

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



“Eficacia de Azitromicina más Doxiciclina Comparado con Doxiciclina más Placebo en Pacientes con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en el Hospital General de Mexicali”

TRABAJO TERMINAL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

Dra. Gisel Viviana Licón Martínez

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi hermana, mis amigos, mis maestros, pacientes y familiares que me han permitido formarme como médico internista.

DEDICATORIA

A mis padres y mi hermana, sin ustedes no estaría en donde estoy.

ABREVIATURAS

Acute Kidney Injury – AKI

Alanino amino transferasa – ALT

Aspartato amino transferasa – AST

Bicarbonato de sodio – HCO_3

Bilirrubina directa – BD

Bilirrubina total – BT

Células por microlitro de sangre - $10^3/\mu\text{L}$ Creatinina – Cr

Desviación estándar – DE

Dióxido de carbono – CO_2

Enzimoimmunoanálisis de adsorción – ELISA

Escala de coma de Glasgow – ECG

Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas – FMRR

Fosfatasa alcalina – FA

Frecuencia cardiaca – FC

Frecuencia respiratoria – FR

Gamma glutamil transferasa – GGT

Grados Celsius – $^{\circ}\text{C}$

Gramos sobre decilitro – g/dL

Inmunofluorescencia indirecta - IFI

Intervalo de confianza – IC

Latidos por minuto – lpm

Miligramos – mg

Miligramos sobre decilitro – mg/dL

Milímetros de mercurio – mmHg

Milimol sobre litro – mmol/L

National Early Warning Score 2 – NEWS2

Norma Oficial Mexicana – NOM

Oxígeno – O_2

Potencial de hidrógeno – pH

Presión parcial de dióxido de carbono – $p\text{CO}_2$

Presión parcial de oxígeno – $p\text{O}_2$

Reacción de Cadena de Polimerasa Tiempo Real – PCR-TR

Respiraciones por minuto – rpm

Saturación de oxígeno – SpO_2

Temperatura – T

Tensión arterial – TA

Tensión arterial diastólica – TAD

Tensión arterial sistólica – TAS

Unidades sobre litro – U/L

Vía oral – VO

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	I
DEDICATORIA	II
ABREVIATURAS	III
CONTENIDO	V
RESUMEN	VII
INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	3
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS NULA.....	11
HIPÓTESIS ALTERNA	11
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	13
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	13
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	16
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	16
<i>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</i>	16
VARIABLES	17

<i>VARIABLES DEPENDIENTES</i>	17
<i>VARIABLES INDEPENDIENTES</i>	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
ASPECTOS ÉTICOS	19
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	24
GRÁFICOS	25
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	31
ANEXO A. ACTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	31
ANEXO B . FORMATO DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .	32
ANEXO C. FORMATO DE LA HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	34

RESUMEN

La fiebre manchada de las montañas rocosas (FMMR) es una enfermedad que se le ha conocido como la gran imitadora por su amplio espectro de signos y síntomas. El agente causal es *Rickettsia rickettsii* una bacteria cocobacilar Gram negativa que pertenece a la familia *Rickettsiaceae*. El periodo de incubación va de 2 a 14 días con una media de 4 días. El cuadro clínico es muy inespecífico con ataque al estado general, mialgias, artralgias, fiebre, cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal. Actualmente la determinación de anticuerpos IgM e IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en una muestra serológica es la prueba más ampliamente utilizada y es el estándar de oro. La mortalidad sin tratamiento es del 30% y con tratamiento se reduce a un 15%. La letalidad en México según reportes regionales oscila entre 6% y 8%. El régimen de tratamiento con doxiciclina es 100 mg dos veces al día en adultos. El tratamiento debe durar 5 a 7 días o hasta que el paciente se encuentre afebril por 2 a 3 días.

El objetivo principal de esta investigación es conocer la efectividad del uso combinado de azitromicina más doxiciclina comparado con el uso de doxiciclina más placebo en pacientes con FMMR hospitalizados en el Hospital General de Mexicali.

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado, de intención al tratamiento que se lleva a cabo en el Hospital General de Mexicali durante el periodo del 10 de Mayo 2022 al 30 de Octubre 2024, donde se incluyeron a 20 pacientes que reunieron los criterios de selección, a los cuales se les asignó previa aleatorización a los tratamientos A o B y se evaluó la reducción en el porcentaje de la frecuencia de mortalidad, ventilación mecánica, lesión renal aguda, uso de aminas, amputación de extremidades.

Palabras clave: Fiebre manchada de las montañas rocosas, doxiciclina, azitromicina, mortalidad

INTRODUCCIÓN

La fiebre manchada de las montañas rocosas (FMMR) es una enfermedad que se le ha conocido como la gran imitadora por su amplio espectro de signos y síntomas.¹ El agente causal es *Rickettsia rickettsii* una bacteria cocobacilar Gram negativa que pertenece a la familia *Rickettsiaceae*.² Induce vasculitis y trombosis de los sitios con abundante circulación arterial como cerebro, piel, sistema gastrointestinal, corazón, pulmones, riñones y músculo esquelético.^{3,4}

En México su magnitud e impacto pueden estar subestimados por el desconocimiento clínico del padecimiento y el consecuente subregistro.⁵ El periodo de incubación va de 2 a 14 días con una media de 4 días.⁶ El cuadro clínico es muy inespecífico con ataque al estado general, mialgias, artralgias, fiebre, cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal.⁶ En casos severos pueden involucrarse otros órganos.⁷

Actualmente la determinación de anticuerpos IgM e IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en una muestra serológica es la prueba más ampliamente utilizada y es el estándar de oro.⁵

La mayoría de los síntomas se explican por dicha fisiopatología, que acaba en infiltración de pequeños vasos e inflamación.⁸ El régimen de tratamiento con doxiciclina es 100 mg dos veces al día en adultos.⁹ El tratamiento debe durar 5 a 7 días o hasta que el paciente se encuentre afebril por 2 a 3 días.⁹

El objetivo principal de esta investigación es conocer la eficacia del uso combinado de azitromicina más doxiciclina comparado con el uso de doxiciclina más placebo en pacientes con FMMR hospitalizados en el Hospital General de Mexicali.

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado, de intención al tratamiento que se llevó a cabo en un hospital de segundo nivel durante el periodo del 10 de Mayo del 2022 al 31 de Octubre del 2024 donde se incluyeron a pacientes

que reunieron los criterios de selección, a los cuales se les asignó previa aleatorización a los tratamientos A o B (recibir azitromicina 500 mg vía oral cada 24 horas o placebo durante tres días) y se evaluó la reducción en la frecuencia de mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, desarrollo de lesión renal aguda, uso de aminas, amputación de extremidades, días con fiebre.

