



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**“FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE HONGOS Y SUSCEPTIBILIDAD  
ANTIFÚNGICA EN MUESTRAS DE SANGRE DE PACIENTES CON  
ENDOCARDITIS”**

***TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD MÉDICA  
EN PATOLOGÍA CLÍNICA***

**PRESENTA**

**DRA. PRISCILA MARGARITA RANGEL DELGADO**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. LUIS J. MÉNDEZ TOVAR**

**Médico Investigador adscrito al Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y  
Micología.**

**U.M.A.E. Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS.**

**Asesor Metodológico**

**Dra. María del Carmen Jiménez González**

**Médico adscrito al Laboratorio de Cardiología.**

**U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.**



Ciudad de México, Julio de 2017



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.

## **INDICE**

### **PARTE I**

<b>1.- RESUMEN.</b>	<b>8</b>
<b>2.- INTRODUCCIÓN.</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Descripción general.</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Antecedente histórico.</b>	<b>16</b>
<b>3.- EPIDEMIOLOGÍA.</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Panorama a nivel mundial.</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Panorama en México.</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Factores de riesgo para desarrollo de endocarditis.</b>	<b>19</b>
<b>4.- ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN.</b>	<b>20</b>

### **PARTE II**

<b>5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	<b>23</b>
<b>6.- HIPÓTESIS.</b>	<b>23</b>
<b>7.- OBJETIVOS.</b>	<b>23</b>
<b>7.1 Generales.</b>	<b>23</b>
<b>7.2 Particulares.</b>	<b>24</b>
<b>8.- MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>24</b>
<b>8.1 Tipo de estudio.</b>	<b>24</b>
<b>8.2 Universo de trabajo.</b>	<b>24</b>
<b>8.3 Procedimiento.</b>	<b>24</b>
<b>8.4 Conservación de microorganismos.</b>	<b>26</b>
<b>8.5 Identificación de los agentes.</b>	<b>26</b>
<b>9.- VARIABLES.</b>	<b>28</b>
<b>10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</b>	<b>29</b>
<b>11.- ASPECTOS ÉTICOS.</b>	<b>30</b>

	<b>PARTE III</b>	
<b>12.- RESULTADOS.</b>		<b>31</b>
<b>13.- DISCUSIÓN.</b>		<b>42</b>
<b>14.- CONCLUSIONES.</b>		<b>45</b>
<b>15.- REFERENCIAS.</b>		<b>46</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>50</b>
<b>1.- CRONOGRAMA</b>		<b>50</b>
<b>2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO.</b>		<b>51</b>

## HOJA DE FIRMAS

---

**Dr. Efraín Arizmendi Uribe**

Director General

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

---

**Dr. Guillermo Saturno Chiu**

Director médico

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

---

**Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez**

Director de Educación e Investigación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

---

**Dra. Karina Lupercio Mora**

Jefe de la división de educación en salud

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

---

**Dr. Luis J. Méndez Tovar**

Asesor de Tesis

Médico Adscrito al Laboratorio de investigación Médica en Dermatología y Micología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS.

---

**Dra. María del Carmen Jiménez González**

Médico adscrito al Laboratorio de Cardiología.

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

---

**Dra. Roxana Blanca Rivera Leños**

Profesor Titular del Curso de Postgrado de la Especialidad de Patología Clínica

U.M.A.E. Hospital de Cardiología, CMN SXXI, IMSS.

30/1/2017

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601 con número de registro 13 CI 09 015 184 ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 30/01/2017

**DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE HONGOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA, EN MUESTRAS DE SANGRE DE PACIENTES CON ENDOCARDITIS**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2017-3601-1
---------------

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

## AGRADECIMIENTOS

**A Dios.** Por permitirme llegar hasta este punto y cumplir mis objetivos.

**A mi hija Valentina.** Por ser el motor de cada paso y logro en mi camino, porque eres mi motivo para no darme por vencida ante las derrotas y seguir adelante. Te amo.

**A mi madre Dra Margarita Delgado.** Por su apoyo, sus consejos, la motivación constante y sobre todo su amor que siempre me han orientado a ser una persona de bien y alcanzar mis metas.

**A mi padre Dr. Francisco Rangel.** Por su enseñanza y ser mi guía en este camino tan hermoso, cansado y difícil de la medicina, gracias por tu ejemplo de fuerza, perseverancia y constancia que te caracterizan y sobre todo gracias por tu amor.

**A mi hermano Memo.** Gracias por apoyarme y por los momentos de distracción otorgados durante este difícil proceso de 3 años, gracias por escucharme y darme un abrazo cuando lo necesité.

**A mis familiares.** Laura, Chiquis, Mamaíta, Fafa, Cristina, Pato, Flor, Sandra, Adriana, por estar al pendiente y brindarme el apoyo y la energía cuando la necesité. ¡Gracias a ustedes!

**A mis amigos.** Joaquín, Martha, Brenda, Rosa, Esmeralda y Angela que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional en este difícil y aun incomprendido camino de la patología clínica. A mis compañeros R3 espero sigamos siendo amigos y nos mantengamos en contacto apoyándonos como siempre los hicimos. A mis compañeras que se quedan en este camino, no decaigan, mantengan esas ganas de estudiar que siempre las caracterizó y sepan que tienen una amiga en mí.

**A Gladys Galicia.** Mi “R” chiquita, amiga inseparable, confidente y romee, eres la hermana que no tuve, gracias por estar siempre conmigo, escucharme y apoyarme en mis buenas, no tan buenas, malas y muy malas decisiones. ¡Te quiero!

**A mi maestro Dr. Méndez Tovar.** Por contagiarme de esa pasión y entrega con la cual hace su trabajo, por su paciencia, guía y ayuda durante la realización de esta tesis. Gracias también por su amistad.

## **ABREVIATURAS.**

**EI:** Endocarditis infecciosa.

**HC:** Hemocultivo.

**INEGI:** Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

**ADSS:** Agar dextrosa Sabouraud simple.

**ADSA:** Agar dextrosa Sabouraud adicionado con antibióticos.

**HECMNSXXI:** Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**HCCMNSXXI:** Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**CMN:** Centro médico nacional.

**MSR:** Meticilino resistente.

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana.

**PCR:** Reacción en cadena polimerasa.

**ETT:** Ecocardiograma transtorácico.

**ETE:** Ecocardiograma transesofágico.

**Ac:** Anticuerpo.

**Ag:** Antígeno.

**UNAM:** Universidad Nacional Autónoma de México.

**MSP:** Muestra de sangre periférica.

**ICC:** Insuficiencia cardíaca congestiva.

**IAM:** Infarto agudo de miocardio.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**MÉTODO AUTOMATIZADO PARA HEMOCULTIVOS:** BAC ALERT 3D Signature.

## 1.- RESUMEN

**Antecedentes.** La endocarditis infecciosa (EI) es una patología donde la mayoría de las veces la etiología es bacteriana, sin embargo, en los últimos años la frecuencia de infección por agentes micóticos tanto de levaduras como de hongos filamentosos se ha incrementado. En la actualidad se desconoce la frecuencia del aislamiento fúngico, así como su susceptibilidad anti fúngica en las muestras de estos pacientes, lo que podría ser determinante para prescribir un tratamiento efectivo.

