

# Administración de líquidos endovenosos y letalidad en niños con fiebre manchada

## Administration of intravenous fluids and case fatality rate in children with spotted fever

Dr. Miguel Ángel Martínez-Medina<sup>1</sup>  
Dr. Alberto Alejo Pérez-Jacinto<sup>2</sup>

### RESUMEN

El daño a la permeabilidad vascular producida en la Fiebre Manchada por *Rickettsia Rickettsii* (FMRR) lleva a un estado de choque grave, cuya corrección debe realizarse rápidamente. Sin embargo, la sobrecarga de líquidos es señalada como riesgo de resultados adversos. El presente estudio tiene el objetivo de establecer la posible relación entre los líquidos administrados al ingreso del paciente y la letalidad del padecimiento. En el presente caso, 28 niños con FMRR fueron estudiados. Las características clínicas y resultados de laboratorio fueron obtenidos de los expedientes. La FMRR fue clasificada de acuerdo con su gravedad. Asimismo, se midió la cantidad de líquidos administrados durante las primeras 24 horas de tratamiento. Los pacientes fueron divididos en casos fatales y no fatales. Los resultados muestran que el volumen medio de líquidos administrados por ml/m2sc/día en casos no fatales fue de  $1,833 \pm 708$ , y en fallecidos, de  $4,056 \pm 168$  ( $P=0.000$ ). En cuanto al grupo de pacientes graves, los no fatales recibieron un total de  $1,746 \pm 741$  ml/m2sc/día y los fatales  $4,362 \pm 1,616$  m2sc/día ( $P<0.017$ ). Con base en lo anterior, se concluyó que la administración de líquidos durante las primeras 24 horas de ingreso en los casos fatales fue significativamente mayor a la proporcionada a los no fatales. La sobrecarga de líquidos puede contribuir al riesgo de muerte en los casos graves de FMRR.

**Palabras clave:** fiebre manchada, niños, letalidad, líquidos.

Fecha de recepción: 30 de septiembre de 2018

Fecha de aceptación: 18 de octubre de 2018

1 Médico Pediatra adscrito al Departamento de Enseñanza, Investigación y Calidad. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

2 Médico Residente de Tercer Año, especialidad en Pediatría Médica, HIES.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Martínez-Medina. Dirección: Calle de la Reforma, Núm. 355, entre calle 8 y 11, Col. Ley 57, C. P. 83100, Hermosillo, Sonora. Teléfono: 6621-420518. Correo electrónico: miguel.martinezme296@gmail.com

## ABSTRACT

The damage to the vascular permeability produced in the Mountain Spotted Fever for *Rickettsia Rickettsii* (FMRR) leads to a severe shock state, which must be corrected quickly. However, fluid overload is indicated as a risk of adverse outcomes. The objective was to find the possible relationship between the fluids administered at the patient's admission and the lethality of the disease. Material and Methods: Twenty-eight children with FMRR were studied. The clinical variables and laboratory results were obtained from the record of each patient. The FMRR was classified according to its severity. In addition, the amount of fluids administered in the first 24 hours of treatment was obtained. The study group was divided into fatal and non-fatal cases. Results: The mean volume of fluids administered per ml / m2sc / day in non-fatal cases was  $1,833 \pm 708$  and in deceased patients  $4,056 \pm 168$  ( $P = 0.000$ ). As for the group of serious patients, the nonfatal patients received a total of  $1,746 \pm 741$  ml / m2sc / day and the fatal ones were  $4,362 \pm 1,616$  m2sc / day ( $P < 0.017$ ). Conclusion: Fluid administration during the first 24 hours of admission in fatal cases was significantly greater than that given to nonfatal patients. Fluid overload can contribute to the risk of death in severe cases of FMRR.

**Keywords:** spotted fever, children, lethality, fluids.

## INTRODUCCIÓN

Desde hace 15 años, la Fiebre Manchada por *Rickettsia Rickettsii* (FMRR) ha sido estudiada en niños de la región noroeste de México, por lo que se han identificado sus características sociodemográficas y clínicas.<sup>1,2</sup> Asimismo, se conocen las alteraciones bioquímicas e indicadores de mal pronóstico y se ha confirmado la importancia del diagnóstico temprano y la administración oportuna de la doxiciclina.<sup>3</sup> Sin embargo, la literatura relacionada con el tratamiento de soporte del padecimiento, en especial la relativa al manejo hídrico-electrolítico, es escasa. A este respecto, estudios realizados en la década de 1940 ya señalaban el riesgo elevado de muerte cuando el paciente recibía un manejo de líquidos poco juicioso durante el tratamiento inicial.<sup>4,5</sup>