Se realizó análisis descriptivo a través de promedios y frecuencias para las variables cualitativas y con desviación estándar aquellas cuantitativas. Se valoró la normalidad con Shapiro Wilk. Los análisis de inferencia a través de Chi² y Mann Whitney. Se consideró un valor significativo cuando p fue <0.05. Se utilizó el paquete estadístico EpiInfo 7.2.6.0.

Esta investigación pretende reducir la mortalidad de la FMMR al utilizar un nuevo esquema de tratamiento. Se respeta el derecho de la persona de salvaguardar su integridad y se adoptaron las precauciones necesarias para que los beneficios de la investigación sean mayores a los riesgos que pudieran presentar, en concordancia con la Declaración de Helsinki.

Previa autorización del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali y cumpliendo lo establecido en la normativa institucional en relación a la investigación en salud y seres humanos, se solicitará mediante Carta de Consentimiento Informado la autorización de los pacientes seleccionados para ser incluidos en el estudio.

MARCO TEÓRICO

La fiebre manchada de las montañas rocosas (FMMR) es una enfermedad que se le ha conocido como la gran imitadora por su amplio espectro de signos y síntomas.¹

Fue descrita por primera vez en 1873 en Montana, Estados Unidos de América y se identificó el vector y bacteria hasta el siglo 20 por Chowning, Wilson y Ricketts.²

El agente causal es *Rickettsia rickettsii* una bacteria cocobacilar Gram negativa que pertenece a la familia *Rickettsiaceae*, la cual a su vez se divide en dos géneros: *Rickettsia* que contiene los microorganismos responsables de las fiebres manchadas y el grupo *Orientia*.² Es un microorganismo intracelular obligado, contiene ADN y ARN, su principal sitio es las células endoteliales de capilares, arteriolas y vénulas del huésped para obtener glucosa y así poder sintetizar lípidos y nucleótidos.^{2,3} Induce vasculitis y trombosis de los sitios con abundante circulación arterial como cerebro, piel, sistema gastrointestinal, corazón, pulmón, riñón y músculo esquelético.^{3,4}

Los vectores responsables de su transmisión son *Dermacentor variabilis* en Estados Unidos de América (garrapata de madera), *Rhipicephalus sanguineus* en el brote de Arizona entre 2002 y 2004 (garrapata de perro) y *Dermacentor andersoni* en el río Mississippi (garrapata de perro).^{1,2}

La incidencia es mayor en personas blancas y se presenta más en varones que en mujeres.² El principal factor de riesgo es realizar actividades en el exterior en los meses de primavera a verano.²

Los casos de FMMR han sido identificados en diversos países de América.⁵ En Estados Unidos de América se ha cuadruplicado de 2 a 8 casos por millón de personas.⁵ Se han hecho reportes aislados de casos en Colombia, Panamá y Brasil.⁵ En México su magnitud e impacto pueden estar subestimados por el desconocimiento clínico del padecimiento y el consecuente subregistro.⁵

En diversas regiones del país se han reportado tasas anuales de incidencia que oscilan entre los 4.0 y 12.6 por cien mil habitantes asociadas además a una letalidad entre 7% y 13.7% en estados como Sonora, Coahuila, Yucatán y brotes epidémicos en Baja California.⁵

La notificación de caso, brote o defunción o su equivalente de FMMR (CIE-10 A77.0) debe hacerse en las primeras 24 horas de identificado, con base a la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA-1994, para la vigilancia epidemiológica, y de acuerdo a los procedimientos señalados en la Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector.⁵

Desde el 2019 se ha visto una notable reducción en el número de casos reportados de datos no publicados de pacientes registrados en el Hospital General de Mexicali como se muestra en la tabla 1.

A partir del 2020 cuando se declara la pandemia mundial por el SARS-CoV-2 se han presentado incluso casos concomitantes de FMMR y COVID-19 como un caso que se reportó durante el 2021 en el Hospital General de Mexicali.⁶

El periodo de incubación va de 2 a 14 días con una media de 4 días.⁶ El cuadro clínico incluye fiebre, cefalea, mialgias, náusea, vómito, dolor abdominal, exantema que no respeta palmas ni plantas y puede iniciar típicamente en las muñecas y distribuirse hacia el tronco.⁷ En casos severos pueden involucrarse otros órganos como pulmón y manifestarse como disnea, tos o falla respiratoria que amerite ventilación mecánica, a nivel renal con azoemia que induce a necrosis tubular aguda que puede llevar a la necesidad de terapia de reemplazo renal, a nivel de sistema nervioso central se manifiesta como delirio, estupor, coma o convulsiones y a nivel vascular puede llevar incluso a gangrena de extremidades hasta la amputación.⁷

Los hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis, trombocitopenia, anemia, hiponatremia, transaminasemia, hiperbilirrubinemia, azoemia, elevación de creatinina quinasa, alteración de los tiempos de coagulación.⁸ Si se realiza punción lumbar el líquido tendrá pleocitosis a expensas de linfocitos y monocitos, hiperproteinorraquia y niveles de glucosa normales.⁸

Una vez que la bacteria llega al huésped, se aloja en las células endoteliales de los vasos sanguíneos.⁸ A nivel local provoca proliferación mononuclear e infiltración con fuga de eritrocitos y trombosis en tejidos aledaños.⁸ La mayoría de los síntomas se explican por dicha fisiopatología que acaba en infiltración de pequeños vasos e inflamación.⁸

La mortalidad sin tratamiento es del 30% y con tratamiento se reduce a un 15%.⁸ La letalidad en México según reportes regionales oscila entre 6% y 8%.⁵ La alta tasa de mortalidad de hasta un 30% en pacientes hospitalizados se asocia a que se encuentran más graves que aquellos que reciben tratamiento ambulatorio.^{9,10} La necrosis en miembros inferiores se ha descrito recientemente como un factor asociado a mortalidad.¹⁰ Factores de riesgo asociados a mayor mortalidad son edad mayor a 20 años, lesión renal aguda, trombocitopenia.¹⁰