**Hipótesis.** La frecuencia de aislamiento de hongos y su susceptibilidad anti fúngica en muestras de sangre de pacientes con endocarditis es mayor a la que se presenta en países desarrollados.

**Objetivos.** Determinar la frecuencia de aislamiento de hongos en pacientes con sospecha diagnóstica o confirmación de EI, sus agentes y perfil de susceptibilidad de los aislados obtenidos.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio retroprospectivo, transversal, observacional y analítico donde se incluyeron muestras de pacientes con sospecha diagnóstica o confirmación de EI, entre los meses de agosto del 2016 a junio del 2017, las muestras se procesaron por el método de lisis centrifugación y se cultivaron en ADSS y ADSA. Los aislados obtenidos, se identificaron por estudios morfológicos, fisiológicos y técnicas moleculares.

**Resultados:** Se estudiaron 29 muestras de pacientes con EI donde los principales factores predisponentes fueron; catéteres para hemodiálisis, lesión cardíaca previa y marcapasos. Las comorbilidades asociadas fueron la lesión renal en tratamiento sustitutivo y la diabetes mellitus. Se obtuvieron 21 cultivos positivos, de los cuales 16 fueron bacterias y 7 hongos. Para la detección en los hongos se tuvo que complementar su diagnóstico por medio de técnicas moleculares. De los siete aislados, cinco son hongos filamentosos dematiáceos [*Cladosporium* (3), *Dyctosporium* y *Eutypella*] y dos son hongos filamentosos y hialinos (*H. capsulatum* y *Aporospora terrícola*).

**Discusión:** La mayoría de los afectados fueron del sexo masculino con una relación 1.6:1 y con un promedio de edad de 48.41 años coincidiendo con lo mencionado en la literatura. La EI afecta mayormente las válvulas nativas y/o la válvula mitral, en nuestro estudio, la válvula nativa se afectó en 17 casos y la mitral en 9 ocasiones por lo que no existe diferencia con lo citado en la literatura. Los factores de riesgo se pueden englobar en lesión cardíaca previa, uso de dispositivos considerados como cuerpo extraño, antibioticoterapia, consumo de alcohol y uso de drogas vía parenteral, en esta investigación, varios de los pacientes presentaban más de un factor de riesgo, por lo que aparentemente no hay diferencias con lo reportado en otras investigaciones, lo mismo ocurrió con las comorbilidades predominando la lesión renal en tratamiento sustitutivo y la diabetes mellitus. Los hongos predominan en menos del 2% como causantes de la EI, por lo que quizá el hallazgo más interesante de esta investigación fue que los hongos alcanzaron un porcentaje del 17.2% y que además fueron diferentes a lo reportado previamente en la literatura, ya que en la mayoría de las veces el agente fúngico involucrado es un hongo oportunista como *C. albicans* y en segundo lugar *Aspergillus*.

**Conclusiones:** La frecuencia de la etiología micótica en los casos de EI fue elevada reportando hasta 17.2%.

Los métodos automatizados de hemocultivos no son adecuados para el aislamiento de los hongos, ya que estos solo se obtuvieron por el método de lisis centrifugación. Es importante resaltar que los hongos recuperados fueron diferentes a los reportados en la literatura.

En nuestro estudio queda demostrada la importancia de realizar el diagnóstico de EI tanto con el método automatizado convencional como con la técnica de lisis centrifugación por la diferencia en la recuperación de aislamientos.

## 2.- INTRODUCCIÓN

### 2.1 Descripción general

La endocarditis infecciosa (EI) fue descrita por primera vez en 1885 por William Osler y asociada con una mortalidad del 100%<sup>1,2</sup>. Hoy en día, la EI es una enfermedad infrecuente, cuya incidencia anual en países industrializados es de aproximadamente 3 a 9 casos por 100,000 habitantes por año, con una relación hombre mujer de 3:1 con edad promedio entre los 47 a 69 años. Es extremadamente grave, con una mortalidad intrahospitalaria entre 18 y 30%, que asciende hasta el 46% cuando se adquiere en relación con la atención sanitaria, compleja en su diagnóstico y manejo, el cual a menudo requiere de un tratamiento combinado médico - quirúrgico, y asociado a complicaciones graves, por lo que los pacientes tienden a acumularse en hospitales de referencia que disponen de cirugía cardíaca<sup>3,4,5</sup>.

El término endocarditis se refiere a la inflamación del endocardio, cuya lesión más característica son las **vegetaciones** (figura 1), compuestas por plaquetas, fibrina y células inflamatorias, que constituyen el punto donde los microorganismos se adhieren para iniciar la infección, y que pueden localizarse en una o más válvulas cardíacas involucrando tejido adyacente como cuerdas tendinosas, endocardio, miocardio y pericardio. La cual se puede presentar sobre una afección endovascular remota o sobre cuerpos extraños intracardiacos (prótesis, cables de marcapasos, desfibriladores, etc.)<sup>4,6</sup>.

Los agentes causales en la mayoría de los casos son bacterias Gram positivas (*S. aureus*), seguidas de las Gram negativas, sin embargo, dentro de la etiología, también se encuentran cada vez con mayor frecuencia los hongos, y finalmente los virus<sup>7</sup>.

El primer caso de endocarditis micótica reportado en la literatura médica data del año de 1964<sup>8</sup>, de ese año a la fecha, la prevalencia de la EI micótica a nivel mundial se reporta de menos del 2% sin embargo se ha observado un incremento de hasta un 20% en los últimos años, sobre todo cuando la EI se presenta sobre válvulas protésicas o cuando la EI se instaura de manera temprana, es decir dentro de los 60 días que siguen