En forma experimental, Liu y colaboradores<sup>6</sup> demostraron, en monos Rhesus infectados con FMRR, alteraciones del agua y electrolitos en los diferentes compartimentos corporales, entre los que destacan: a) un aumento del líquido extracelular y sanguíneo con incremento de los electrolitos plasmáticos, y b) tejido pulmonar y células cerebrales del bulbo raquídeo con sobrehidratación hídrica y sodio intracelular elevado. En apoyo a estos hallazgos, el autor concluyó que la sobrehidratación y el edema del bulbo raquídeo contribuyen a la muerte como resultado de la depresión de los centros cardiovascular y respiratorio. Por lo tanto, recomienda

una extrema cautela en la administración de líquidos al tratar casos graves de la enfermedad, especialmente en niños pequeños.

Estos aspectos toman una gran importancia en nuestro medio debido a la elevada letalidad de la FMRR, a pesar de su manejo hospitalario.<sup>7,8</sup> El presente estudio tiene el objetivo de establecer la relación entre el volumen de líquidos administrados al ingreso del paciente con FMRR y la letalidad del padecimiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, analítico, de una serie consecutiva de 28 casos < 18 años de edad, hospitalizados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) con diagnóstico de FMRR (CIE 10<sup>a</sup> Revisión: A77.0-A77.9), durante el periodo de enero del 2017 a la semana epidemiológica 18 del 2018. Los sujetos de estudio tenían el antecedente de contacto con perros parasitados por garrapatas y contaban con un padecimiento compatible con FMRR (fiebre, malestar general, exantema generalizado sin respetar palmas de manos ni plantas de pie). Los casos fueron confirmados mediante la positividad de los anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta o la identificación de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

En este estudio, la gravedad del padecimiento se clasificó según una modificación de la utilizada por

Harrell:<sup>9</sup> a) caso leve, manifestado por fiebre, cefalea, exantema, edema periférico distal leve y sin signos o síntomas de alarma; b) moderado, paciente con deshidratación leve o moderada, con edema distal, pero sin datos de shock, dolor abdominal, alteración en el estado de alerta ni dificultad respiratoria; y c) severo o grave, caracterizado por estado de choque o disfunción orgánica grave. Asimismo, con motivo de análisis comparativo, la serie fue estratificada en casos no fatales y fatales (muertes por FMRR como causa básica).

Todos los procedimientos del estudio fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación del HIES. Las variables sociodemográficas, evolución del padecimiento y métodos para la conformación del caso se obtuvieron del Estudio de Caso para enfermedades transmitidas por vector, utilizado en nuestro país y avalado por la Dirección General de Epidemiología. Por otra parte, el nivel sérico de los electrolitos, al ingreso, y la evolución clínica del paciente fueron retomados del expediente clínico. La cantidad total o volumen de soluciones (cristaloides, albúmina, plasma y sangre o fracciones), administrado al paciente durante las primeras 24 horas de hospitalización, se obtuvo del registro horario contenido en la hoja de enfermería.

El análisis estadístico incluyó el cálculo de medias y desviación estándar de las variables cuantitativas. La diferencia entre el volumen medio administrado durante las primeras 24 horas de ingreso y la letalidad entre los pacientes fue estimada a través de la prueba t; se calculó, además, el riesgo de fallecer de FMRR por medio de

Razón de Momios (RM). Se consideró como diferencia estadística cuando  $P < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 28 pacientes, 14 varones y 14 mujeres, con edad promedio de 8.2 años ( $DE \pm 5.3$ ) y variación de 1 a 16 años. De los cuales, 21 (75%) fueron casos no fatales y 7 (25%) fatales, sin diferencia significativa con respecto a la edad ( $p=0.907$ ). En el cuadro 1, se observa que el grupo de 0 a 9 años de edad representó 60% de la serie, siendo el grupo de 0 a 4 años el más afectado con 32.1%.

Con respecto a la gravedad del padecimiento, los casos moderados fueron los más frecuentes en la casuística con 50%. La letalidad global por FMRR fue de 25% (7 casos), de éste, 21% correspondió a la forma clínica severa; resaltando que la letalidad en dicha categoría fue 60% (ver cuadro 2). La mayor letalidad se observó en el sexo femenino con 57% (4 casos). Asimismo, los niños con enfermedad grave tuvieron un riesgo 25 veces mayor de morir que las formas leve y moderada,  $RM= 25.5$ ,  $IC\ 95\% (2.36, 275.7)$ ,  $P=0.006$ .