El diagnóstico se deberá basar en el examen físico y la epidemiología del sitio donde se encuentre el paciente.¹¹ Se apoya de los hallazgos de laboratorio y además de la inmunohistoquímica, biopsias de piel o reacción de cadena de polimerasa (PCR).¹¹ La biopsia de piel con inmunohistoquímica tiene una sensibilidad del 70% y especificidad del 100%.¹¹ El uso del PCR en sangre es limitado y tiene menor sensibilidad.¹¹ La prueba de elección es la detección de anticuerpos a través de inmunofluorescencia con un resultado mayor 1:64, aglutinación en látex mayor a 1:28 o ELISA positivo.⁶ A medida que la enfermedad progresa, la sensibilidad de los anticuerpos se hace mayor a partir del día número 7 de iniciado el cuadro clínico.¹² Actualmente la determinación de anticuerpos IgM e IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en una muestra serológica es la prueba más ampliamente utilizada y

es el estándar de oro.⁵ La sensibilidad de dicha prueba es baja los primeros 7 a 10 días de iniciados los síntomas pero se incrementa hasta un 94% cuando la muestra se toma en el periodo de convalecencia entre los días 14 a 21.⁵ El resultado de la prueba de IFI puede resultar negativo si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico específico en sus primeros días de evolución.⁵ Una prueba negativa por IFI no descarta el diagnóstico.⁵ La prueba de Weil-Félix ha caído en desuso en el ámbito internacional por su baja sensibilidad y especificidad, aunque aún aparece en la NOM-032-SSA-2002.⁵ En ausencia de IFI, puede emplearse una titulación de *Proteus* OX-19 >1:160 que permite clasificar el caso como probable cuando exista un cuadro compatible clínicamente.⁵ Otros procedimientos útiles para identificar *Rickettsia sp* son la biopsia de piel y frotis de sangre teñido con Giemsa, Pinkerton o Giménez usando el microscopio de luz.⁵

Debido a que los desenlaces son fatales cuando el diagnóstico se da de manera tardía, el inicio del esquema de tratamiento jamás debe retrasarse.¹¹ Cualquier paciente con fiebre y exantema que ingresa al hospital deberá considerarse como candidato para esquema de tratamiento.¹¹ Las rickettsias son resistentes a las cefalosporinas, aminoglucósidos y penicilinas.⁵ Las sulfas no tienen ninguna utilidad y no deben ser empleadas ya que se asocia a mayor riesgo de muerte.⁵ Actualmente solo se cuenta con las tetraciclinas y cloranfenicol como único tratamiento aprobado para la FMMR.¹¹ El inicio del tratamiento con doxiciclina después del 5º día de enfermedad incrementa la mortalidad 4.3 veces. Se han descrito aumento en las complicaciones si se inicia el tratamiento después del 5º día de enfermedad como desaturación de oxígeno, insuficiencia renal aguda, falla cardíaca y encefalopatía. Por ello, se recomienda el inicio en los primeros 5 días.⁵ El régimen de tratamiento con doxiciclina es 100 mg dos veces al día en adultos (incluidas embarazadas) y 2.2 mg/kg peso en niños que pesan menos de 45 kilogramos.¹¹ Se puede administrar vía oral o intravenosa, siendo esta última reservada para aquellos casos de pacientes hospitalizados, inestables o con alteraciones neurológicas.¹¹ En pacientes críticamente enfermos, una respuesta terapéutica rápida es importante, por lo que en adultos se recomienda una dosis de carga de doxiciclina de 200 mg intravenoso o vía oral cada 12 horas por 72 horas.⁵ Esto porque la doxiciclina es un

antibiótico dependiente de concentración y sus niveles séricos eficaces son alcanzados hasta después de 4 a 5 vidas medias.⁵ Esto implica que una respuesta terapéutica efectiva puede no ser evidente en pocos días sin una carga inicial del medicamento.⁵ Después de las 72 horas de la doxiciclina debe ser reducida a las dosis recomendadas inicialmente.⁵ El tratamiento debe durar 5 a 7 días o hasta que el paciente se encuentre afebril por 2 a 3 días.¹¹

No se recomienda la administración profiláctica de tetraciclinas en aquellos pacientes asintomáticos en quienes se documenta mordedura por garrapatas, pues retrasa el diagnóstico el incrementa el riesgo de mortalidad y complicaciones de la enfermedad.⁵

Se han implementado otros esquemas de tratamiento para evitar los efectos adversos de las tetraciclinas o del cloranfenicol, por ejemplo los macrólidos para otras enfermedades rickettsiales.¹³ Se han realizado estudios donde se demuestra que los macrólidos tienen eficacia contra las *rickettsias* incluso en dosis menores que las de la doxiciclina.¹³

La reducción de la intensidad de la infección se mide por el número de *rickettsias* por célula y se ha visto que lo reduce hasta 8 veces más la azitromicina que la doxiciclina.¹³ Otros beneficios de la azitromicina es que tiene una mayor vida media de hasta 68 horas a diferencia de la doxiciclina que es de 18 a 22 horas.¹³ La azitromicina es segura en el embarazo ya que no daña al feto y es además considerado de la familia de antibióticos adecuados también para pacientes pediátricos.¹³

Nuevos beneficios se han encontrado en la familia de los macrólidos que no solo tienen que ver con su mecanismo de acción, sino que también se han descrito acciones inmunomoduladoras en las células inflamatorias como en los polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos.¹⁴

ANTECEDENTES

En 1952 Harrell realizó un estudio para determinar el tratamiento de la FMMR en la cual introduce el ácido paraaminobenzóico del cual observó una importante reducción de la mortalidad si se iniciaba al tercer día de iniciado el exantema. Se introdujeron otros fármacos en ese entonces como la aureomicina, cloranfenicol y terramicina. Todos ellos en fetos de cerdos de guinea infectados. Dichos antibióticos se consideraron rickettsiostáticos y no rickettsiocidas.¹⁵

Blanton en el 2019 introduce una nueva tetraciclina como esquema de manejo en aquellos países que no cuentan con doxiciclina intravenosa para pacientes críticamente enfermos o que no tienen viable la vía oral. Se trata de la tigeciclina que tiene un amplio espectro y que está indicada en otras enfermedades como la neumonía, infecciones intraabdominales e infecciones de piel y tejidos blandos. En este estudio se realizaron pruebas en cerdos de guinea y observaron que el sistema inmune es capaz de eliminar el patógeno similar que lo hace con la doxiciclina. Se esperó que en entre los días 8 y 10 de la enfermedad sucediera dicho evento. Sin embargo, la tigeciclina es un medicamento costoso y en ocasiones difícil de tener acceso.¹⁶

Lo más reciente que se encuentra actualmente es un estudio que se llevó a cabo in vitro por Quade en el 2021 en donde se buscó la sensibilidad de las rickettsias de la eravaciclina, omadaciclina y tigeciclina. Todas ellas mostrando buenas concentraciones mínimas inhibitorias para el tratamiento de la FMMR. La desventaja de todas ellas es el alto costo y poca accesibilidad a los fármacos.¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FMMR es una enfermedad con alta incidencia en nuestra comunidad afectando principalmente a la población de los adultos jóvenes con una incidencia de 28.50 casos por cada 100,000 habitantes.¹⁸ El esquema de tratamiento desde hace más de 30 años ha sido la doxiciclina, un antibiótico que se encuentra disponible fácilmente.