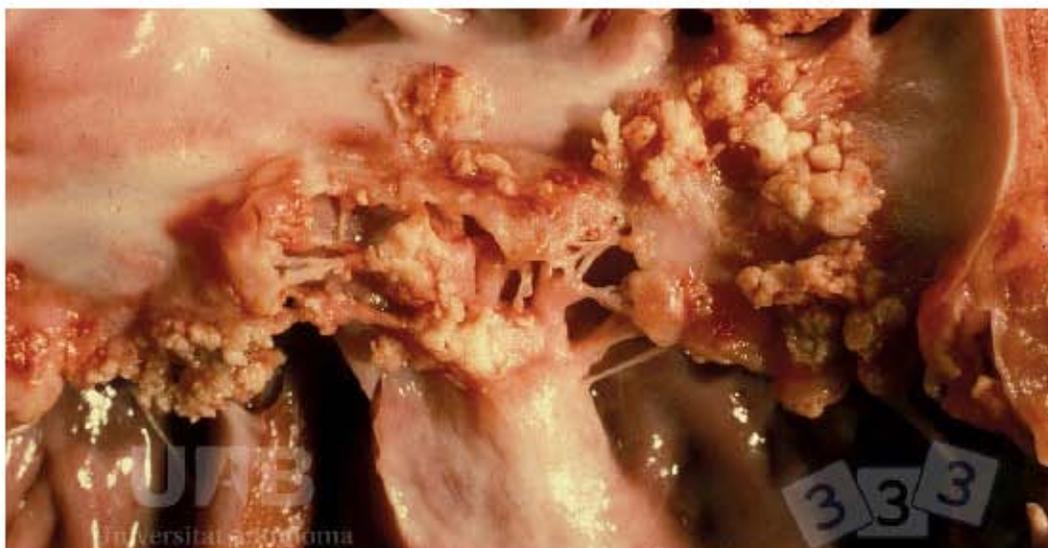
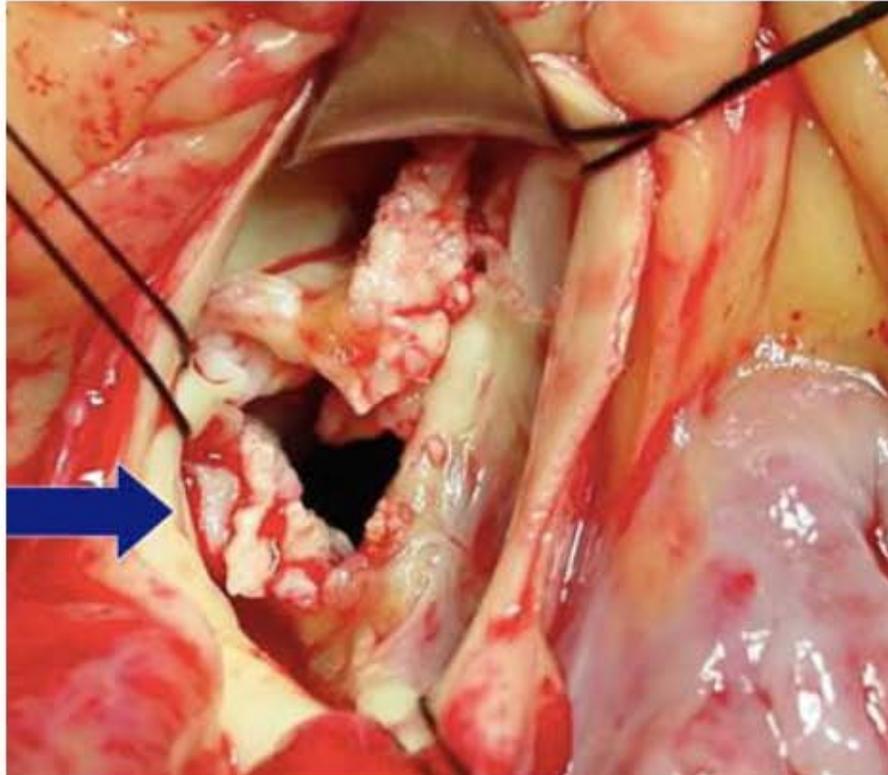
a la inserción de la válvula protésica,<sup>8,10</sup> es importante hacer notar que se trata de una infección oportunista y es también la forma más severa de EI y con el peor pronóstico, ya que reporta una mortalidad mayor del 50-60% indistintamente del tratamiento, asociado principalmente a los fenómenos embólicos<sup>9,10,11</sup>.

Los agentes etiológicos de la EI micótica, los cuales se muestran en la tabla 1, son en su mayoría oportunistas como *Candida albicans* principalmente y en segundo lugar hongos filamentosos de los cuales el representante es *Aspergillus* spp<sup>10,12</sup>.

Las manifestaciones clínicas son prácticamente las mismas que se presentan en la EI bacteriana, por lo que su diagnóstico es aun en nuestros días un gran desafío<sup>9,10</sup>.

Para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa en el año 2000 se recomendaron los criterios de Duke modificados (tabla 2 y tabla 3), que engloban los hallazgos clínicos, ecocardiográficos, biológicos, así como los resultados de los hemocultivos y serología que orientan al diagnóstico con una sensibilidad del 80% y especificidad de hasta el 99%, que consisten en dos grupos de criterios (mayores y menores), de acuerdo a los cuales el diagnóstico se establece cuando se cumplen dos criterios mayores o un criterio mayor y tres criterios menores o cinco criterios menores<sup>14-16</sup>.

**Figura 1. Vegetaciones en válvula mitral, en endocarditis infecciosa bacteriana**



**Tabla 1. Agentes etiológicos más comunes de la endocarditis infecciosa micótica**

ETIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS MICÓTICA				
<b><i>Cándida</i> spp</b>	<b>50-80%</b>	<b><i>Aspergillus</i> spp</b>	<b>19-20%</b>	<b>Otros &lt;1%</b>
<i>C. albicans</i>	30-50%	<i>A. fumigatus</i>	15%	<i>Histoplasma</i>
<i>C. parapsilosis</i>	20-30%	<i>A. terreus</i>	3.1%	<i>Blastomyces</i>
<i>C. glabrata</i>		<i>A. niger</i>	2.8%	<i>Coccidioides</i>
<i>C. tropicalis</i>		<i>A. flavus</i>	2.8%	<i>Cryptococcus</i>
				<i>C.genuculata</i>
				<i>Scedosporium</i>
				<i>Mucor</i>
				<i>Paecilomyces</i>
				<i>Trichosporon</i>
				<i>Pseudallescheria</i>

**Tabla 2. Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados**

<b>ENDOCARDITIS INFECCIOSA</b>	
<b>CRITERIOS PATOLÓGICOS</b>	Microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco o
	Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa.
<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	2 criterios mayores o
	1 criterio mayor y 3 criterios menores o
	5 criterios menores.
<b>ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE</b>	1 criterio mayor y 1 criterio menor o
	3 criterios menores
<b>ENDOCARDITIS INFECCIOSA DESCARTADA</b>	Diagnóstico alternativo firme o
	Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico $\leq$ 4 días o
	Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico $\leq$ 4 días o
	No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados

EI: endocarditis infecciosa.

**Tabla 3. Definiciones de los términos usados en los criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de endocarditis**

CRITERIOS MAYORES	
<b>Hemocultivos positivos para EI.</b>	<p><b>a.</b> Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 HC separados: <i>S. viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), grupo HACEK, <i>S. aureus</i> o <i>enterococos</i> en ausencia de un foco primario o</p> <p><b>b.</b> Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de HC persistentemente positivos: Al menos 2 HC positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo &gt; 12 h o</p> <p>En 3 o la mayoría de al menos 4 HC separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra) o</p> <p><b>c.</b> Un único HC positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de Ac IgG de fase I &gt; 1:800</p>
<b>Pruebas de imagen positivas para EI.</b>	<p><b>a.</b> Ecocardiograma positivo para EI: vegetaciones, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca, perforación valvular o aneurisma, dehiscencia parcial nueva o válvula protésica.</p> <p><b>b.</b> Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por 18F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.</p> <p><b>c.</b> Lesiones para valvulares definidas por TC cardiaca</p>
CRITERIOS MENORES	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Predisposiciones como enfermedad cardiaca o uso de drogas por vía parenteral.</li> <li>2. Fiebre, definida como temperatura &gt; 38 °C.</li> <li>3. Fenómenos vasculares: émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway.</li> <li>4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide.</li> <li>5. Evidencia microbiológica: HC positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI.</li> </ol>	

EI: endocarditis infecciosa; HC: Hemocultivo, FDG: fluorodesoxiglucosa; HACEK: Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae y K. denitrificans; Ig: inmunoglobulina; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada.

