



Hospital Infantil
Estado de Sonora

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“IMPACTO DEL BALANCE HÍDRICO EN LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON
SEPSIS POR RICKETTSIA RICKETTSII ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. ÁFRICA LEÓN ANGULO

Hermosillo, Sonora, Julio 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Hospital Infantil
Estado de Sonora

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“IMPACTO DEL BALANCE HÍDRICO EN LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS POR RICKETTSIA RICKETTSII ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ÁFRICA LEÓN ANGULO

DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO
DIRECTOR GENERAL HIES/HIMES

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN,
CALIDAD Y CAPACITACIÓN

DR. JAIME GABRIEL HURTADO
VALENZUELA
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA

DR. ISAAC ALBENIZ GÓMEZ JIMÉNEZ
DIRECTOR DE TESIS

Hermosillo, Sonora, Julio 2019.

Dedicatoria

Dedico estos 3 años de trabajo a toda mi familia por su apoyo y amor.

A mis papás por darme todo siempre, por llevarme en sus hombros y enseñarme tanto. A mi hermana Grecia por ser mi rayito de luz. A Omar, por no soltarme la mano nunca y quererme siempre.

A todos mis amigos quienes de cerca y de lejos han estado al pendiente de mí, apoyándome. A Jonathan, quien hizo todo más llevadero e incluso posible. A la Dra. Jaramillo y la Dra. Durazo por su cariño incondicional, sin ustedes tampoco estaría aquí.

Gracias a todo el personal del Hospital Infantil del Estado de Sonora por caminar conmigo y enseñarme durante estos 3 años.

África León Angulo



Resumen

Introducción: El paciente pediátrico con sepsis por *Rickettsia rickettsii* debe recibir manejo con líquidos intravenosos, que en ocasiones por respuesta del organismo y características de integridad tisular ocasiona sobrecarga de líquidos y probablemente en mayor mortalidad. La sobrecarga de líquidos puede ser evaluada mediante balance hídrico. **Objetivo:** Estimar la asociación entre balance hídrico positivo y mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018. **Metodología:** Se realizó revisión de expedientes de los pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia Spp* atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el año 2018. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. **Resultados:** Con una muestra final de 19 pacientes, 14 vivos y 5 fallecidos, se encontró asociación entre balance hídrico positivo y mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* ($p < 0.001$) mediante prueba exacta de Fisher. No se encontró asociación con el retraso del inicio de antibioticoterapia **Conclusiones:** Se debe tener atención especial en aquellos pacientes que presenten balance hídrico positivo así como también vasculitis, dolor abdominal y elevación de LDH y azoados. Se sugiere un estudio de cohorte con mayor muestra.

Palabras clave: *Rickettsia*, balance hídrico, choque, líquidos



Abstract

Introduction: Management with endovenous fluids must be performed in pediatric patients with sepsis caused by *Rickettsia rickettsii*, but sometimes endovenous fluid management can increase mortality due fluid overload. Fluid overload can be assessed through cumulative fluid balance calculation. **Objective:** Estimate association between positive cumulative fluid balance and mortality among pediatric patients with sepsis caused by *Rickettsia rickettsii* in Hospital Infantil del Estado de Sonora during 2018. **Methods:** A review of clinical files from pediatric patients with sepsis caused by *Rickettsia Sp* in Hospital Infantil del Estado de Sonora during 2018 was performed and analyzed through descriptive and inferential statistics. **Results:** A total of 19 were included in the analysis, An association between positive cumulative fluid balance and mortality among pediatric patients with sepsis caused by *Rickettsia rickettsii* ($p < 0.001$) was demonstrated through Fisher exact test. Delay in antibiotic treatment initiation was not associated with mortality. **Conclusions:** Pediatric patients with positive cumulative fluid balance must receive special attention, likewise those with vasculitis, abdominal pain, azotemia and increased LDH. Further investigation is needed, cohort study is recommended.

Keywords: *Rickettsia*, cumulative fluid balance, sepsis, fluid management,

Índice

Contenido	Página
Dedicatoria	I
Resumen	II
Abstract	III
Índice	IV
I. Marco teórico	1
II. Planteamiento del problema	5
III. Justificación	6
IV. Objetivos	7
V. Hipótesis	8
VI. Material y métodos	9
VII. Consideraciones bioéticas	12
VIII. Recursos humanos	13
IX. Resultados	14
X. Discusión	17
XI. Conclusiones	18
XII. Cronograma	19
XIII. Referencias	20

I. Marco Teórico

El uso de soluciones intravenosas es una de las intervenciones más comunes en el manejo tanto de pacientes estables como pacientes críticos, especialmente en los pacientes con datos de choque séptico. Unos de los distintos fines del uso de soluciones intravenosas es restituir el volumen circulante, mejorar la oxigenación a los tejidos y mantener un estado hídrico adecuado. La respuesta del organismo ante el volumen administrado depende de la patología del paciente y la integridad del endotelio para impedir la fuga de líquidos al espacio intersticial ¹.