A pesar de contar con el tratamiento, los pacientes desarrollan enfermedad grave que amerita atención médica intrahospitalaria incluso en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, los desenlaces continúan siendo fatales.

En los últimos años se ha estudiado la azitromicina como una alternativa que se pueda agregar al esquema actual para reducir la mortalidad.¹³ Se ha descrito que la azitromicina además de ser bactericida, cuenta con propiedades inmunomoduladoras en el paciente con choque séptico, esto en estudios in vitro.¹⁴

Se han implementado algoritmos de abordaje y tratamiento en el Hospital General de Mexicali para fiebre manchada con la finalidad de optimizar recursos y sobre todo reducir la alta tasa de mortalidad.

Por ello, el motivo de la presente investigación es introducir un nuevo fármaco al esquema de tratamiento que en estudios experimentales ha mostrado tener eficacia contra especies de *Rickettsia*. Se presume que mejorará la sobrevida aunado al esquema ya conocido de la doxiciclina.

JUSTIFICACIÓN

En la zona noroeste del país, específicamente en Mexicali y el Norte de Sonora, se ha presentado un brote de FMMR con una incidencia de 300 casos estudiados de los cuales 91 han resultado ser positivos y de esos se han registrado 33 defunciones desde el 2017 al 2021 en el Hospital General de Mexicali (Tabla 1). En los últimos 50 años no ha existido cambio en la terapéutica antibiótica. A pesar del advenimiento de nuevos medicamentos con un perfil de seguridad mayor.

Esta investigación tiene como finalidad el incluir un nuevo esquema antibiótico debido a la alta mortalidad de esta enfermedad en nuestro medio a pesar de las estrategias aplicadas para la prevención, diagnóstico y tratamiento específico.

Los resultados que se obtengan serán de importancia para valorar el impacto que puede aportar la terapia combinada en la mortalidad ya que los pacientes que ingresan a hospitalización se encuentran en choque séptico o incluso falla orgánica múltiple lo cual requiere de mayor tiempo de estancia hospitalaria con medidas terapéuticas de cuidados intensivos con una elevada mortalidad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS NULA

La terapia combinada de doxiciclina y azitromicina no cambiará el curso clínico de la enfermedad, determinada por la necesidad de ventilación mecánica, lesión renal aguda, uso de aminas, fiebre prolongada, amputación de extremidades ni la mortalidad en los pacientes con FMMR comparado con el grupo que recibió doxiciclina y placebo.

HIPÓTESIS ALTERNA

El uso combinado de azitromicina y doxiciclina en pacientes con FMMR tendrán un diferente desenlace clínico comparado con aquellos que solo se trataron con doxiciclina y placebo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la efectividad del uso combinado de azitromicina más doxiciclina comparado con el uso de doxiciclina más placebo en pacientes con FMMR hospitalizados en el Hospital General de Mexicali.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer si existe una reducción en la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con azitromicina y doxiciclina comparado con doxiciclina y placebo en pacientes hospitalizados con FMMR.
2. Establecer si existe diferencia en el número de días de hospitalización en ambos grupos.
3. Establecer si existe diferencia en la necesidad de terapia de reemplazo renal en ambos grupos.
4. Determinar si existe diferencia en la necesidad de aminas en ambos grupos.

5. Establecer si existe diferencia en la necesidad de ventilación mecánica en ambos grupos.
6. Establecer si existe diferencia en la necesidad de amputaciones en extremidades en ambos grupos.
7. Determinar si existe diferencia en los días de fiebre en ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, con análisis de intención al tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

- **Lugar:** Hospital General de Mexicali
- **Periodo del estudio:** 10 de mayo del 2022 al 31 de octubre del 2024
- **Marco muestral:** Pacientes ingresados al Hospital General de Mexicali al servicio de medicina interna, urgencias adultos y unidad de cuidados intensivos mayores de 18 años con el diagnóstico de FMMR confirmado o sospechoso. Se les solicitó consentimiento informado a los pacientes o los familiares.
- **Datos a recolectar:** Edad, género, toxicomanías (alcohol, tabaco, drogas ilícitas), enfermedades comórbidas (diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedades reumatológicas, enfermedades autoinmunes), fecha de inicio del cuadro clínico (días de evolución).
- Se calculó la severidad del cuadro con la escala NEWS2¹⁹, signos vitales (TA, FC, FR, T, SatO₂), escala de coma de Glasgow, presencia de petequias al ingreso.
- Estudios de laboratorio al ingreso como hemoglobina, plaquetas, leucocitos, creatinina, urea, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, deshidrogenasa láctica, gamma glutamiltraspeptidasa, sodio, potasio, cloro, gasometría arterial (pH, pO₂ pCO₂, HCO₃, lactato).
- En caso de no contar con PCR-TR o ELISA para *R. rickettsi* se tomó muestra y se envió al Laboratorio Estatal de Salud Pública.
- Se valoró el realizar PCR para SARS-CoV-2 según la sospecha clínica.

- Se identificó en el transcurso de la evolución la presencia de infecciones asociadas con la atención a la salud y si requieren cambio de esquema antibiótico establecido o algún otro esquema antimicrobiano adicional.
- **Intervención:** Se aleatorizaron los pacientes a través del programa "Randomizer for Clinical Trail" para la asignación del tratamiento A o B. Uno de los tratamientos fue azitromicina 500 mg VO cada 24 horas por tres dosis más doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas por 7 días y el otro esquema fue doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas por 7 días más placebo 1 cápsula cada 24 horas por 3 dosis. El personal de enfermería, médicos y pacientes estaban cegados al grupo al que se asignaron los pacientes.
- Las cápsulas de placebo son a base de gelatina bovina tamaño 1 marca "Encapsuladoras México" con número de lote 21T81 y fecha de caducidad 05/2025 y se llenaron con polisacárido natural sanitizado (Zea Mays Corn Startch) marca Ingredion, el placebo 500 mg y de azitromicina 500 mg. Se prepararon con encapsuladora manual M1 marca "Encapsuladoras México" en cámara de alto flujo en la Facultad de Medicina de Mexicali, UABC. La azitromicina y el placebo se empaquetaron en bolsas etiquetadas como "A" y "B" de manera cegada.
- Se dio seguimiento a las 24 y 48 horas con la escala NEWS2 (Tabla 2). Se evaluó la tolerancia. En caso de algún evento adverso, se notificó al investigador principal para las acciones en torno al manejo del evento adverso y su reporte.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Universo y tamaño de la muestra: La tasa de mortalidad de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de FMMR en el Hospital General de Mexicali en los últimos 2 años fue de 30%, hospital que registra el mayor número de casos en la región.