## 2.2 Antecedentes históricos

La primera descripción de las lesiones características de la endocarditis (vegetaciones) se atribuyen a Lázaro Riverius en el año de 1645. Más tarde Giovanni Lancisi en 1709, proporcionó una descripción más completa de estas lesiones patológicas en "*De Subitaneis Mortibus*" donde argumentó extensamente sobre la contribución de los cambios, tanto en el flujo sanguíneo como en la frecuencia cardíaca para la formación de las mismas. En el siglo XIX, las descripciones alcanzaron una mayor precisión, debido en gran parte al trabajo de Jean Baptiste Bouillaud, quien, en 1841, definió de manera precisa los términos endocardio y endocarditis. Virchow en 1846 describió vegetaciones en necropsias. Kirkes en 1852 habló sobre la embolia en pacientes con endocarditis. En 1868, Sir Samuel Wilks, habló sobre el origen de la infección; si esta se presenta en el propio corazón, o periféricamente. Rokitansky, postuló que los síntomas que acompañan a la enfermedad son causados por "partículas microscópicas" que se desprenden de las vegetaciones obstruyendo los vasos principales, como fue supuesto originalmente por Kirkes<sup>1,17</sup>. La etiología infecciosa de la endocarditis no fue apreciada hasta que Virchow, Winge y Heiberg, de manera independiente, demostraran la presencia de bacterias en las vegetaciones entre 1869 y 1872. Las aportaciones de estos autores han sido decisivas en la historia de la endocarditis infecciosa. Fueron ellos los que demostraron la naturaleza infecciosa de la enfermedad y su asociación con fenómenos embólicos a distancia, además de contemplar la hipótesis de la migración de los microorganismos desde las heridas hacia las válvulas cardíacas a través de la circulación sanguínea<sup>6</sup>. William Osler, es reconocido como quien realizó la revisión médica más precisa y completa de su tiempo sobre la endocarditis infecciosa en 1885, siendo capaz de mejorar la nomenclatura de la enfermedad, describiendo los llamados aneurismas nicóticos, y la facie maligna de la endocarditis<sup>1</sup>. En 1886, Osler publicó una descripción más completa sobre esta enfermedad y finalmente junto con Thomas Horder forjó una ruta conceptual más precisa que encontró su expresión final en su documento sobre la endocarditis en el año de 1909 que dio las bases para el estudio moderno de la endocarditis<sup>17</sup>.

Los intentos de curar la endocarditis infecciosa antes del advenimiento de la era antibiótica fueron un fracaso. El primer éxito en el tratamiento de la endocarditis está estrechamente vinculado a la historia de la penicilina. Después de fracasos iniciales, en el año de 1944 se estableció que la penicilina, podía curar la mayoría de los casos de endocarditis estreptocócica. Tras los antibióticos, el siguiente gran avance en el tratamiento de la endocarditis infecciosa fue la cirugía de recambio valvular, lo cual constituyó una esencial contribución a la mejora de la supervivencia en los pacientes. Fue Hufnagel en la década de los 50's quien implantó la primera válvula artificial para el tratamiento de la insuficiencia aórtica, comenzando así una nueva época para la Cardiología y el tratamiento de la endocarditis<sup>6, 18</sup>.

### 3.- EPIDEMIOLOGÍA

#### 3.1 Panorama a nivel mundial

La endocarditis infecciosa es una enfermedad de presentación poco frecuente, cuya incidencia anual es de 3 a 9 casos por cada 100,000 habitantes por año en los países industrializados. La edad de presentación más frecuente es de 70 a 80 años donde la incidencia asciende hasta 14.5 casos por cada 100,000 habitantes por año. Sin embargo, hoy en día se ha demostrado por diversos estudios y publicaciones que la incidencia es creciente<sup>5</sup>, con una relación hombre-mujer de 3:1, como puede apreciarse en la tabla 4.

En pacientes jóvenes la presencia de EI se relaciona al uso de drogas intravenosas y en niños se asocia a la presencia de cardiopatía congénita o cirugías cardiovasculares<sup>2,3,5</sup>.

**Tabla 4. Incidencia de endocarditis según diversos estudios poblacionales**

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO	INCIDENCIA POR 100,000 HABITANTES/AÑO	INCIDENCIA POR GRUPO POBLACIONAL
Goulet V, 1986	Francia	1,8	
Delahaye F, 1995	Francia	2,4	14,5 en hombres entre 70 y 88 años
Hoen B, 2002	Francia	3,1 (IC95% 2,8-3,5) <sup>a</sup>	25,2 (IC95% 19,6-30,8) hombres 80-84 años
Sy RW, 2010	Australia (NSW)	4,7 (IC95% 4,4-4,9) <sup>a</sup>	14,5 (IC95% 11,1-18,0) mujeres 80-84 años
De Sa DD, 2010	Olmsted County	7,9	9,1 en hombres, 6,7 en mujeres
Fedeli U, 2011	Italia	4,4	4,1 en 2000-2002; 4,9 en 2006-2008 (p = 0,003)

IC95%: intervalo de confianza al 95%; NSW: New South Wales.

<sup>a</sup>: Incidencia estandarizada por edad y género.

### 3.2 Panorama en México

A diferencia de otros países, en México, en las últimas 5 décadas el perfil de la EI no ha cambiado mucho. Aunque no existe un estudio epidemiológico nacional, la incidencia se calcula entre 1-6 casos por cada 100,000 pacientes por año (INEGI), presentándose más en hombres que en mujeres con una relación 3:1. La media de edad va de los 46 a 64 años<sup>5,18</sup>. La tasa de mortalidad anual en México por 100,000 habitantes es de 0.4, sin embargo, ésta ha disminuido en 6.1% desde 1990 hasta el 2013 con un promedio de 0.3% por año<sup>19</sup>.

Existen dos revisiones sobre el tema: la primera realizada en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS por el Dr. Díaz en 1979, donde se evaluó la supervivencia de pacientes con endocarditis de válvula nativa vs protésica. La investigación mostró, que los pacientes con EI de válvula nativa tienen una supervivencia mayor que el grupo de válvulas protésicas (88 versus 56%). Por su parte, el Dr. Pérez Gordillo y colaboradores reportaron una serie de 38 casos en el Hospital Juárez de México en 16 años, observando una mayor prevalencia en pacientes de 30 a 40 años (63.1%), lo cual contrasta con reportes de otros países. La relación hombre-mujer reportada fue de 1:1, con una mayor prevalencia en pacientes con válvula protésica.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) en un periodo de cinco años se presentaron nueve casos, con un promedio de edad de 33.9 años, encontrando como factores de riesgo la presencia de accesos vasculares crónicos (33%) y enfermedades inmunológicas previas (22%), siendo la válvula mitral la más afectada (77.8%)<sup>3,18</sup>.

