo de antibióticos para tratamiento del choque séptico por la *Rickettsia rickettsii*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio se analizaron los registros clínicos de 134 niños, entre 1 a 18 años, todos atendidos en el Servicio de Urgencias, por tener un episodio de choque séptico por la FMMR; 45 de éstos fueron tratados entre el 1° de julio de 2011 y el 1° de julio de 2014, siguiendo una guía de terapia que recomienda un doble esquema

de antibióticos, empleando doxiciclina combinada con ciprofloxacina; de éstos, se seleccionaron 20 considerando el grupo 1.

Fue así que de los 89 niños atendidos entre 2007 a 2010 y que fueron tratados con una guía terapéutica que en esa época empleaba un doble esquema de antibióticos: doxiciclina y ceftriaxona, también se seleccionó a 20 niños que llenaron los criterios de inclusión y se consideraron como grupo 2 (Cuadro 1).

Es conveniente mencionar que los criterios para incluir a los niños, tanto del grupo 1 como del 2, fueron: que tuviesen un episodio de choque séptico por la FMMR, con historia clínica de fiebre, cefalea y mioartralgias con o sin exantema, que hubiesen estado en contacto con garrapatas y a su llegada al Servicio de Urgencias tuvieran signos clínicos de choque séptico, siguiendo los criterios de *Sepsis Definitions Conference*⁸ y que en una muestra sanguínea procesada mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) tuviesen al menos una prueba positiva de anticuerpos específicos IgM $\geq$ 1:64 o IgG $\geq$ 1:256 para *R. rickettsii*.

Se consideró como variable independiente las dos guías terapéuticas y como variables dependientes su estancia hospitalaria, el lactato sérico ($\leq$ 2 mmol/L), la presión arterial media (PAM), los días para la extubación, las plaquetas y la mortalidad al segundo día de

Cuadro 1. Características de las guías usadas en los niños con choque séptico por FMMR.

Grupo 1 (n = 20)	Grupo 2 (n = 20)
1. Cargas con sol Hartmann 40-60 mL/kg/dosis. Valorar hasta 200 mL/kg	1. Cargas con solución Hartmann 40-60 mL/kg/dosis. Valorar hasta 200 mL/kg
2. Colocación de catéter para presión venosa central (PVC), 2. Manteniendo PVC 5-12 cm H ₂ O (según edad)	2. Colocación de catéter para presión venosa central (PVC), 2. manteniendo PVC 5-12 cm H ₂ O (según edad)
3. Coloides: albúmina; justificado principalmente por el deseo de mantener la presión coloidosmótica normal durante el reemplazo de volumen (PVC, disminuida a pesar del reemplazo con cristaloides)	3. Coloides: albúmina; justificado principalmente por el deseo de mantener la presión coloidosmótica normal durante el reemplazo de volumen (PVC, disminuida a pesar del reemplazo con cristaloides)
4. Líquidos a requerimientos variables 1,500-2,500 mL/m2sc/día. Objetivo: continuar con PVC 5-12 cm H ₂ O	4. Líquidos a requerimientos variables 1,500-2,500 mL/m2sc/día. Objetivo: continuar con PVC 5-12 cm H ₂ O
5. Medidas de soporte hemodinámicas: vasopresores e inotrópicos; dobutamina, milrinona, dopamina, noradrenalina, adrenalina. Dosis variables para mantener lactato sérico, PAM, FC estables	5. Medidas de soporte hemodinámicas: inotrópicos y vasopresores; dobutamina, milrinona, dopamina, noradrenalina, adrenalina. Dosis variables para mantener, lactato sérico, PAM, FC estables
6. Ventilación mecánica, manteniendo gasometrías en rangos normales	6. Ventilación mecánica, manteniendo gasometrías en rangos normales
7. Antibióticos; 7.1 Doxiciclina IV, 4.4 mg/kg/dosis, cada 12 horas, sin pasar de 200 mg día 7.2 Ciprofloxacina 30 mg/kg/día, cada 12 horas sin pasar 800 mg/día	7. Antibióticos; 7.1 Doxiciclina IV, 4.4 mg/kg/dosis, cada 12 horas, sin pasar de 200 mg día 7.2 Ceftriaxona 100 mg/kg, sin pasar 4 g al día

tratamiento; es conveniente resaltar que los dos grupos fueron apareados al iniciar el tratamiento a las variables consideradas en este estudio: edad, días de evolución del padecimiento, lactato sérico, presión arterial media y número de plaquetas a su ingreso al Servicio de Urgencias (Cuadro 2). Por otra parte, se consideraron las diferencias que pudiera haber en cuanto a su defunción, empleando para esto tablas de contingencia, aplicando la prueba de Fisher y para la comparación de los resultados de las variables dependientes se usó la prueba de t; finalmente, cabe hacer mención que los datos fueron analizados empleando el software estadístico: JMP/SAS y que el «protocolo» de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y el consentimiento informado de los familiares y enfermos.