El tratamiento de sepsis severa y choque séptico se basa en la administración de líquidos intravenosos, y administración de antibióticos para eliminación del foco infeccioso, así como el empleo de vasopresores y soporte ventilatorio². El choque séptico es la manifestación más severa de sepsis con tasas de letalidad reportadas en el rango de 40-50% llegando hasta 80%.³

El uso de líquidos intravenosos debe seguir un riguroso plan de reanimación, basándose en tres fases: a) restauración del volumen intravascular efectivo, perfusión de órganos y la oxigenación de los tejidos (la acumulación de líquido y el balance líquido positivo puede ser esperado), b) mantenimiento de la homeostasis de volumen intravascular para mitigar la acumulación excesiva de fluido y prevenir la carga innecesaria y c) estabilización fisiológica mediante eliminación de líquido (la lesión orgánica secundaria puede ser resultado de la falla en la eliminación del volumen innecesario).¹

En el caso particular del paciente con sepsis, en la reanimación con líquidos podemos utilizar distintos tipos de soluciones, los cuales pueden ser: cristaloides o coloides. Dentro de los cristaloides encontramos solución salina, solución Hartmann o las soluciones balanceadas.⁴

El choque séptico es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes pediátricos, es bien entendido ya que una reanimación oportuna y agresiva basada en metas es la piedra angular del tratamiento en etapas iniciales, y uno de los

pilares del abordaje inicial es la reanimación hídrica. La administración de líquidos intravenosos tiene como fin reestablecer la perfusión tisular, la cual ha demostrado fehacientemente reducir la mortalidad.⁵

Uno de los retos a los que nos enfrentamos al momento de manejar un paciente crítico con choque séptico, es el de evitar la sobrecarga hídrica. El uso indiscriminado de líquidos intravenosos tiene efectos deletéreos en el estado clínico del paciente, los cuales se pueden apreciar en su estado ventilatorio, en una mayor probabilidad de desarrollar falla renal y un riesgo mayor de presentar edema cerebral.⁶

En condiciones fisiológicas, el endotelio vascular se encuentra revestido por un complejo de glucoproteínas y proteoglicanos, llamado glucocáliz, el cual cumple una función de barrera y homeostasia dentro del vaso sanguíneo. El glucocáliz evita la adhesión plaquetaria y leucocitaria; previene la filtración de moléculas de alto peso molecular, con lo que se mantiene el volumen intravascular.⁷

Durante la sepsis, existen cambios a nivel del endotelio que favorecen el daño, la trombosis micro vascular y fuga capilar. A esto se asocian la expresión de óxido nítrico y la activación de los canales K_{ATP} , lo que provoca una hiperpolarización del músculo liso, el aumento en la producción de péptido natriurético y un déficit de vasopresina, dando lugar a una dilatación arterial e hipotensión. Una reanimación hídrica enérgica en estos pacientes, modifica las presiones cardiacas lo que estimula la liberación de péptidos natriuréticos que inducen un daño directo en la estructura del glucocáliz.^{7,8}

La respuesta inicial a la reanimación hídrica puede incrementar el volumen sistólico y así mejorar el estado hemodinámico, aunque, según la ley de Frank-Starling, el volumen sistólico aumentará hasta generar una precarga óptima, y posteriormente, aumentan las presiones auricular, venosa y pulmonar, favoreciendo nuevamente la producción y liberación de péptido natriurético, lo que causa una fuga de líquido al espacio intersticial, y se manifiesta como edema pulmonar y tisular dificultando una adecuada difusión de oxígeno a los tejidos y contribuyendo al deterioro clínico.⁸

Una de las principales etiologías de choque séptico en nuestra unidad es la fiebre manchada, una enfermedad infecciosa producida la bacteria *Rickettsia rickettsii*

considerada la especie más patógena, y transmitida al hombre por la garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*).^{9,10}

En México se reporta una incidencia de 0.8 casos por 100,000 habitantes de acuerdo a los reportes del sistema de vigilancia epidemiológica.⁹ En Sonora se considera una enfermedad reemergente, su incidencia es en escolares quienes tienen mayor riesgo de complicaciones, con una letalidad entre 8 y 17.8% tasa superior a la reportada por áreas endémicas de Estados Unidos.¹¹⁻¹³