### 3.3 Factores de riesgo para el desarrollo de endocarditis

El sexo, ya que es más frecuente en hombres que en mujeres con una proporción 3:1. La edad mundialmente se describen tres picos etarios de incidencia: uno entre los 20 a 25 años de edad (drogadictos, con afección de la válvula tricúspide), a los 45 años (endocarditis clásica por *Streptococcus viridans*) y finalmente después de 60 años (*Streptococcus bovis*, y asociado con lesión maligna de colon)<sup>3,20</sup>. En nuestro

país, la mayor incidencia se encuentra entre los 46 y 64 años de edad en quienes se les han realizado algún procedimiento invasivo<sup>18</sup>.

El riesgo se incrementa si el paciente ha presentado cuadros previos de endocarditis infecciosa, disfunción valvular, enfermedad reumática, válvulas protésicas, marcapaso, cirugía cardíaca, cardiopatías congénitas, antibioticoterapia, esteroides, alcoholismo, uso de drogas por vía parenteral, etc., entre las comorbilidades asociadas se mencionan: diabetes mellitus, lesión renal, cirrosis hepática, cáncer, VIH, EPOC, etc.

Es importante mencionar aquellos pacientes con alguno de los factores previamente mencionados y que se someten a manipulación dental ya que en ellos existe una alta probabilidad de adquirir estreptococos tras la manipulación oral<sup>2, 4, 5, 18</sup>.

#### 4.- ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Desde las primeras publicaciones de microorganismos implicados en la etiología de la endocarditis, las bacterias, tuvieron un papel predominante, tal como lo reportaron Virchow, Winge y Heiberg entre los años 1869 y 1872, quienes demostraron la presencia de bacterias en las vegetaciones<sup>6</sup>.

Actualmente la etiología de la endocarditis es debida en la gran mayoría de los casos a bacterias Gram positivas, seguidas de bacterias Gram negativas, y en un número mucho menor por hongos y virus<sup>4, 7, 18</sup>.

Actualmente la endocarditis se puede clasificar de diferentes maneras:

- a) Tipo de válvula que afecta: válvula **nativa** (75% de los casos) o válvula **protésica** (hasta un 25 %) <sup>3,6,15,18y21</sup>.
- b) Válvula afectada: en primer lugar, se encuentra la **mitral** (45%), seguida de la **aortica** (36%), **tricúspide** (6%) y finalmente la **pulmonar** (<1%) <sup>6,15,16,24-26</sup>.
- c) Grupo de edad; de 20 a 25 años, 40 años o mayores de 60 años <sup>14,23-25,27-29</sup>.
- d) Endocarditis con hemocultivos positivos o hemocultivos negativos <sup>3,4,22</sup>.

Como se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5. Formas de clasificación de la endocarditis**

TIPO DE VÁLVULA	NATIVA (75%)		PROTÉSICA (7-25%)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	60%	<i>Streptococcus viridans</i>	20 – 90%
<i>Streptococcus viridans</i>	25%	<i>Staphylococcus aureus</i>	45%	
<i>Enterococcus</i> <i>E. faecalis</i> y <i>E. faecium</i>	6%	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5%	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4%	<b>Candida sp.</b>	<b>5 – 10%</b>	
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4%			
<i>Hemphylus influenzae</i>	2%			
<i>Brucella abortus</i>	2%			
<i>Coxiella burnetii</i>	1%			
<b>Candida albicans</b>	<b>1%</b>			

SITIO DE INFECCIÓN	DERECHA (5 – 10%)		IZQUIERDA (90 – 95%)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	60 -90%	<i>Staphylococcus aureus</i>	80%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18%	
<i>Brucella abortus</i>	>3%	<i>Streptococcus viridans</i>	16%	
<i>Bartonella</i>		<i>Streptococcus bovis</i>	5%	
HACEK		<i>Enterococos</i>	10%	
<b>Candida albicans</b>	<b>&lt; 3%</b>	<i>Enterococcus faecalis</i> 90%		
		<i>E. faecalis, E. durans</i> 2.6%		
		<i>E. faecium</i> 1.3%		
		<i>Bacilos Gram negativos</i>	6%	
		<i>Grupo HACEK</i>	1%	
		<b>Hongos</b>	2%	

HEMOCULTIVOS NEGATIVOS (31%)	
<p><b>Aspergillus</b></p> <p><i>Brucella</i></p> <p><i>Coxiella</i></p> <p><i>Bartonella</i></p> <p><i>Legionella</i></p> <p>HACECK</p>	

GRUPO DE EDAD	20-25 AÑOS DROGAS INTRAVENOSAS (60%)		MAYORES DE 65 AÑOS	
	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Streptococcus viridans</i></p> <p><i>Bacilos Gram negativos</i></p> <p><i>Pseudomona aeruginosa</i></p>	<p>50%</p> <p>15%</p> <p>15%</p> <p>5%</p>	<p><i>Streptococcus viridans</i></p> <p><i>Streptococcus bovis</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Enterococos</i></p>	
<p><b>Cándida albicans</b></p> <p><b>Aspergillus</b></p>	<p>3-5%</p>	<p><b>Cándida albicans</b></p> <p><b>Aspergillus</b></p>	<p>&lt;2 %</p>	

## **5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se procesan muestras de pacientes con patologías cardíacas, dentro de las cuales se incluye a la endocarditis infecciosa, es importante mencionar que en muchas de las ocasiones el agente etiológico no es detectado, y cuando se logra identificar, se trata en la mayoría de los casos de bacterias, y con menor frecuencia la etiología es originada por hongos, esto debido a que el método de aislamiento por medio del hemocultivo automatizado en el sistema BACT ALERT 3D Signature® es un sistema ideado para la detección bacteriana.

En la literatura mundial la frecuencia de los casos de endocarditis infecciosa reportados por hongos es baja (menor del 2%), y hasta el momento, no se ha reportado la taxonomía exacta de los agentes y desde luego no se ha determinado el perfil de la susceptibilidad antimicótica de los mismos. Los aislados presentarán resistencia a los antimicóticos, debido a que en México no hay ninguna regulación para la prescripción o compra de éstos, por lo que se administran con mucha frecuencia aún en pacientes sin diagnóstico fúngico comprobado, o bien, a dosis inferiores a las terapéuticas.

## **6.- HIPÓTESIS**

La frecuencia de aislamiento de hongos y su susceptibilidad anti fúngica en muestras de sangre de pacientes con endocarditis es mayor a la que se presenta en países desarrollados.

## **7.- OBJETIVOS**

### **7.1 Generales**

Determinar la frecuencia de la etiología y aislamiento de hongos en muestras de sangre periférica de pacientes con diagnóstico probable o confirmado de endocarditis infecciosa (EI) con dos técnicas diferentes: hemocultivos automatizados en el sistema BACT ALERT 3D Signature®, y por el método manual de lisis centrifugación.

## **7.2 Particulares**

- Determinar la frecuencia de la etiología de la EI por hongos filamentosos (hialinos y dematiáceos).

## **8.- MATERIAL Y MÉTODOS**

**8.1 Tipo de estudio:** Retroprolectivo, transversal, observacional y analítico.

### **8.2 Universo de trabajo**

Se incluyeron las muestras de sangre periférica de pacientes con sospecha diagnóstica o confirmado de endocarditis infecciosa realizado por hemocultivos positivos y/o ecocardiograma antes de ser sometidos a cirugía de remoción de la vegetación, o hasta 24 - 48hrs después de haber realizado la vegectomia, sin tomar en cuenta si el paciente contaba con tratamiento previo a base de antibióticos o antimicóticos entre los meses de agosto 2016 a junio de 2017.