RESULTADOS

Los dos grupos mostraron ser similares en cuanto a las variables empleadas al apareamiento, considerándolos homogéneos en sus características al momento del ingreso al Servicio de Urgencias (Cuadro 2).

En 18 niños 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 ($p = 0.03$). En cuanto a la correc-

ción del lactato sérico, 17 de los niños fueron del grupo 1 y hubo sólo dos niños del grupo 2 ($p = 0.04$) con diferencias significativas.

En lo que atañe a las plaquetas, la corrección de éstas se consideró cuando su concentración fue $\geq 100 \times 103/\mu\text{L}$, por lo que se lograron 13 niños del grupo 1 y 11 del grupo 2 ($p = 0.28$) sin diferencias significativas. Con respecto a la extubación de los niños al segundo día, se logró en 17 del grupo 1 y en 10 del grupo 2 ($p = 0.01$) encontrando diferencia significativa (Cuadro 3).

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) $p = 0.03$. Finalmente es importante mencionar que murieron dos niños del grupo 1 y seis niños del grupo 2.

COMENTARIOS

La doxiciclina continúa siendo el antibiótico de primera elección para la FMMR (*R. rickettsii*), y es indicada a cualquier edad.^{9,10} Otros antibióticos considerados incluso de segunda línea, como el cloranfenicol, actualmente no se recomiendan; aparte de sus efectos hematológicos adversos, estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que los enfermos de FMMR tratados con cloranfenicol tienen un mayor riesgo de

Cuadro 2. Características generales de ingreso a urgencias 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	Significancia
Edad	6.95 $\pm$.49	7.05 $\pm$ 4.30	0.94	No significativo
Días de evolución	7.85 $\pm$.33	7.70 $\pm$ 2.05	0.86	No significativo
Lactato al ingreso	7.10 $\pm$ 1.71	6.20 $\pm$ 1.32	0.07	No significativo
PAM ingreso	42.30 $\pm$ 7.64	40.50 $\pm$ 7.55	0.45	No significativo
Plaquetas al ingreso ($103/\mu\text{L}$)	23.25 $\pm$ 16.92	24.70 $\pm$ 18.66	0.79	No significativo

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

Cuadro 3. Características clínicas al terminar el segundo día de tratamiento ($n = 40$). Variables dependientes.

Característica clínica	Grupo de estudio $n = 20$ ($\bar{X}$, S)		Grupo control $n = 20$ ($\bar{X}$, S)		Valor de p	Significancia
		%		%		
Promedio del lactato sérico (≤ 2 mmol/L)	2.60 $\pm$ 2.26	85	3.70 $\pm$ 1.81	10	0.04*	Significativo
PAM (mmHg)	73.20 $\pm$ 8.0	90	63.8 $\pm$ 10.9	20	0.03*	Significativo
Plaquetas $/103/\mu\text{L}$	110.2 $\pm$ 49.1	65	92.9 $\pm$ 0.61	55	0.28	No significativo
Extubación (días)	2.55 $\pm$ 1.00	85	4.95 $\pm$ 3.7	50	0.01*	Altamente significativo

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

morir que los enfermos que reciben una tetraciclina.¹¹⁻¹² Por otro lado, las sulfonamidas (TMT-SMZ) y los macrólidos, en publicaciones recientes, no mencionan efectividad, y al igual que el cloranfenicol los informes señalan el incremento en la mortalidad.¹³⁻¹⁴ Otros antibióticos como los aminoglucósidos, cefalosporina y B-lactámicos no han mostrado tener efectividad contra *R. rickettsii*.¹⁵

Hasta este momento no existen estudios publicados con antibióticos combinados para tratar la FMMR en niños en sepsis severa o choque séptico. Las fluoroquinolonas de segunda generación como la ciprofloxacina fue aprobada para su uso en niños por la FDA (Agencia de Drogas y Alimentos de USA) en el 2004 y la Academia Americana de Pediatría lo ha sugerido en el 2011.¹⁵ En el año 1989, Guidol y cols.¹⁶ informaban, en un estudio clínico randomizado doble ciego para comparar doxiciclina versus ciprofloxacina, en 43 enfermos con fiebre manchada del mediterráneo (siendo el agente etiológico *Rickettsia conorii*) que ambos tienen la misma efectividad. Cabe resaltar que en nuestro estudio se combinaron ambos antibióticos para la *Rickettsia rickettsii*; tal como se puede observar en el cuadro 1, la combinación de doxiciclina y ciprofloxacina se empleó en el grupo 1 con respecto al grupo 2 donde se utilizó doxiciclina y ceftriaxona; acerca de este tema, es importante hacer mención que la ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación) se empleó con el deseo de usar un antibiótico de cobertura amplia en el manejo de choque séptico, asociándolo con la doxiciclina, la que es específica para la FMMR.