Mediante muestreo estratificado, donde el estrato se define como la unidad hospitalaria participante, con distribución de muestra proporcional al estrato definido (HGM) se calcula el tamaño de muestra.

Determinación del tamaño de muestra:

Muestreo estratificado, con asignación proporcional al tamaño del estrato.

$$n = \frac{N \sum N_i p(1-p)}{N^2 (\delta/Z_{\alpha/2})^2 + \sum N_i p(1-p)}$$

Dónde:

N = total de casos de FMMR en la unidad médica en los dos últimos años = 43

N_i = casos de FMMR por estrato (N₁ = 36)

p = proporción de mortalidad con el tratamiento convencional = 0.3

δ = precisión del 5%

Z_{α/2} = nivel de confianza al 95% = 1.96

Sustituyendo la fórmula:

$$n = \frac{43[(36+7)(0.3)(0.7)]}{(43)^2 (0.05/1.96)^2 + [(36+7)(0.3)(0.7)]}$$

$$n = 38 \text{ pacientes} + 10\% \text{ extras} = 42 \text{ pacientes}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Cualquier género, mayores de 18 años, hospitalizados en el servicio de medicina interna, urgencias adultos o unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Mexicali con sospecha de FMMR que presente fiebre más dos o más de los siguientes: cefalea, mialgias, exantema, náuseas, hiperemia faríngea, vómito, dolor abdominal, alteraciones neurológicas. Más uno de los siguientes factores epidemiológicos: presencia de vectores de áreas de residencia o visitadas dos semanas previas de iniciado el cuadro, antecedente de visita o residencia en áreas con transmisión de FMMR en las últimas dos semanas, existencia de caso confirmados en la localidad de origen, antecedente de mordedura de vector o contacto con perros en las dos semanas previas de iniciado el cuadro, o con diagnóstico sospechoso o confirmado de FMMR mediante PCR-TR (identificación de *Rickettsia spp*) o por determinación de IgG-*Rickettsia rickettsii*, aceptar y firmar consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Sospecha clínica otra que no sea FMMR, antecedente de alergias a doxiciclina, azitromicina, almidón de frijol o gelatina bovina, no firmar el consentimiento informado, menores de 18 años, embarazo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Retiro del consentimiento informado por el paciente o los familiares.

VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Mortalidad, días de hospitalización, necesidad de terapia de reemplazo renal, uso de aminas, requerimiento de ventilación mecánica, necesidad de amputaciones en extremidades, días de fiebre.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Tratamiento A o B.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 3.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

DESCRIPTIVO

De los pacientes que se incluyeron en el grupo A 4 presentaban etilismo y 6 no, con los mismos datos para el grupo B. De tabaquismo del grupo A 1 fue positivo y 9 negativos, en el grupo B 2 positivos y 8 negativos. Respecto a las toxicomanías en el grupo A 3 pacientes eran usuarios y 7 no, en el grupo B 2 pacientes usuarios y 8 no usuario.

En las enfermedades crónico degenerativas del grupo A ningún paciente con diabetes y del grupo B 1 con diabetes y 9 sin diabetes, respecto a hipertensión en el grupo A 2 con y 8 sin, en el grupo B ningún paciente con hipertensión, un solo paciente del grupo A presentaba una enfermedad reumatológica y ninguno del grupo B, un solo paciente del grupo B presentaba dislipidemia y ninguno del grupo A, un solo paciente del grupo A presentaba una enfermedad autoinmune y ninguno del grupo B, se reportaron 2 pacientes obesos en el grupo A y 8 no obesos mientras que en el grupo B 3 con obesidad y 7 no obesos.

NORMALIDAD

Para determinar la normalidad de la distribución de la población se llevó a cabo la prueba de Shapiro Wilk encontrando los siguientes hallazgos: mortalidad p 0.0000000831 y W 0.4329, días de hospitalización p 0.0017 y W 0.8199, uso de aminas p 0.0000001857 y W 0.5803, uso de ventilación mecánica p 0.0000002888 y W 0.4953, días fiebre p 0.00000127 y W 0.5637. Todas las variables con distribuciones no normales.

INFERENCIA

Se realizaron análisis para determinar los valores de p obteniendo para la mortalidad p 0.53 y corregida p 1, uso de aminas p 1 y corregida p1, uso de ventilación mecánica p1 y corregida p1 todas ellas con prueba Chi². Para días de hospitalización y días de fiebre se llevó a cabo la prueba de Mann Whitney obteniendo p 0.11 y p 0.46 respectivamente.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto es un estudio donde participa un hospital de segundo nivel de la ciudad de Mexicali, Baja California, Hospital General de Mexicali. Corresponde a un ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado, donde se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de FMRR que reunieron los criterios de selección a quienes se les asignó a un tratamiento A o B: uno de ellos consiste en doxiciclina más placebo y el otro a azitromicina más doxiciclina.

Las variables de desenlace fueron el tiempo de recuperación, la duración de la fiebre, necesidad de aminas, necesidad de amputación en casos de gangrena seca, estancia hospitalaria y mortalidad.

Este proyecto se apegó a la Declaración de Helsinki, en la última reunión de la Asociación Médica Mundial en su 64ª Asamblea General, realizada en Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013, donde se mantiene observancia de los principios generales y en particular los principios 5 a 10 que implica el desarrollo de investigación en último término en seres humanos, conocimiento de las causas y mejorar intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, que está sujeta esta investigación a normas éticas y que como en toda investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información de las personas que participan en la investigación. También se observan los principios relacionados con riesgos, costos y beneficios, particularmente 17 y 18, donde señalamos que esta investigación tiene el objetivo de otorgar mayor beneficio ante una enfermedad con limitados recursos terapéuticos y en el cual se vigilarán estrechamente los potenciales riesgos de uso de fármacos atendiendo a los aspectos de farmacovigilancia.

Esta investigación además se apega al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, observando los apartados IV al VIII del artículo 14. Así mismo de acuerdo con el artículo 17, por tratarse de un ensayo con asignación a esquema terapéuticos, corresponde a una investigación con riesgo mayor al

mínimo. Para ello se mantienen los estándares de uso de los fármacos, control en la aleatorización y vigilancia de potenciales eventos adversos.

Se apega a la Pauta 1 emitida por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): Valor Social y Científico, y Respeto de los Derechos ya que cumple con los factores de calidad de la información que se producirá, pertinencia ante un problema de salud importante y con alta mortalidad en la región y la potencial contribución al tratamiento en pacientes con FMMR. Apego a la Pauta 5 ante la elección del mecanismo de control en este ensayo clínico.

Para la presente investigación se solicitó consentimiento informado a los participantes, observando el artículo 21 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación.

En relación al riesgo/beneficio: es mayor el beneficio, ya que se identificará un potencial mejor esquema de tratamiento en FMMR.