### **8.3 Procedimiento**

Las muestras de sangre periférica que se recibieron por sospecha diagnóstica o confirmación de endocarditis infecciosa se sometieron a un proceso de hemocultivo automatizado en el equipo BACT ALERT 3D Signature®, y los aislados se identificaron en el equipo VITEK 2- compact® en el Hospital de Cardiología CMNSXXI. En el Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se sometieron a un proceso manual de lisis centrifugación con siembra del sedimento en medio de cultivo agar dextrosa Sabouraud simple (ADSS) y agar dextrosa, cicloheximida y cloranfenicol (ADSA).

A continuación, se describen las técnicas:

**1) Hemocultivo en equipo automatizado BACT ALERT® 3D Signature en el laboratorio de Cardiología CMNSXXI:**

- Una vez inoculados los frascos de hemocultivo para detección de microorganismos aerobios y anaerobios de cada uno de los pacientes, éstos se incubaron en el sistema de detección microbiana automatizado BACT ALERT 3D modelo 0071L7399®.
- El instrumento monitorizó y registró la reflectancia del frasco cada 10 minutos.
- Una vez cargados, los frascos de hemocultivo se incubaron por 7 días.
- El software instalado en el sistema de detección microbiana clasificó los frascos de hemocultivo como positivos o negativos.
- Se extrajeron los frascos de hemocultivo positivos para evitar la posibilidad de cultivos no viables debido a autólisis.
- Se realizó frotis y sub cultivo de todos los frascos positivos.

**2) Lisis-centrifugación en el laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología:**

- En un tubo estéril se agregaron 5 ml de agua destilada con 4ml de sangre total con anticoagulante EDTA.
- Se centrifugó a 3500 rpm durante 15 minutos y eliminó el sobrenadante.
- Se agregó nuevamente 5ml de agua destilada y centrifugó a 3500 rpm durante 15 minutos.
- Se eliminó el sobrenadante hasta dejar un volumen final de 1000 µL.
- Se Inoculó con 250 µL en cuatro tubos con tapón de rosca; dos con agar dextrosa Sabouraud simple (ADSS), y dos con agar dextrosa Sabouraud adicionado con antibióticos (ADSA).
- Un tubo de ADSS y uno con ADSA, se incubaron a 25°C y los otros dos, se incubaron a 37°C.
- Los cultivos se revisaron diariamente durante 4 semanas, después de ese tiempo si hubo desarrollo se realizó: examen directo con azul de algodón, frotis teñidos con Gram y resiembra en medios adecuados dependiendo del

microorganismo observado (MaConkey para Gram negativos; agar sangre para Gram positivos y ADSS para cualquier tipo de hongo).

- Las bacterias se identificaron por medio de pruebas bioquímicas habituales en el equipo VITEK 2- compact®, y los hongos se conservaron para estudios posteriores.

#### **8.4 Conservación de microorganismos**

Hongos filamentosos: Se realizaron resiembras cada 15 o 21 días dependiendo la velocidad de crecimiento.

#### **8.5 Identificación de los agentes**

a) Hongos filamentosos:

- Microcultivos.
- Estudio morfológico macro y microscópico.
- Pruebas fisiológicas.
- Identificación por técnicas de biología molecular, es decir, 1) amplificación por PCR, 2) secuenciación y 3) comparación con un “gene bank”, en la Unidad de Micología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

**Tabla 6. Variables y escala de medición de datos que deben obtenerse de cada paciente**

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	TECNICA PARA DETECCIÓN	EQUIPO
<b>EDAD</b>	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERICA	AÑOS		EVALUADOR
<b>SEXO</b>	CUALITATIVA DICOTOMICA	NOMINAL DICOTOMICA	FEMENINO MASCULINO		EVALUADOR
<b>ENDOCARDITIS</b>	CUALITATIVA DICOTOMICA	NOMINAL DICOTOMICA	POSITIVO NEGATIVO		CULTIVO
<b>MICROORGANISMO AISLADO</b>	CUALITATIVA POLITOMICA	NOMINAL POLITOMICA	NOMBRE DEL MICROORGANISMO AISLADO	1.- HEMOCULTIVO 2.- LISIS CENTRIFUGACIÓN	CULTIVO
<b>TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO</b>	CUALITATIVA DICOTOMICA	NOMINAL DICOTOMICA	SI NO		EVALUADOR
<b>TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR</b>	CUALITATIVA DICOTOMICA	NOMINAL DICOTOMICA	SI NO		EVALUADOR
<b>COMORBILIDADES</b>	CUALITATIVA NOMINAL		1.- DIABETES MELLITUS. 2.- LESIÓN RENAL. 3.- CIRROSIS HEPÁTICA. 4.- CÁNCER. 5.- VIH. 6.- EPOC.		EVALUADOR

## 9.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

**Variable independiente:** Muestras de sangre en pacientes con endocarditis.

**Variable dependiente:** Aislamiento de hongos en hemocultivos y susceptibilidad anti fúngica.

### EDAD

**Definición conceptual:** Número de años cumplidos en un sujeto.

**Definición operacional:** Se considerarán años cumplidos transcurridos y once meses después del último año cumplido.

### SEXO

**Definición conceptual:** categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.

**Definición operacional:** se consideran el sexo femenino y el sexo masculino.

### ENDOCARDITIS MICÓTICA

**Definición conceptual:** infección fúngica del endocardio, demostrada por hemocultivo positivo o ecocardiografía.

### TRATAMIENTO

**Definición conceptual:** exposición a fármaco ingerido por el paciente en el último mes.

**Definición operacional:** se documentará a los pacientes expuestos a fármacos antibióticos o antimicóticos en el último mes previo al diagnóstico de endocarditis.

### COMORBILIDAD

**Definición conceptual:** presencia de una o más enfermedades además de la endocarditis bacteriana o micótica.

**Definición operacional:** Se determinará como presencia o ausencia de enfermedad concomitante. Las cuales, de presentarse se les darán un valor nominal 1.- Diabetes mellitus, 2.- Lesión renal, 3.- Cirrosis hepática, 4.- Cáncer, 5.- VIH, 6.- EPOC.

## **Recursos humanos e instalaciones**

### a) Humanos

- Residente de Patología Clínica de tercer año del Hospital de Cardiología CMNSXXI Dra. Priscila Margarita Rangel Delgado.
- Investigador en Micología Médica Luis J. Méndez Tovar del HECMNSXXI.
- QFB Israel Silva Gonzáles, Laboratorio Central HECMNSXXI.

### b) Instalaciones.

- Hospital de Especialidades: Laboratorio Central de Diagnóstico y Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología.
- Los hemocultivos automatizados por el sistema BACT ALERT 3D Signature®, se procesaron de manera habitual en el laboratorio de Cardiología Siglo XXI.
- Los cultivos con la técnica de lisis centrifugación e identificación y conservación de hongos, se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades y en el Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología del HECMNSXXI.
- En el caso de los aislados fúngicos se solicitó apoyo para la identificación con técnicas moleculares a la Unidad de Micología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## **10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se empleó la prueba Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher para las variables nominales y se analizó la asociación entre comorbilidades, factores de riesgo, exposición a fármacos, edad y sexo con el aislamiento de hongos.