Por otra parte, en el lapso 2011 a 2014 lo que se empleó fue una combinación de doxiciclina con ciprofloxacina, ya que ésta actúa a nivel intracelular: inhibiendo la transcripción, la duplicación y la reparación del DNA bacteriano, y por otro lado la doxiciclina (bacteriostático por excelencia) inhibe la síntesis de las proteínas en la subunidad 30s de esta bacteria. En lo que atañe a la dosis de doxiciclina cabe mencionar que por el estado de gravedad de los niños se empleó una dosis doble pensando en alguna otra *Rickettsiosis*, lo que ha sido una propuesta de Cunha¹⁷ (Cuadro 1).

En cuanto al lactato sérico, se ha considerado como un indicador fidedigno de la «deuda» de oxígeno y de la hipoperfusión tisular;¹⁸⁻²¹ por otra parte, en el cuadro 3 se puede observar que la recuperación de lactato sérico fue significativamente mejor en el grupo 1 que en el grupo 2. Si bien todos los niños al ingresar tenían hipotensión, ésta se normalizó sin soporte hemodinámico al segundo día en 18 de los niños del grupo 1 ($\bar{X}$ 73.20 $\pm$

8.0), en tanto que en el grupo 2, cuatro niños tuvieron la presión arterial media, aún no óptima ($\bar{X}$ 63.8 $\pm$ 10.9), reflejándose estos resultados en un menor tiempo para la extubación de los niños en el grupo 1 ($\bar{X}$ 2.55 $\pm$ 1.00) con respecto al grupo 2 ($\bar{X}$ 4.95 $\pm$ 3.7).

Con relación a las plaquetas en ambos grupos no hubo diferencias significativas ($p = 0.28$) aunque en promedio fueron mayores en el grupo 1 ($\bar{X}$ 110.2 $\pm$ 49.1) con respecto al grupo 2 ($\bar{X}$ 92.9 $\pm$ 0.61), ya que en éste aún en el segundo día los niños tenían todavía plaquetopenia.

Por otra parte, a pesar de que hubo dos decesos en el grupo 1 y seis en el grupo 2, no tuvieron diferencias significativas ($p = 0.23$).

Finalmente, a pesar del número de casos de este estudio se puede mencionar que el empleo de doxiciclina-ciprofloxacina parece dar en corto tiempo una mejor respuesta al tratamiento de niños en estado crítico por shock séptico debido a la *R. rickettsii*.

Referencias

1. Álvarez-Hernández G. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Bol Clin Hosp Infant Edo Sonora*. 2010; 27(2): 90-91.
2. Lee N, Ip M, Wong B, Lui G, Yin-Tsang OT, Yiu-Lai T et al. Risk factors associated with life threatening Rickettsial infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78(6): 973-978.
3. Gómez-Rivera N, Álvarez-Hernández G, García-Zarate MG, Fonseca-Chon I, Villalobos-García L, Cano-Rangel MA. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños. Experiencia Hospitalaria. *Rev Mex Pediatr*. 2013; 80(6): 227-231.
4. Purvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 871-874.
5. Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Maggi RG et al. *Rickettsia rickettsii* transmission by a lone star tick, North Carolina. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(5): 873-875.
6. Álvarez-Hernández G. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada. *Salud Pública Méx* [online]. 2010; 52(1): 1-3. ISSN 0036-3634.
7. Boza-Cordero R. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas en Costa Rica, una alerta al personal de salud. *Acta Médica Costarricense*. 2008; 50(2): 75-76.
8. Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36: 296-327.
9. Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. *Clin Pediatr*. 2007; 46: 121-126.
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*. 2010; 83(1): 174-182.
11. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg*. 1995; 52: 405-413.
12. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spot-

- ted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis.* 2001; 184: 1437-1444.
13. Ren V, Hsu S. Why sulfonamides are contraindicated in Rocky Mountain spotted fever. *Dermatol Online J.* 2014; 18: 20 (2). pii. doi_21536.
 14. Charles R, Woods MD. Rocky Mountain Spotted fever in children. *Pediatr Clin N Am.* 2013; (60): 455-470.
 15. Graham J, Stockley K, Goldman RD. Tick-borne illnesses: a CME update. *Pediatr Emerg Care.* 2011; 27(2): 141-147; quiz 148-50.
 16. Gudiol F, Pallares R, Carratala J, Ariza F, Rulf G. Randomized Double-Blind Evaluation of Ciprofloxacin and Doxycycline for Mediterranean Spotted Fever. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1989; (33): 987-88.
 17. Cunha BA. et al. Antibiotic essentials. 7th ed. Royal OaR, Mi: Physicians press, 2008, pp.442-443.
 18. Jones AE et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303(8): 739-746.
 19. Dellinger RP et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39(2): 165-228.
 20. Levraut J et al. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 2003; 31(3): 705-710.
 21. John S, Bradley MD, Jackson MA. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatric.* 2011; 128: 1034-1045.

Correspondencia:

Dr. Norberto Gómez Rivera
Dpto. de Urgencias, Hospital Infantil de Sonora.
Reforma Núm. 355 Norte entre calles 8 y 11,
Col. Ley 57, 83100,
Hermosillo, Sonora, México.
E-mail: gomez_rivera@yahoo.com.mx