El cuadro clínico se debe a infección del endotelio vascular.⁹ Estos pacientes cursan con cefalea, fiebre y exantema macular que posteriormente evoluciona a papular y petequiral; inicia en tobillos, muñecas y se extiende a palmas de las manos y plantas de los pies.^{14,15} El diagnóstico se basa en sospecha clínica y su confirmación se realiza por prueba serológica mediante inmunofluorescencia indirecta (anticuerpos específicos para *R. Rickettsii*), sólo detecta la infección en muestras sanguíneas en donde el paciente se encuentre entre el séptimo y décimo día de evolución.^{10,11,16}

El fármaco de elección para el tratamiento es la Doxiciclina, la cual debe iniciarse de manera oportuna (<5 días tras el inicio de síntomas) y no debe estar sujeta a la confirmación por laboratorio.¹⁷ Las principales causas de defunción en estos pacientes se deben a sepsis o a complicaciones pulmonares, que usualmente se presentan durante la segunda semana de evolución¹².

La terapia intravenosa es discutiblemente una de las intervenciones más comúnmente administrada a los pacientes severamente enfermos y es la base del manejo hemodinámico en la unidad de cuidados intensivos.^{1,2,18} La reanimación eficaz temprana con aporte de líquido para restablecer la integridad hemodinámica y la perfusión tisular es la piedra angular para el manejo del shock.^{5,19}

La administración adecuada de líquidos durante el choque lleva a estabilización circulatoria,²⁰ sin embargo, la administración excesiva de líquidos en sepsis puede empeorar la función respiratoria e incrementar la presión intraabdominal y el riesgo de edema cerebral.³ El balance hídrico positivo acumulado en las primeras 48, 72 y 96 horas se correlaciona positivamente con mortalidad, empeoramiento de la función renal,

síndrome de distrés respiratorio agudo y aumento de estancia hospitalaria en pacientes con sepsis o choque séptico en unidades de cuidados intensivos. ^{4,6}

El manejo de líquidos en pacientes críticos continúa representando un campo lleno de retos y controversias para el personal de salud. Actualmente la tendencia es manejar al paciente hemodinámicamente inestable con administración de cargas, sin embargo, ante un paciente que no responde a estos manejos, se debe considerar otro abordaje, como por ejemplo, el uso de vasopresores.²¹

El uso de líquidos intravenosos debe ser cuidadoso pero a la vez eficaz, sigue siendo un campo con huecos de conocimiento, y es imperativo realizar trabajos de investigación con adecuada metodología para poder obtener información valiosa que nos ayude a predecir la respuesta de los pacientes ante la alteración de ciertos factores, como el balance hídrico positivo. Consideramos de vital importancia evaluar el impacto del balance hídrico en la mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsias Sp.*

II. Planteamiento del problema

La terapia temprana dirigida por metas, requiere reanimación agresiva con líquidos en las primeras seis horas de diagnóstico basado en parámetros hemodinámicos específicos como presión arterial media, presión venosa central y saturación venosa central de oxígeno. La evidencia actual señala que la terapia temprana dirigida por metas es benéfica solamente en pacientes de alto riesgo antes del desarrollo de falla orgánica^{22,23}.

Los líquidos intravenosos cristaloides y coloides deben de administrarse con cautela, evitando cargas de cristaloides, con un balance estricto hídrico de ingresos y egresos, además de una vigilancia del gasto cardiaco y urinario, puesto que en el choque séptico debido a *R. Rickettsii* no es una fuga capilar de otro tipo de sepsis, en esta patología existe daño directo al endotelio vascular y por otro lado una restricción hídrica por el temor de sobrecarga podría llevar a agravar la insuficiencia renal (pre renal) por falta de fluidos.

El líquido administrado a los niños durante la fase de reanimación tiene el potencial de acumularse debido a mayor capacidad del espacio intravascular y menor capacidad renal para excretar el exceso de líquido. La acumulación de líquido puede eventualmente conducir a una sobrecarga y resultar en disfunción orgánica.^{19,24} Un balance de líquidos positivo incrementa las tasas de mortalidad en presencia de lesión pulmonar aguda, sepsis grave y choque séptico⁶.

Una vez que se establece la sobrecarga de líquidos, la mortalidad no disminuye a pesar de la estrategia de intervención, sugiriendo que la prevención puede ser esencial para mejores resultados^{5,19}. Nuestro hospital no cuenta con PVC, herramienta indispensable para el aporte o restricción hídrica, y se suple con hoja de balances hídricos, gasto urinario y densidades urinarias. Es por esto que surge la siguiente interrogante ¿Cuál es el impacto del balance hídrico en la mortalidad de nuestros pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii*?