Se utilizó para realizar los cálculos estadísticos el programa de IBM SPSS, Statistics Editor versión 22 para Windows.

## **11.- ASPECTOS ÉTICOS**

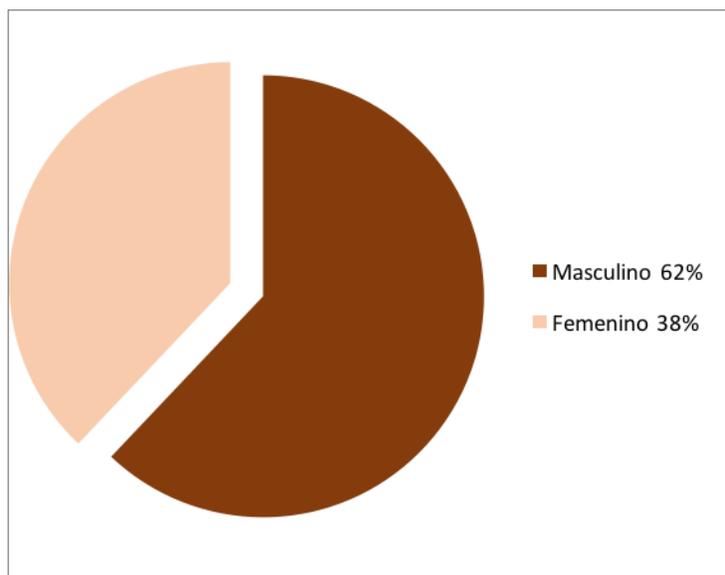
El desarrollo del protocolo está regido por los principios establecidos en la Declaración de Ginebra y de Helsinki, así como la Normatividad Nacional y del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este protocolo se consideró como de Investigación Sin Riesgo, ya que se realizó con muestras de sangre periférica que se obtuvieron de manera habitual de los pacientes, sin un procedimiento extra al enfermo, según los Criterios del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título 2°, Capítulo único, Art. 17 inciso 1. Se solicitó consentimiento informado para el manejo de datos del enfermo.

## 12.- RESULTADOS

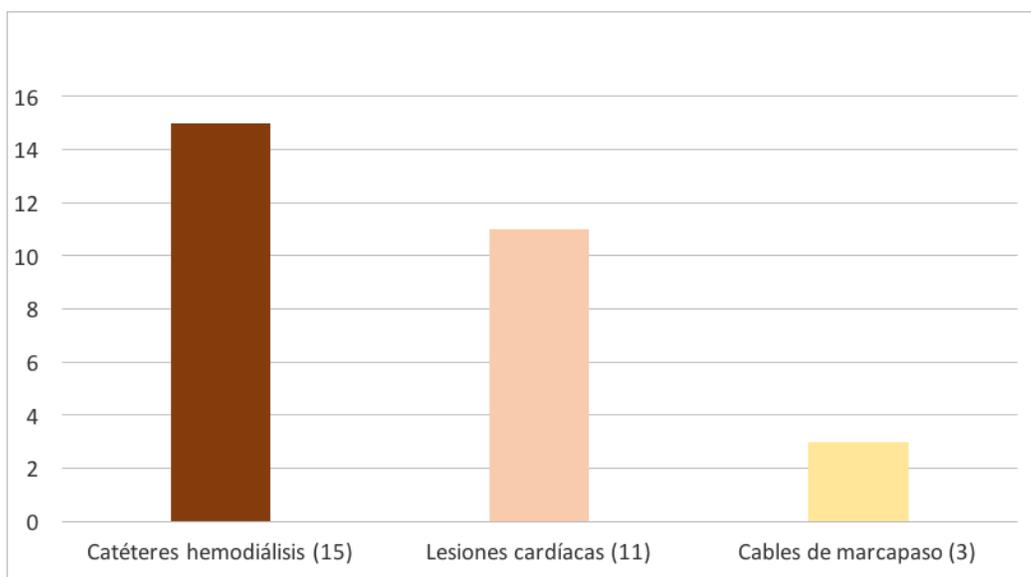
Este estudio se realizó de agosto del 2016 a junio del 2017, donde se incluyeron 29 muestras de sangre periférica (MSP) de pacientes con sospecha diagnóstica o confirmación de endocarditis infecciosa (EI), las cuales se procesaron por el método manual de lisis centrifugación, para posteriormente sembrarse en agar dextrosa Sabouraud simple (ADSS) y agar Sabouraud antibiótico (ADSA) tanto a temperatura ambiente como a 37°C durante 21 días, después de este tiempo si no se observó crecimiento en los cultivos, se dieron de baja.

De las 29 muestras, 18 correspondieron a pacientes del sexo masculino y 11 a pacientes del sexo femenino, con una relación de 1.6:1.



**Gráfico 1. Proporción de Endocarditis Infecciosa de acuerdo a sexo**

Dentro de los factores de riesgo analizados, destacaron tres causas principales en este estudio; **catéteres para hemodiálisis en 15 pacientes, lesión cardíaca previa en 11 pacientes**; dentro de las cuales se incluyeron ICC, válvulas desestructuradas y/o perforadas, cirugías cardíacas previas, lesión por IAM, patología reumática previa, prótesis valvulares, etc., y **cables de marcapaso en tres ocasiones**. Gráfico 2.



**Gráfico 2. Factores de riesgo**

Sin dejar de lado las comorbilidades asociadas, la que se presentó en la mayoría de las ocasiones fue la lesión renal en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis) en 15 pacientes, seguida de la diabetes mellitus en seis.

De los 29 pacientes solo 25 fueron sometidos a cirugía de remoción de la vegetación, los cuatro pacientes restantes; dos se trataron únicamente con antibioticoterapia, uno se negó a recibir tratamiento quirúrgico y uno más falleció antes de que se pudiera realizar la cirugía. Solo en 15 de estos pacientes, las vegetaciones