Los investigadores tenemos el compromiso de apegarnos al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación a su artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice; o bien ante posibles eventos adversos.

Se respetará la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, ya que en la información recabada, no se identificarán los datos personales de los participantes. La seguridad de la información estará a cargo del investigador responsable quien salvaguardará toda la información que se genere durante la investigación y mantendrá ubicado el lugar para el resguardo de la información documental en físico en archivero con llave y la información digital, se protege con la utilización de contraseñas, a las cuáles únicamente dicho investigador tendrá acceso.

Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés ante el manejo de los fármacos utilizados para el estudio.

El proyecto se registró en clinicaltrials.gov. con el número: NCT05398055.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes en el periodo comprendido del 10 de mayo del 2022 al 31 de octubre del 2024, que cumplieron los criterios de inclusión. Del total de pacientes, 10 corresponden al grupo A y 10 al grupo B. El género femenino predominó con 11 pacientes. La distribución de género por grupo fue el grupo A con 5 femeninos y 5 masculinos y en el grupo B con 6 femeninos y 4 masculinos. La media de edad del grupo A 35 años \pm 17.92 grupo B 30 años \pm 16.43. Al ingreso la media de días de evolución del grupo A fue de 5.6 \pm 3.56 y del grupo B 7 \pm 3.20. La media de la escala NEWS2 al ingreso en el grupo A fue 4.2 \pm 3.96 y en el B 4.11 \pm 3.82. El uso de antibiótico previo al ingreso en el grupo A fue de 4 pacientes y de 5 pacientes en el grupo B. El 40% de los pacientes del grupo A resultaron con PCR-TR positivo y 60% en el grupo B.

La mortalidad general es del 15%, ya que murieron 3 de los 20 pacientes. Del grupo A (10 pacientes), falleció 1 (10%) y del grupo B (10 pacientes) fallecieron 2 (20%) (RR 0.5; IC 95% 0.05 - 4.6;p 0.46).

La media en la estancia hospitalaria en el grupo A fue de 10.2 días \pm 5.75 y en el B de 6.9 días \pm 3.78 con una p 0.14.

Ningún paciente de ambos grupos ameritó terapia de reemplazo renal o amputación de extremidades.

El requerimiento de aminas fue de 3 (30%) en el grupo A y 3 (30%) en el grupo B mientras que 7 no necesitaron en el grupo A y 7 no necesitaron en el grupo B (RR 1.07; IC 95% 0.41 a 2.77, p 0.87).

La necesidad de ventilación mecánica en el grupo A fue de 2 (20%) pacientes y en el grupo B 2 (20%) pacientes, el resto de cada grupo (8 pacientes) no utilizaron ventilación mecánica (RR 1.02; IC 95% 0.64 a 1.64, p 0.90).

Los días de fiebre en el grupo A fue de 3.9 \pm 3.98 y el grupo B 2.5 \pm 1.35 con una p 0.3.

DISCUSIÓN

La FMMR continúa siendo una enfermedad endémica, sin embargo, en los últimos años su incidencia ha disminuido. El tratamiento no se ha modificado desde hace más de 30 años por lo que ha sido importante buscar nuevos esquemas terapéuticos. Si bien se han implementado diferentes terapias, los macrólidos muestran tener un efecto inmunomodulador que reduce la respuesta inflamatoria asociada a la invasión endotelial. Lo importante y a destacar es que atacando la inflamación, se reducen las complicaciones asociadas a la enfermedad tales como la necesidad de ventilación mecánica, aminas, terapia de reemplazo renal, amputaciones, días de fiebre y mortalidad.

Se presentan los resultados con disminución en la mortalidad en el grupo A en comparación con el grupo B. La necesidad de aminas presoras y ventilación mecánica no se modificó en ambos grupos. No se ameritó terapia de reemplazo renal o amputación en ningún paciente. Los días de fiebre y hospitalización fueron mayor en el grupo A, mismo que tuvo una menor mortalidad.

Es imperativo seguir realizando investigación en este tipo de enfermedades ya que las tasas de mortalidad continúan siendo altas además de ampliar el tamaño de muestra para determinar valores estadísticamente significativos o no y saber el impacto que esto podría tener.

Las limitaciones de este estudio han sido varias, tales como, el hecho de que no todos los pacientes cuentan con PCR o ELISA, el tamaño de muestra no alcanzado hasta el momento, la disminución de la incidencia de los casos de FMMR en los últimos años.

Como fortaleza, se lleva a cabo una línea de investigación para proponer nuevos esquemas de tratamiento para la FMMR con el afán de reducir la mortalidad.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado una disminución en la mortalidad en el grupo A en comparación con el grupo B, sin embargo, no hemos tenido resultados estadísticamente significativos. Por ello, es importante continuar con la investigación y determinar si es posible implementar un nuevo esquema de tratamiento para la FMMR así como establecer si hay impacto en los días de fiebre, necesidad de aminas, ventilación mecánica, amputación de extremidades, terapia de reemplazo renal.

GRÁFICOS

Año	Casos estudiados	Casos positivos	Defunciones
2016	145	40	12
2017	107	42	14
2018	85	18	9
2019	72	16	5
2020	16	3	2
2021	20	12	3

Parámetro	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO2 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO2 2 (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 al aire ambiente	93-94 con oxígeno	95-96 con oxígeno	≥97 con oxígeno
Aire ambiente u oxígeno suplementario		Oxígeno		Aire ambiente			
Presión arterial sistólica (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Frecuencia cardíaca (por minuto)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Estado de conciencia				Alerta			Alerta Confusión Voz Dolor Inconsciente
Temperatura (Centígrados)	≤35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥39.1	