III. Justificación

Los sistemas de salud hacen esfuerzos constantes por ofrecer todo tipo de herramientas a los profesionales de salud y así brindar el mejor servicio a sus derechohabientes. La atención del paciente crítico no es la excepción, es de vital importancia contar con todas las herramientas posible para la mejor toma de decisiones. Sin embargo en la realidad no siempre es posible contar con todos los medios y el personal de salud debe contar con alternativas

El uso de líquidos intravenosos en el paciente crítico debe llevar una rigurosa observación clínica para poder predecir efectos fatales para el paciente. La medición de presión venosa central es de gran utilidad para este caso en particular de pacientes. En caso de contar con cuantificación de presión venosa central, el balance hídrico puede ser una buena alternativa.

En nuestro hospital, sólo en el año 2018, ingresaron 59 pacientes con sospecha de infección por *Rickettsia rickettsii*, 5 de ellos terminaron en un desenlace fatal, por lo que consideramos pertinente la toma de medidas para reducir la mortalidad y secuelas en estos pacientes, asociadas a una administración de líquidos excesiva. A nuestro conocimiento no ningún trabajo científico que demuestre el impacto de un balance hídrico positivo en pacientes con sepsis por *Rickettsia rickettsii*.

Consideramos que los resultados con evidencia científica que puede arrojar este trabajo nos ayudarán acercarán a una mejor toma de decisiones ante esta población vulnerable y así actuar de manera más eficaz cuando un paciente pediátrico con sepsis por *Rickettsia rickettsii* presente un balance hídrico positivo. Logrado esto a través de la revisión de expedientes y aplicación del método científico.

IV. Objetivos

Objetivo general:

Estimar la asociación entre balance hídrico positivo y mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018

Objetivos específicos:

- Calcular el balance hídrico en pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia Spp* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018
- Estimar la asociación entre edad y mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia Spp* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018
- Estimar la asociación entre retraso en el inicio de los antibióticos y mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia Spp* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018

V. Hipótesis

Hipótesis de investigación:

1. El balance hídrico positivo se asocia con mayor mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018
2. La edad se asocia con mayor mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018.
3. El retraso en el inicio de los antibióticos se asocia con mayor mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018

Hipótesis nulas:

1. El balance hídrico positivo se asocia con menor mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018
2. La edad no se asocia con mayor mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018
3. El retraso en el inicio de los antibióticos no se asocia con mayor mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsia rickettsii* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2018

VI. Material y métodos

Diseño

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal de serie de casos.

Universo

Pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora con diagnóstico de sepsis por *Rickettsia rickettsii* confirmada por PCR.

Muestra

Pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora con diagnóstico de sepsis por *Rickettsia rickettsii* confirmada por PCR en el año 2018.

Tipo de muestreo:

No probabilístico por casos consecutivos.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión
 - Pacientes con diagnóstico confirmado por PCR de *Rickettsia rickettsii*.
 - Sexo indistinto.
 - Edad: 10 meses a 18 años.
- Criterios de exclusión
 - Enfermedad renal congénita
 - Enfermedad cardíaca congénita
 - Enfermedad pulmonar congénita
 - Infecciones graves además de sepsis por *Rickettsia rickettsii*
 - Pacientes con expediente clínico incompleto o no disponible
 - Pacientes que hayan sido trasladados a otra unidad médica

Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	MEDICIÓN
Mortalidad	Paciente fallecido	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Balance hídrico	Cálculo del volumen de líquidos que ingresan y egresan del paciente durante su estancia hospitalaria. Se calculará según lo reportado como ingresos y egresos en hojas de enfermería: >0ml = positivo y <0ml = negativo	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Edad	Edad registrada en expediente clínico	Cuantitativa, discreta	En años
Sexo	Condición biológica registrada en el expediente, que define como masculino o femenino al paciente	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Fiebre	Dato clínico descrito en la Nota de Ingreso y documentado en hojas de enfermería >37.5 grados centígrados	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Cefalea	Dato clínico descrito en la Nota de Ingreso.	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Mialgias	Dato clínico descrito en la Nota de Ingreso.	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Exantema petequial	Dato clínico descrito en la Nota de Ingreso.	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Edema de extremidades	Dato clínico descrito en la Nota de Ingreso.	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Vasculitis	Presencia de exantema pupúrico	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Choque séptico	Inestabilidad hemodinámica, necesidad de apoyo cardiovascular	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Dolor abdominal	Dato clínico descrito en la Nota de Ingreso.	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Intubación orotraqueal	Necesidad de Intubación orotraqueal y Ventilación mecánica asistida	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Falla multiorgánica	Afección de 2 o más sistemas	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Leucocitosis	Elevación de leucocitos totales >10x10 ³ /mcl al ingreso	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Anemia	Cifras <10g/dL de hemoglobina al ingreso	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Trombocitopenia	Cuenta plaquetaria <150,000	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Elevación de enzimas hepáticas	Niveles de TGO, TGP >35U/L al ingreso	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Hiponatremia	Sodio sérico <135mEq/L al ingreso	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Lactato	Nivel de lactato sérico >2.0mmol/L	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Tiempos de coagulación	TP >15s y TTP >40s al ingreso	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Azoados	Elevación de creatinina sérica >1mg/dL	Nominal, dicotómica	0: Positivo 1: Negativo
Retraso en el inicio de antibioticoterapia	Número de días desde el inicio del padecimiento actual hasta el inicio de la antibioticoterapia (Doxiciclina)	Cuantitativa, discreta	En número de días

Recolección de datos

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de criterios de selección de los expedientes de los pacientes proporcionados por el Departamento de Archivo Clínico de ésta Unidad.