El sodio sérico (V.R.136-145 meq/L) se reportó en cifras normales únicamente en 3 (10.7%) pacientes, el resto presentó hiponatremia, aunque sin diferencia estadística entre casos fatales. De igual forma, se detectó hipocloremia (V.R. 98-107 meq/L) en 20 (71.4%) pacientes, sin diferencia significativa entre los dos grupos (ver cuadro 3).

**Cuadro 1.** Edad y Sexo en 28 niños con FMRR

EDAD (Años)	NO FATAL	FATAL	TOTAL	
			Núm.	%
0-4	7	2	9	32.1
5-9	6	2	8	28.5
10-14	4	2	6	21.4
15-19	4	1	5	18.0
TOTAL	21	7	28	100.0

Los líquidos administrados en las primeras 24 horas de ingreso por estadio clínico se muestran en el cuadro 4. La media de líquidos administrados en las primeras 24 horas reportada como ml /m2/SC en los pacientes no fatales fue 1,833ml (DE  $\pm$  708), y en fatales, de 4,056mL (DE  $\pm$  168), (P = 0.000). Por otra parte, 38.9% de los casos fatales recibió un volumen de líquidos >1,500ml/m2sc; en tanto que el volumen medio administrado en los

pacientes graves fue diferente en gran medida entre los casos no fatales (1,746 $\pm$ 741ml) y fatales (4,362 $\pm$ 1,616), (P= 0.017).

La evolución promedio del padecimiento, previo al ingreso, en ambos grupos fue de 4 y 5 días, respectivamente. El 43% de los pacientes falleció dentro de las primeras 24 horas de hospitalización y 57% durante los dos primeros días post ingreso.

**Cuadro 2.** Clasificación Clínica y Letalidad en 28 niños con FMRR

CATEGORÍA	NO FATAL	FATAL	LETALIDAD (%)
Leve	4	0	0
Moderado	13	1	7.1
Grave	4	6	60.0

**Cuadro 3.** Electrolitos séricos en 28 niños con FMRR

ELECTROLITOS	NO FATALES (n=21) (X+ DE)	FATALES (n=7) (X+ DE)
Sodio (mEq/L)	131 + 4.6	128 + 5.8*
Potasio (mEq/L)	3.8 + 0.3	4.3 + 0.5
Cloro (mEq/L)	93 + 5.0	91 + 6.0

\*t=1.39, P=0.548

**Cuadro 4.** Líquidos administrados\* durante las primeras 24 horas de ingreso, según clasificación y evolución

CLASIFICACIÓN	NO FATALES (X+ DE)	FATALES (X+ DE)
Leve (n=4)	1,300 + 303	-
Moderado (n=14)	2,025 + 733	2,220
Grave	1,746 + 741	4,362 + 1,616**

\*En ml/m2SC

\*\* t= -2,988, P=0.017

## DISCUSIÓN

Sin duda alguna, la FMRR es un reto diagnóstico y un desafío cotidiano en las unidades hospitalarias públicas de Sonora. Es decir, el personal de salud se enfrenta a un escenario que, en muchas ocasiones, rebasa la experiencia e infraestructura de las unidades médicas promedio, lo cual se ha asociado con retardo en el diagnóstico y tratamiento.<sup>10</sup>

La FMRR ha sido abordada casi exclusivamente como una infección bacteriana sujeta sólo a la administración de antibióticos, restándole importancia a las alteraciones fisiológicas y su tratamiento de apoyo. Es una realidad que en nuestro medio no disponemos de una guía de práctica clínica, cuyo fin sea orientar el tratamiento hospitalario de pacientes con formas graves. Incluso, en textos de pediatría los autores Dupont y Feigin<sup>11,12</sup> recomiendan, únicamente, el tratamiento de algunos aspectos generales relacionados con evitar la sobrecarga de líquidos, el manejo de la hiponatremia mediante la restricción de líquidos y la administración de coloides como ahorradores de cristaloides en los pacientes con choque.