Tabla 3. Operacionalización de las Variables			
Variable	Definición	Escala de Medición y Dimensión	Clasificación
Mortalidad	Término de la vida.	Si o no	Cualitativa nominal
Días de estancia hospitalaria	Días en los que el paciente se mantiene en hospitalización hasta el egreso o muerte	Días	Cuantitativa discreta
Clasificación AKI	I: Aumento de la CrS >0.3 mg/dL o aumento de 1.5 a 2 veces de la CrS respecto a la basal II: Aumento >2 a 3 veces de la CrS respecto a la basal III: Aumento >3 veces de la CrS respecto a la basal o aumento de la CrS >4 mg/dL con un incremento agudo de al menos 0.5 mg/dL o necesidad de terapia de reemplazo renal	I, II, III	Cualitativa ordinal
Creatinina	Producto final del metabolismo del tejido muscular que es excretada por la orina	mg/dL	Cuantitativa
Diuresis	Secreción de orina	Mililitros	Cuantitativa
Tensión arterial media	$(TAS - TAD)/3 + TAD$	TAM <60 mmHg (si o no)	Cualitativa nominal
Aminas presoras	Necesidad de aminas presoras para mantener una TAM >60 mmHg ya sea norepinefrina, vasopresina o dobutamina en caso de $SatVO_2 <70\%$	Si o no	Cualitativa nominal
O₂	Presión parcial de oxígeno en gasometría arterial	PaO ₂ <60 mmHg (si o no)	Cualitativa nominal
CO₂	Presión parcial de dióxido de carbono en gasometría arterial	PaCO ₂ >55 mmHg (si o no)	Cualitativa nominal
Escala de Coma de Glasgow (ECG)	Nivel de estado de conciencia	ECG <8 punto (si o no)	Cualitativa nominal
Ventilación mecánica	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir la función respiratoria de una persona	Si o no	Cualitativa nominal
Procedimiento para determinar la necesidad de amputación	US Doppler o angiotomografía para identificar las condiciones de flujo u oclusión	Oclusión (si o no)	Cualitativa nominal
Fiebre	Temperatura axilar >38° C	Temperatura axilar >38° C (si o no)	Cuantitativa

Tabla 4. Características Basales de los Pacientes		
Característica	Grupo A (N=10)	Grupo B (N=10)
Edad (años)	35.6 ±17.92	30.3 ±16.43
Sexo Femenino (%)	5 (50)	6 (66.6)
Días de evolución al ingreso (DE)	5.6 ±3.56	7 ±3.20
NEWS2 (DE)	4.2 ±3.96	4.11 ±3.82
Uso de antibiótico previo al ingreso	4 (40)	5 (55.5)
PCR-TR <i>R. rickettsii</i>	4 (40%) positivo	6 (60%) positivo
Toxicomanías asociadas (%)		
Alcohol	4 (40)	3 (30)
Tabaquismo	1 (10)	1 (11.1)
Drogas ilícitas	3 (30)	2 (22.2)
Comorbilidades asociadas (%)		
Diabetes	0 (0)	1 (10)
Hipertensión	2 (20)	0 (0)
Enfermedades reumáticas	1 (10)	0 (0)
Dislipidemia	0 (0)	1 (10)
Enfermedades autoinmunes	1 (10)	0 (0)
Obesidad	2 (20)	3 (30)
Signos vitales (DE)		
Frecuencia cardiaca (lpm)	103.6 ±24.74	106.2 ±20.68
Frecuencia respiratoria (rpm)	19 ±2.16	19.5 ±20.68
Temperatura (grados C°)	38 ±1.5	37.5 ±0.97
SpO₂ (%)	95.8 ±4.6	98.2 ±1.47
Escala de coma de Glasgow (puntos)	13.6 ±2.95	12.6 ±5.05
Laboratorio (DE)		
Hemoglobina (g/dL)	12.51 ±1.95	11.77 ±2.46
Plaquetas (10³/μL)	81.19 ±68.25	66.44 ±69.64
Leucocitos (10³/μL)	13.58 ±7.44	11.42 ±10.03
Creatinina (mg/dL)	1.77 ±1.76	1.83 ±1.53
Asparato amino transferasa (U/L)	201.3 ±160.99	230.83 ±162.81
Alanino amino transferasa (U/L)	134.9 ±125.11	108.08 ±73.51
Fosfatasa Alcalina (U/L)	156 ±97.29	143.41 ±72.89
Gamma glutamil transferasa (U/L)	147.1 ±84.21	105.16 ±64.38
Bilirrubina total (mg/dL)	2.18 ±1.59	1.45 ±1.10
Bilirrubina directa (mg/dL)	1.41 ±1.64	1.04 ±1.05
Deshidrogenasa láctica (U/L)	568 ±349.54	784.58 ±759.93
Lactato (mmol/L)	2.50 ±1.93	2.51 ±3.13
INR	1.27 ±0.34	1.3 ±0.27

Tabla 5. Resultados		
	Grupo A (N=10)	Grupo B (N=10)
Primario		
Número total de muertes	1	2
Razón de riesgo (IC 95%)	0.5(0.05-4.6)	
Valor p	0.46	
Secundarios		
Días hospitalización	10.2 ± 5.75	6.9 ± 3.78
Valor p	0.14	
Uso de aminas presoras	3 (30%)	3 (30%)
Razón de riesgo (IC 95%)	1.07(0.41-2.77)	
Valor p	0.87	
Uso de ventilación mecánica invasiva	2 (20%)	2 (20%)
Razón de riesgo (IC 95%)	1.02(0.64-1.64)	
Valor p	0.90	
Días con fiebre	3.9 ± 3.98	2.5 ± 1.35
Valor p	0.3	


BIBLIOGRAFÍA

1. Jaramillo H, Rodríguez M. Rickettsiosis. Presentación de dos casos, en medio de un brote en Mexicali, Baja California. *Med Int Mex* 2010;26(2):180-182
2. Minniear T, Buckingham S. Managing Rocky Mountain spotted fever. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2009;7(9):131-1,137
3. Fouts B. Rickettsial and Other Tick-Borne Infections. *Crit Care Nurs Clin N Am.* 2007;19 27- 38
4. Warner R, Marsh W. Rocky Mountain spotted fever. *JAVMA Vet Med* 2002;221(10):1,413-1,417
5. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en población pediátrica y adulta, en el primer y segundo nivel de atención. México: Secretaría de Salud: 21/Marzo/2013. Consultado en <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-595-13/ER.pdf>
6. Licón G, Jaramillo H. Lethal Triumvirate. A Case Report of COVID-19 and Rocky Mountain Spotted Fever in a Patient with Drug Dilated Cardiomyopathy. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies.* 2021;1(7) 159 – 162
7. Blanton L. The Rickettsioses: A Practical Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 March; 33(1): 213 – 229
8. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Rocky Mountain Spotted Fever in the Emergency Department: A Review of the Literature. *The Journal of Emergency Medicine* 2018: 2(43) 1 - 9
9. Álvarez G, Candia M, Delgado J, Acuña N, Vargas A, Licona J. Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas en Niños y Adolescentes Mexicanos: Cuadro clínico y Factores de Mortalidad. *Salud Pública de México* 2016;58(3) 385-392
10. Jaramillo-Ramírez HH, Hernández-Ríos JJ, Martínez-González FM, Gutiérrez-Bañales LA, García-Valenzuela ER, Beltrán-López JA, et al. Prognostic Factors in Patients with Rocky Mountain Spotted Fever. *Int J Med Students.* 2020 May-Aug;8(2):107-110.
11. Dantas. Rocky Spotted Mountain Fever. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:724–32