Método de análisis

Los datos fueron vaciados en una base de datos al utilizar el programa Microsoft Excel para Mac 2016, Ver. 16.16.10, posteriormente se realizó análisis estadístico usando el paquete estadístico SPSS para Mac versión 21.

Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. Se evaluó distribución de los datos mediante Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se representaron en tablas con frecuencia y proporción. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se utilizó X^2 , sin embargo por la distribución de las variables en los cuadros de contingencia, se recurrió a utilizar la prueba exacta de Fisher, ya que algunas variables tenían una frecuencia menor al esperada por casilla.

VII. Consideraciones bioéticas

En el presente Proyecto, el procedimiento está de acuerdo con las Normas Éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989 y Códigos y Normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. El investigador principal se apego a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación se consideró un estudio sin riesgo, ya que sólo involucró revisión de expedientes clínicos y no hubo contacto con ellos o sus familiares. Este estudio no requirió consentimiento informado.

VIII. Recursos humanos

- Tutor: 1
 - Supervisar la correcta conducción del presente protocolo
- Asesor metodológico:1
 - Revisión del protocolo previo al inicio de su conducción, así como también responsable de realizar observaciones y durante la redacción del ante proyecto.
- Médico Residente de Tercer año de la Especialidad de Pediatría (Tesista): 1
 - Responsable de la redacción del anteproyecto del presente protocolo junto con la recolección de datos y análisis estadístico, así como la presentación de resultados.
- Médico Interno de Pregrado: 1
 - Auxiliar en recolección de datos

Éste proyecto se realizó con recursos propios del médico residente (Tesista) en las instalaciones del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

IX. Resultados

De un total de 36 pacientes reportados por el departamento de epidemiología que contaban con PCR positiva para *Rickettsia rickettsii* atendidos en nuestro hospital durante el año 2018, se excluyeron 17 debido a expedientes incompletos (n= 11) o por haber sido trasladados a otras unidades (n= 6). Nuestra muestra final fue de 19 pacientes, donde el 26.3% (n=5) falleció, de ellos el 100% presentó balance hídrico positivo; contrario a los pacientes vivos donde tan sólo 7.1% (n=1) presentó balance hídrico positivo. Las características clínicas se resumen en la **tabla 1**, comparando pacientes que fallecieron vs vivos.

Tabla 1. Características clínicas de una muestra de 19 pacientes pediátricos con diagnóstico para *Rickettsia Spp* en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

	Fallecidos (n=5)	Vivos (n=14)	p*
Masculino^ε	80% (n=4)	64.3% (n=9)	1.0
Cefalea^ε	40% (n=2)	35.5%(N=5)	1.0
Mialgias^ε	40% (n=2)	35.5%(N=5)	1.0
Exantema^ε	100%(N=5)	92.9%(N=13)	1.0
Vasculitis ^ε	100%(N=5)	35.7%(n=5)	0.033
Choque hipovolémico^ε	100%(n=5)	71.4%(n=10)	0.530
Dolor abdominal ^ε	80%(n=4)	7.1%(n=1)	0.006
Intubación Orotraqueal^ε	100%(n=5)	50%(n=7)	0.119
Falla orgánica ^ε	100%(n=5)	42.9%(n=6)	0.045
Leucocitosis^ε	60%(n=3)	28.6%(n=4)	0.305
Anemia^ε	20%(n=1)	50%(n=5)	0.338
Trombocitopenia^ε	100%(n=5)	71.4%(n=10)	0.530
Enzimas hepáticas elevadas^ε	100%(n=5)	100%(n=14)	γ
Hiponatremia^ε	80%(n=4)	64.3%(n=9)	1.0
Elevación de LDH ^ε	100%(n=5)	57.1%(n=8)	0.128
Tiempos de coagulación prolongados^ε	100%(n=5)	64.3%(n=9)	0.257
Elevación de azoados ^ε	80%(n=4)	21.4%(n=3)	0.038
Balance hídrico positivo ^ε	100%(n=5)	7.1%(n=1)	0.001

*Comparando paciente que fallecieron vs vivo, εMediante prueba exacta de Fisher

Cabe resaltar que en la tabla 1 se pueden observar variables, en donde se comprobó un diferencia estadísticamente significativa (p <0.05) entre pacientes que

fallecieron versus pacientes vivos, y es notable como tales variables presentan diferencias obvias entre uno y otro grupo. Dentro de estas variables encontramos: Vasculitis, dolor abdominal, falla multiorgánica, elevación de LDH, elevación de azoados y la variable ya comentada presencia de Balance hídrico positivo. Todos los pacientes presentaron fiebre. Ninguno de los pacientes presentó edema de extremidades.