Al contrastar los hallazgos clínicos y resultados de laboratorio en los niños sonorenses<sup>2</sup> con lo reportado en una serie norteamericana,<sup>13</sup> observamos con claridad un estadio más grave y avanzado de la enfermedad en nuestros casos. Es posible, entonces, sugerir en primer término, un registro poco preciso de la evolución de la FMRR y, por otro lado, argumentar condiciones de una mayor virulencia de la bacteria u otros factores que favorezcan la mayor susceptibilidad en nuestra población. Aunque tales escenarios no se validan del todo ante un diagnóstico y tratamiento recibido antes del quinto día de la FMRR.<sup>14</sup>

Por otra parte, la elevada mortalidad (57%) observada a las 48 horas de hospitalización en los casos analizados y la administración de cargas rápidas hasta en 89.4% de los niños con FMRR fatal reportada en el HIES,<sup>15</sup> llevan a sospechar de una relación con complicaciones durante la atención médica. A este respecto,

Buckingham,<sup>13</sup> al estudiar una serie de 92 niños con esta enfermedad, confirmó que la administración de cargas de líquidos, el estado de coma y el uso de aminos estaban independientemente asociados a la muerte y secuelas neurológicas, tal vez como consecuencia de agravar la sobrecarga existente en la circulación y en el tejido cerebral.<sup>6,16</sup>

En el año de 2011, Maitland y colaboradores<sup>17</sup> reportaron que la reanimación con bolos de solución salina o albúmina se asociaron a un incremento significativo de muerte en niños africanos con procesos infecciosos graves, al compararlo con otro grupo que recibió sólo líquidos de mantenimiento (2.5-4 ml/kg/hora), registrando un riesgo relativo de 1.45 ( $P=0.003$ ). En un análisis posterior de estos hallazgos, el autor<sup>18</sup> justificó el exceso en la mortalidad observada como secundaria a una respuesta cardiovascular adversa a los bolos administrados, la cual era mediada por niveles elevados de catecolaminas, vasoconstricción y taquicardia.

La FMRR es una patología donde la permeabilidad vascular está afectada, lo que condiciona un estado de choque grave, cuya corrección debe realizarse rápidamente.<sup>19</sup> A este respecto, es difícil encontrar una explicación a la discrepancia entre el volumen de agua administrado a los pacientes graves no fatales y fatales ( $p<0.017$ ). Entre otras razones se puede argumentar un sesgo en la definición de choque utilizada en la clasificación inicial del paciente, registros clínicos imprecisos o la administración de líquidos en bolos que refleje diferentes criterios de abordaje de choque, entre los médicos tratantes.

En nuestro medio, el shock séptico debe ser diagnosticado mediante signos clínicos eficaces y fáciles de evaluar,<sup>20</sup> en su ausencia no se recomienda adicionar cargas de soluciones a los líquidos de mantenimiento en los niños con infecciones febriles graves, ante el riesgo de sobrecarga con falla cardíaca y congestión pulmonar. Por el contrario, aquellos que presenten y cumplan con la definición clínica de choque, apoyada por la Organi-

zación Mundial de la Salud<sup>20</sup> (extremidades frías, llenado capilar > 3 segundos, con pulso débil y rápido), deben recibir 10–20 ml/kg de solución salina isotónica en 30–60 minutos y, en caso de no registrar mejoría, se recomienda administrar otros 10ml/kg en 30 minutos.<sup>21</sup>

Sin duda alguna, el estudio de expansión de líquidos y terapia de soporte (FEST)<sup>17</sup> ha generado controversias en el tratamiento del shock séptico, al sugerir que administrar un bolo de líquidos durante la fase de reanimación es riesgoso para la vida del paciente, atendido en un ambiente de escasos recursos. Sin embargo, una reciente publicación<sup>19</sup> señala que el estudio en niños africanos con una elevada morbilidad de malaria y anemia grave, no proporciona evidencias suficientes para un cambio en las recomendaciones en niños con shock, atendidos en unidades con posibilidad de monitoreo intensivo, ventilación mecánica y soporte vasoactivo.

Finalmente, el presente trabajo tiene varias limitaciones por ser de tipo retrospectivo y estar sujeto al registro de las diferentes variables. Asimismo, el manejo del paciente con FMRR se realiza por personal con diferentes niveles de entrenamiento y conocimientos. Por otra parte, el diseño del estudio no es adecuado para sustentar la participación del volumen por cargas rápidas durante la fase de reanimación del shock y la letalidad de la FMRR. Empero, los datos aportados por la presente investigación deben ser tomados en cuenta por el personal de salud para estandarizar los procedimientos de atención que permitan impactar la elevada letalidad de la enfermedad, a través de la estimación de la gravedad del caso, del diagnóstico y manejo del estado de choque, sin eludir el riesgo de la sobrecarga de líquidos. Por lo tanto, el tratamiento de los niños con FMRR debe enfrentarse mediante una estrategia de respuesta hospitalaria rápida y multidisciplinaria (pediatras, intensivistas, cardiólogos, anestesiólogos, entre otros especialistas).