12. Jones T, Boulton M, Caine V, Lyon K, Fielding J, Fleming D. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis United States. A Practical Guide for Health Care and Public Health Professionals. Centers for Disease Control and Prevention. 2016(65); 2:1-44
13. Strickman D, Salata K, Hershey J, Dasch G, Kelly D, Kuschner R. In Vitro Effectiveness of Azithromycin against Doxycycline-Resistant and -Susceptible Strains of *Rickettsia tsutsugamushi*, Etiologic Agent of Scrub Typhus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Nov. 1995, p. 2406–2410 Vol. 39, No. 11
14. Xu G, Fujita J, Negayama K, Yuube K, Hojo S, Yamajil Y, Kawanishi K, Takahara J. Effect of Macrolide Antibiotics on Macrophage Functions *Microbiol. Immunol.*, 40(7), 473-479, 1996
15. Harrell G. Treatment of Rocky Mountain Spotted Fever with Antibiotics. 1952. 1027 – 1042
16. Blanton L, Wilson N, Quade B, Walker D. Susceptibility of *Rickettsia rickettsia* to Tigecycline in a Cell Culture Assay and Animal Model for Rocky Mountain Spotted Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 101(5), 2019, pp. 1091–1095
17. Quade B, Ramírez A, Blanton L. *In vitro* Susceptibility of *Rickettsia* Species to Eravacycline, Omadacycline and Tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e00665-21 <https://doi.org/10.1128/AAC.00665-21>
18. Maldonado A. Morbi-mortalidad de las Rickettsiosis en México 2002 – 2011 Perspectiva a nivel Nacional en un Estado Endémico (Sonora) y un Brote Comunitario (Mexicali). Tesis de Maestría en Salud Pública Área de Concentración Epidemiología. Instituto Nacional de Salud Pública. Consultado en <https://catalogoinsp.mx/files/tes/053002.pdf>
19. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Aune A, Lyster E, Nygard S, Tveit A. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in hospital mortality from Covid-19 a prospective cohort study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* (2020) 28:66, pp. 2 – 8

ANEXOS

ANEXO A. ACTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

	Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali	CEI-HGMXL-ISESALUD
Unidad Administrativa: Departamento de Enseñanza e inv.		Área Responsable: Comité de Enseñanza e Investigación

Asunto: Dictamen de Protocolo
de Investigación

Mexicali, Baja California, a 10 de mayo de 2022.

DRA. GISEL VIVIANA LICON MARTÍNEZ
MÉDICO RESIDENTE
PRESENTE.-

Por medio de la presente, nos complace informar que el protocolo "EFICACIA DE AZITROMICINA MÁS DOXICICLINA COMPARADO CON DOXICICLINA MÁS PLACEBO EN PACIENTES CON FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI DE ISESALUD Y HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 30 DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL", presentado ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali fue

APROBADO

Por lo cual se le asignó el siguiente número de Registro:

02-01-HGMXL/MI//HGZ30-IMSS/2022-05-09-066-20

ATENTAMENTE



DRA. MARLENE VANESSA SALCIDO
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Calle del Hospital S/N, Centro Cívico, Mexicali, B.C. 21000 Tel. 68-65-56-11-23

ANEXO B . FORMATO DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA MEDICINA INTERNA Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)
Nombre del estudio:	Eficacia de Azitromicina más Doxiciclina Comparado con Doxiciclina más Placebo en Pacientes con Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en el Hospital General de Mexicali
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Hospital General de Mexicali. 10 de Mayo del 2022 al 31 de Octubre del 2024
Número de registro institucional:	02-01-HGMXL/MI//HGZ30-IMSS/2022-05-09-066-20
Justificación y objetivo del estudio:	<p>En la zona noroeste del país, específicamente en Mexicali y el Norte de Sonora, se ha presentado un brote de FMMR con una incidencia de 300 casos estudiados de los cuales 91 han resultado ser positivos y de esos se han registrado 33 defunciones desde el 2017 al 2021 en el Hospital General de Mexicali (Tabla 1). En los últimos 50 años no ha existido cambio en la terapéutica antibiótica. A pesar del advenimiento de nuevos medicamentos con un perfil de seguridad mayor.</p> <p>Esta investigación tiene como finalidad el incluir un nuevo esquema antibiótico debido a la alta mortalidad de esta enfermedad en nuestro medio a pesar de las estrategias aplicadas para la prevención, diagnóstico y tratamiento específico.</p> <p>Los resultados que se obtengan serán de importancia para valorar el impacto que puede aportar la terapia combinada en la mortalidad ya que los pacientes que ingresan a hospitalización se encuentran en choque séptico o incluso falla orgánica múltiple lo cual requiere de mayor tiempo de estancia hospitalaria con medidas terapéuticas de cuidados intensivos con una elevada mortalidad.</p> <p>El objetivo principal es conocer la efectividad del uso combinado de azitromicina más doxiciclina comparado con el uso de doxiciclina más placebo en pacientes con FMMR hospitalizados en el Hospital General de Mexicali.</p>
Procedimientos:	<p>Se aleatorizarán los pacientes a través del programa "Randomizer for Clinical Trail" para la asignación del tratamiento A o B. Uno de los tratamientos será azitromicina 500 mg VO cada 24 horas por tres dosis más doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas y el otro esquema será doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas más placebo. El personal de enfermería, médicos y pacientes serán cegados al grupo al que serán asignados los pacientes. Las cápsulas de placebo son a base de gelatina bovina tamaño 1 marca "Encapsuladoras México" con número de lote 21T81 y fecha de caducidad 05/2025 y serán llenadas con polisacárido natural sanitizado (Zea Mays Corn Startch) marca Ingredion el placebo 500 mg y de azitromicina 500 mg. Se prepararán con capsuladora manual M1 marca "Encapsuladoras México" en cámara de alto flujo en la Facultad de Medicina de Mexicali, UABC. La azitromicina y el placebo serán empaquetados en bolsas etiquetadas como "A" y "B" de manera cegada. Se dará seguimiento a las 24 y 48 horas con la escala NEWS2. Si se identifica algún evento adverso se notificará al investigador principal para las acciones en torno al manejo del evento adverso.</p>
Posibles riesgos y molestias:	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Disminución de la mortalidad en un 50%.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
Declaración de consentimiento:	
Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto participar en el estudio.
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigadora o Investigador Responsable:	Dra. Gisel Viviana Licón Martínez	
Colaboradores:	Dra. Gisel Viviana Licón Martínez Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez Dr. Miguel Bernardo Romero Flores Dra. Carmen Gorety Soria Rodríguez	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a Hospital General de Mexicali. Calle del Hospital, S/N, Colonia Centro Cívico. C.P 21000. Mexicali, Baja California 686-556-11-23		
Nombre y firma del participante	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1	Testigo 2	
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma	