Se construyó una tabla de contingencia (tabla 2) con un grado de libertad con el fin de utilizar X^2 y determinar si hay asociación entre mortalidad y balance hídrico, sin embargo, por características propias de la muestra, una casilla no cumple con el mínimo esperado por casilla y se recurre a la prueba exacta de Fisher, encontrando asociación estadísticamente significativa ($p < .001$) entre balance hídrico y mortalidad.

Tabla 2. Tabla de contingencia para evaluar asociación entre mortalidad y balance hídrico

Balance	Vivo		Total
	No	Sí	
Positivo	5	1	6
Negativo	0	13	13
Total	5	14	19

No fue posible estimar riesgo relativo mediante tablas de contingencia entre balance hídrico y mortalidad ya que ninguno de los pacientes que falleció presentó balance hídrico negativo y por lo tanto una casilla se representó con el valor de 0 y de acuerdo a la fórmula de riesgo relativo, no es posible dividir entre 0. No se encontró asociación significativa entre edad y mortalidad.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los días de retraso de inicio de antibioticoterapia en pacientes vivos vs fallecidos, se compararon medias (previa prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar de distribución, la cual fue normal) mediante prueba T para muestras independientes (5.78 ± 3.42 vs 5.0 ± 1.41 $p=0.630$ respectivamente), se resumen en el gráfico 1. Se agruparon los días de retraso

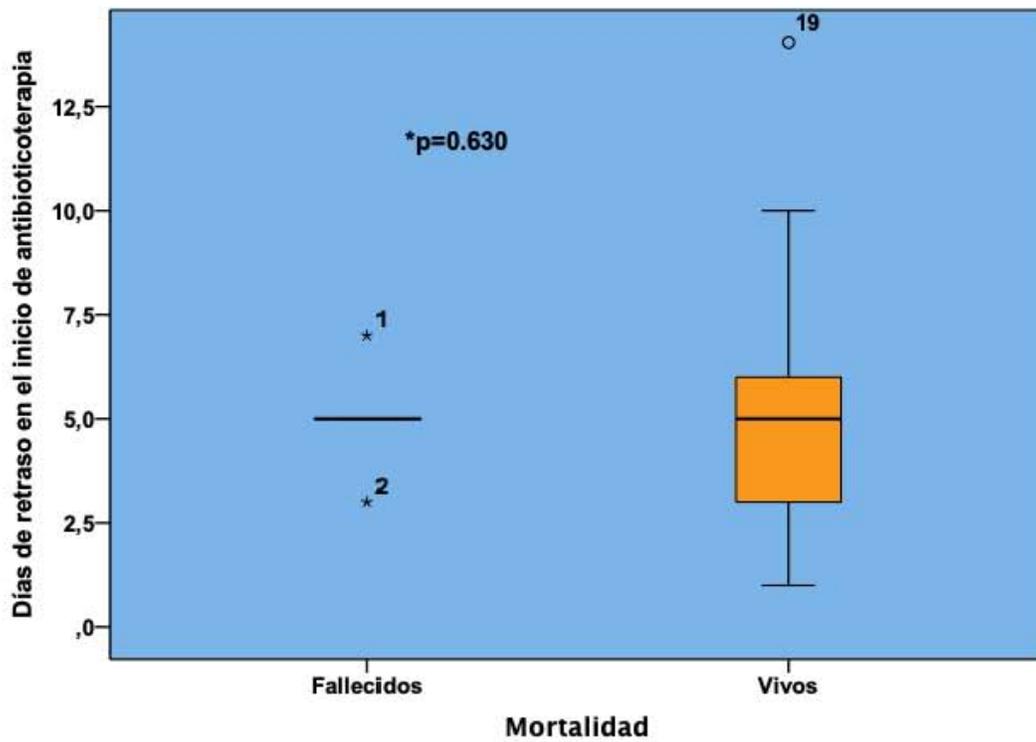
como “menor a 5 días” y “5 días o más”, no se encontró asociación significativa con mortalidad (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla de contingencia para evaluar asociación entre mortalidad y retraso en inicio de antibioticoterapia

Retraso	Vivo		Total
	No	Sí	
≥ 5 días	4	10	14
< 5 días	1	4	5
Total	5	14	19

La variable edad presentó distribución anormal (la se calculó mediante fórmula de Kolmogorov-Smirnov), por lo cual se utilizó una prueba no paramétrica para comparar medianas, para identificar si existía alguna diferencia estadística entre el grupo de pacientes vivos vs los que fallecieron. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de edad para pacientes que fallecieron (M_e : 11 años, $n=5$) vs pacientes vivos (M_e : 8 años, $n=14$) $p=0.305$ (mediante prueba de medianas para muestras independientes).