## REFERENCIAS

1. Martínez-Medina M, Padilla-Zamudio G, Solís-Gallardo L, Guevara-Tovar M. Fiebre manchada de las montañas rocosas. Informe de dos casos. *Gac Méd Méx*, 2005; 141 (4): 309-312.
2. Martínez-Medina M, Álvarez Hernández G, Padilla-Zamudio G, Rojas-Guerra. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gac Méd Méx*, 2007; 143 (2): 137-140.
3. Álvarez-Hernández, Murillo-Benítez, Candia-Plata, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatric Infect Dis J*, 2015; 34 (2): 125-130.
4. Harrel GT, Venning W. The treatment of Rocky Mountain spotted fever: with particular, reference to intravenous fluids a new approach to basic supportive therapy. *JAMA*, 1944; 126 (15): 929-934.
5. Ong H, Raffetto JF. Rocky Mountain spotted fever. An analysis of eighteen cases in children. *J Pediatr*, 1940; 17 (5): 647-653.
6. Liu CT, Hilmas DE, Griffin MJ, Pedersen CE, Haddick CL, Beisbel WR. Alterations of body fluid compartments and distribution of tissue water and electrolytes in Rhesus monkeys with Rocky Mountain spotted fever. *J Infect Dis*, 1978; 138: 42-8.
7. Álvarez-Hernández G. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada. *Salud Púb Méx*, 2010; 52 (1): 1-2.
8. Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MC, Delgado-De la Mora J, Acuña-Meléndrez N, Vargas-Ortega A, Licona-Enríquez J. Rocky Mountain spotted fever in Mexican children: Clinical and mortality factors. *Salud Púb Mex*, 2016; 58 (3): 385-392.
9. Harrell GT, Aikawa JK. Pathogenesis of circulatory failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med*, 1949; 83: 331-347.
10. Álvarez-Hernández G, Murillo-Benítez C, Candia-Plata MC, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J*, 2015; 34: 125-130.



11. Herbert L. Dupont, Larry K. Pickering. Human Rickettsioses. En: Pediatrics. Abraham M. Rudolph, Julien I.E. Hoffman (eds), 17a edition. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts, 1982; 640-646.
12. Ralph Feigin, Marc L. Boom. Rickettsial Diseases. En: Oski's Pediatrics, Principles and Practice. Julia A. McMillan, Catherine D. Deangelis, Ralph D. Feigin, Joseph B. Warshaw (eds), Third ed. Philadelphia, PA. Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 898-908.
13. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LE, et al. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. *J Pediatr*, 2007 Feb; 150 (2): 180-4, 184.e1.
14. Delgado-De la Mora J, Licona-Enríquez JD, Leyva-Gastélum M, Delgado-De la Mora D, Rascón-Alcántar A, Álvarez-Hernández G. A fatal case series of Rocky Mountain spotted fever in Sonora, México. *Biomédica*, 2018; 38 (1): 69-76.
15. Martínez-Medina MÁ, Rascón-Alcántar A. Complications and cause of death in mexican children with Rocky Mountain spotted fever. 2016; 152 (6): 789-795.
16. Feigin RD, Kissane JM, Eisenberg CS, Kahn LI. Rocky Mountain spotted fever. Successful application of new insights into physiologic changes during acute infections to successful management of a severely ill patient. *Clin Pediatr (Phila)*, 1969; 8 (6): 331-43.
17. Maitland K, Kiguli S, Opoka R, Engoru CH, Olupot OP, Akech S, et al. Mortality after fluid bolus in african children with severe infection. *N Engl J Med*, 2011; 364 (26): 2483-95.
18. Maitland K, George EC, Evans JA, Kiguli S, Olupot PO, Akech S, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Medicine*, 2013; 11: 68.
19. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC. American College of Critical Care Medicine. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*, 2017; 45 (6): 1061-1092.
20. World Health Organization. (2016). Updated guideline: pediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. World Health Organization [Internet]. 2018 (consultado 16 de agosto). URL disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204463>
21. Malbrain ML, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*, 2018; 8: 66.