Gráfico 1. Comparación de medias de días de retraso en el inicio de antibioticoterapia según mortalidad de pacientes pediátricos con diagnóstico para Rickettsia Spp en el Hospital Infantil del Estado de Sonora



X. Discusión

Nuestros resultados comprueban nuestra hipótesis de que el balance hídrico positivo se asocia con mayor mortalidad y también concuerdan con los resultados de Sirvent y cols (2014) y Naveda y cols (2016). El cálculo de balance hídrico puede ser una buena herramienta para evaluar la evolución del paciente pediátrico con sepsis por *Rickettsia rickettsii* que recibe terapia con líquidos intravenosos. Además hemos detectamos manifestaciones clínicas que pueden orientar al personal de salud para detectar población vulnerable: presencia de vasculitis, dolor abdominal y elevación de LDH y/o azoados.

Sin embargo una de las debilidades de este estudio es su diseño ya que consideramos podría tener mayor relevancia tanto clínica como estadística la realización una cohorte prospectiva y así evaluar a los pacientes desde la exposición hasta el desenlace y de esta manera poder tener mayor posibilidad de evaluar más variables, una cualidad que los estudios retrospectivos carece. Otra observación importante es el tamaño de nuestra muestra, Naveda y cols (2016) analizaron una muestra de 102 pacientes.

Pero importante es también recalcar que a pesar de nuestra muestra pequeña, fue posible encontrar diferencias estadísticamente significativas en mortalidad. Consideramos que este estudio puede ser un parteaguas para otros estudios con distinto diseño, los resultados hoy observados servirán como evidencia científica para otros autores ya que el conocimiento sobre el uso de líquidos intravenosos para el manejo del paciente con sepsis por *Rickettsia rickettsii* dista de estar completo, futuras investigaciones se consideran necesarias.

XI. Conclusiones

El choque séptico es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes pediátricos, donde la reanimación hídrica juega un rol principal y ha demostrado disminuir la mortalidad.⁵ Sin embargo se debe evitar a toda costa la sobrecarga hídrica ya que puede entorpecer su estado ventilatorio, aumentar el riesgo falla renal y de edema cerebral.⁶ En nuestro hospital, una de las causas principales de choque séptico es la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*.

Una de las herramientas aceptadas para evaluar el tratamiento con líquidos intravenosos son los balances hídricos y hemos observado en nuestra muestra que un balance hídrico positivo se asocia ($p < .001$) con mayor mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis por *Rickettsias rickettsii*, independientemente de la edad ya que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre pacientes que fallecieron vs pacientes vivos.

Algunas manifestaciones clínicas no presentaron diferencias estadísticamente significativas (fiebre, cefalea, mialgias, exantema, edema en extremidades), otros parámetros clínicos tampoco (intubación orotraqueal, leucocitosis, anemia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y entre otros) incluso el retraso en días en el inicio de antibioticoterapia. Sin embargo hubo diferencias estadísticamente significativas, que en realidad fueron diferencias fácilmente perceptibles (vasculitis, dolor abdominal, falla orgánica y elevación de LDH o azoados)

XII. Cronograma

Fecha	Actividad	Producto
Abril 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Observación de los principales problemas. • Formulación de la pregunta • Extracción de ideas principales • Recopilación de fuentes bibliográficas 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de un problema • Tema de estudio • Banco de referencias • Conglomerado de ideas
Marzo 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de la literatura • Unificación de ideas principales 	<ul style="list-style-type: none"> • Ideas principales de la investigación • Marco Teórico
Diciembre 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mismo
Abril 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de protocolo 	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de protocolo
Mayo 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de protocolo • Muestreo. • Recolección de variables en hoja de datos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de protocolo • Banco de variables recolectadas en formato de datos.
Junio 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis estadístico de variables 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados
Julio 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Redacción final de resultados, conclusiones y discusión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tesis • Presentación de resultados y conclusiones

XIII. Referencias

1. Raghunathan K, Shaw AD, Bagshaw SM. Fluids are drugs. *Current Opinion in Critical Care* [Internet]. 2013;19(4):290-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d77>
2. Sirvent J-M, Ferri C, Baró A, Murcia C, Lorenzo C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2015;33(2):186-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016>
3. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2014;40(12):1795-815. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
4. Long E, Duke T. Fluid resuscitation therapy for paediatric sepsis. *Journal of Paediatrics and Child Health* [Internet]. 2016;52(2):141-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.13085>
5. Arriagada S. D, Donoso F. A, Cruces R. P, Díaz R. F. Shock séptico en unidad de cuidados intensivos. Enfoque actual en el tratamiento. *Revista Chilena de Pediatría* [Internet]. 2015;86(4):224-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.013>
6. Naveda OE, Naveda AF. Balance hídrico positivo y alta mortalidad en niños con sepsis grave y choque séptico. *Pediatría* [Internet]. 2016;49(3):71-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.06.001>
7. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(24):2564–75. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa062200>
8. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2016;116(3):339-49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aev349>
9. Lugo-Caballero, César, Dzul-Rosadof, Karla, Rodríguez-Moreno, Georgina, Tello-Martín, Raúl, López-Ávila, Karina, & Zavala-Castro, Jorge. Caso fulminante de rickettsiosis (*Rickettsiarickettsii*) en una lactante del sureste de México. *Archivos Argentinos de Pediatría* [Internet]. 2017;115(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e5>
10. Gómez Rivera Norberto, ÁlvarezHernández Gerardo, GarcíaZárateMaría Guadalupe, Fonseca Chon I, Villalobos García Luis, Cano Rangel MA. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: experiencia hospitalaria. *Revista Mexicana de Pediatría* [Internet]. 2013;80(6):227–31. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47160>

11. Álvarez-Hernández G, Candia-Plata M del C, Delgado-de la Mora J, Acuña-Meléndrez NH, Vargas-Ortega AP, Licon-Enríquez JD. Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en niños y adolescentes mexicanos: cuadro clínico y factores de mortalidad. *Salud Pública de México* [Internet]. 2016;385-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i3.7908>
12. Martínez-Medina MÁ, Rascón-Alcantar A. Complicaciones y causa de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR). *Gaceta Médica de México* [Internet]. 2016;152:789–95. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69170>
13. Álvarez Hernández, Gerardo, & Contreras Soto, José Jesús. Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsiarickettsii* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012. *Salud Pública de México*. 2013;55(2):151-152. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000200004&lng=es&tlng=es
14. Fleta Zaragoza. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Med Integr*. 2002;39: 18-24 <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-rickettsiosis-transmitidas-por-garrapatas-13025479>
15. Barba EJR. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *RevMex Patol Clin*. 2009;56(3):193-208. <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2009/pt093e.pdf>
16. Hidalgo M, Faccini-Martínez AA, Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Biomédica* [Internet]. 2012;33(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1466>
17. Álvarez-Hernández, Gerardo, Candia-Plata, Maria del Carmen, Bolado-Martínez, Enrique, Delgado-de la Mora, Jesús, Soto-Guzmán, Adriana, & López-Soto, Luis Fernando. Fiebre manchada por *Rickettsiarickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*. 2015;47(3):243-259. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072015000300002&lng=en&tlng=es.
18. Cecconi M, Hofer C, Teboul J-L, Pettila V, Wilkman E, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2015;41(9):1529-37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3850-x>
19. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, Quigley R, Modem V. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case–control study. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2015;41(8):1445-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3851-9>
20. Van Haren F, Zacharowski K. What's new in volume therapy in the intensive care unit? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [Internet]. 2014;28(3):275-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2014.06.004>

21. Polderman KH, Varon J. Do not drown the patient: appropriate fluid management in critical illness. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2015 mar;33(3):448-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.01.051>
22. Raman S, Peters MJ. Fluid management in the critically ill child. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2013;29(1):23-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2412-0>
23. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid Overload in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Treated With Early Goal-Directed Therapy Is Associated With Increased Acute Need for Fluid-Related Medical Interventions and Hospital Death. *Shock* [Internet]. 2015;43(1):68-73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000268>
24. Chen J, Li X, Bai Z, Fang F, Hua J, Li Y, et al. Association of Fluid Accumulation with Clinical Outcomes in Critically Ill Children with Severe Sepsis. Ricci Z, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2016;11(7):e0160093. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160093>
25. Quintero Vélez Juan Carlos, Hidalgo Marylin, Rodas González Juan David. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Universitas Scientiarum* [Internet]. 2012;17(1):82–99. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v17n1/v17n1a09.pdf>

Datos del Alumno	
Autor	Dra. África León Angulo
Teléfono	6622000073
Universidad	Universidad Autónoma de México
Facultad	Medicina
Número de cuenta	517213654
Datos del Director de tesis	Dr. Isaac Albeniz Gómez Jiménez
Datos de la tesis	
Título	Impacto del balance hídrico en la mortalidad en pacientes con sepsis por Rickettsias Spp atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora
Palabras clave	Rickettsia, balance hídrico, choque, líquidos
Número de páginas	23