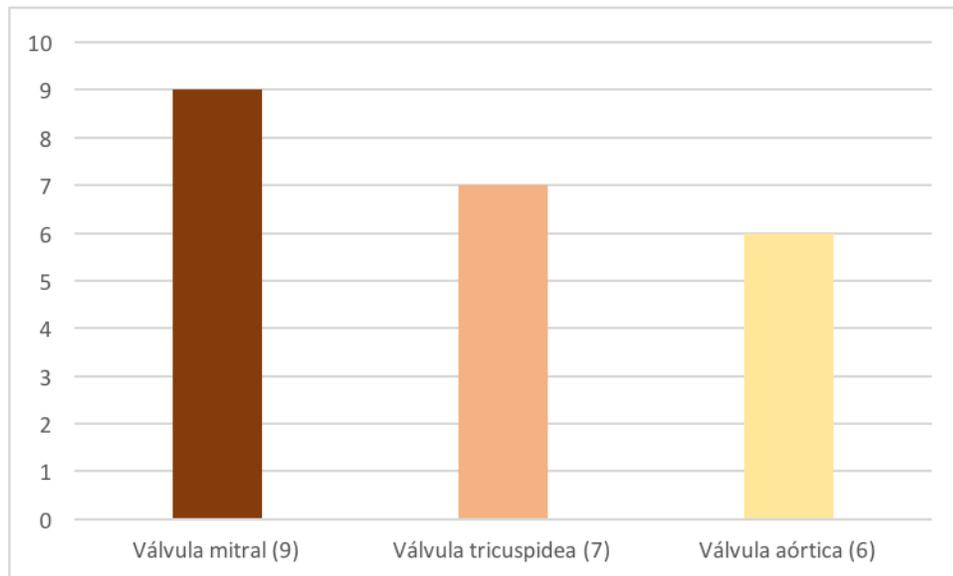
fueron enviadas al servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Cardiología CMNSXXI, donde mediante el análisis de cortes histológicos aportaron información acerca del agente etiológico involucrado. Los resultados se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7. Resultados emitidos por el servicio de Anatomía Patológica**

NÚMERO DE REGISTRO MICOLOGÍA	REPORTE DE PATOLOGÍA HCCMNSXXI
4	<i>Gram negativo</i>
7	<i>S. aureus</i>
9	<i>S. epidermidis</i>
10	<i>Gram positivo</i>
11	<i>S. aureus</i>
17	<i>S. hominis</i>
21	<i>S. aureus</i>
22	<i>S. oralis/S. mitis</i>
23	<i>S. aureus</i>
26	Gram positivo

Cuando se analizó el sitio de localización de la vegetación, en 17 de estos casos la vegetación se encontró sobre una válvula nativa y en nueve casos no se especificó si la válvula era nativa o protésica.

La válvula que se encontró afectada en la mayoría de las veces fue la válvula mitral en nueve ocasiones, seguida de la válvula tricuspídea en siete casos y la válvula aórtica en seis. Gráfico 3.



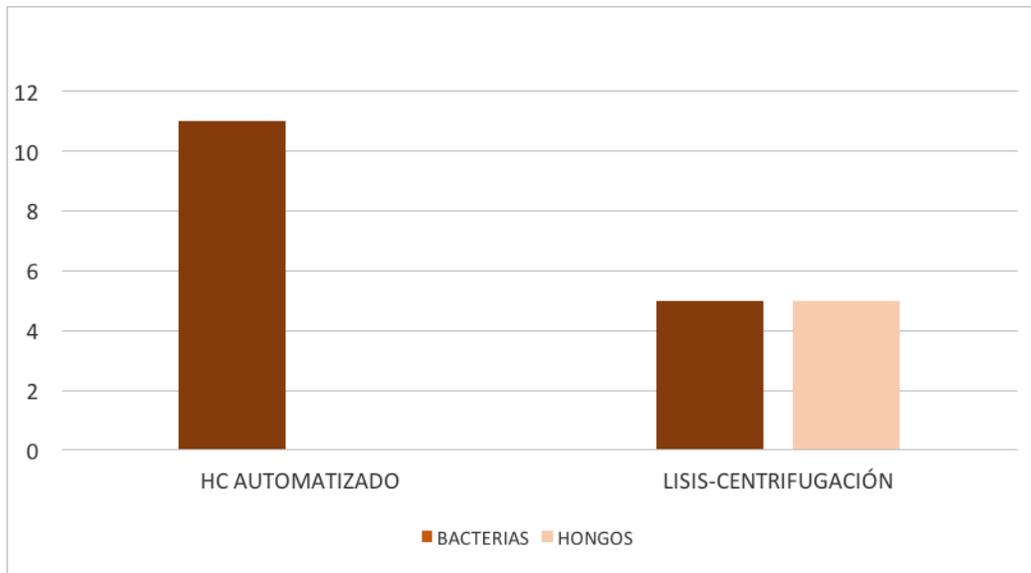
**Gráfico 3. Válvula afectada con mayor frecuencia**

Las 29 muestras se procesaron por ambos métodos (HC automatizado y método manual de lisis centrifugación), y se obtuvieron un total de 21 cultivos positivos.

Once mediante el sistema BACT ALERT 3D Signature® en el HCCMNSXXI, todos ellos de bacterias; diez de los cuales (91%) se identificaron como bacterias Gram positivas [*S. aureus* (6), *S. epidermidis* (2), *S. mitis/oralis* y *K. rosea*] y 1 como bacteria Gram negativa (*A. xylooxidans*).

Mediante el método de lisis centrifugación se obtuvieron diez cultivos positivos; cinco aislados fúngicos y cinco bacterias [*Methylobacterium* spp (2), *S. aureus* (2) y *K. rosea*], sólo dos de las bacterias aisladas por este método coincidieron con las obtenidas por HC automatizado en el HCCMNSXXI.

Es importante destacar que por el método automatizado BACT ALERT 3D Signature® empleado en el HCCMNSXXI, no se obtuvo ningún cultivo positivo para hongos. Gráfico 4.



**Gráfico 4. Resultados por hemocultivo automatizado vs lisis centrifugación**

Por el método de lisis centrifugación se aislaron 5 bacterias y 5 hongos. Las bacterias no se estudiaron ya que no era el objetivo de esta tesis. Tabla 8.

De los aislados fúngicos, la morfología macroscópica de los cultivos no fue concluyente, por lo tanto, la identificación se realizó por técnicas de biología molecular, es decir, 1) amplificación por PCR; 2) secuenciación y 3) comparación con un “gene bank”, encontrando en los diferentes casos una certeza de identidad >98%. Estos estudios se realizaron en la Unidad de Micología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Es importante mencionar que, en dos pacientes, hubo dos agentes involucrados. Tabla 9.

**Tabla 8. Microorganismos aislados a) hemocultivos automatizados en HCCMNSXXI, b) lisis-centrifugación en HECMNSXXI (n = 21)**

PACIENTE	RESULTADO HC HCCMNSXXI	RESULTADO LISIS CENTRIFUGACIÓN HECMNSXXI	
		BACTERIAS	HONGOS
3	Negativo	Negativo	<b>Cladosporium cladosporioides</b>
4	<b>S. aureus</b>	Negativo	Negativo
5	Negativo	<b>Methylobacterium spp</b>	Negativo
7	<b>Achromobacter xylooxidans</b>	Negativo	Negativo
8	Negativo	Negativo	<b>Eutypella scoparia, Aporospora terricola</b>
9	Sin hemocultivo	<b>S.aureus</b>	Negativo
10	Negativo	<b>Methylobacterium spp</b>	Negativo
11	<b>S. aureus</b>	Negativo	Negativo
14	<b>S. epidermidis</b>	Negativo	Negativo
16	<b>S. aureus</b>	Negativo	<b>Dictyosporium heptasporum</b>
19	Negativo	Negativo	<b>Histoplasma capsulatum</b>
20	<b>S. aureus</b>	Negativo	Negativo
22	<b>S. mitis, S. oralis</b>	Negativo	Negativo
23	<b>S.aureus</b>	<b>S.aureus</b>	Negativo
24	Negativo	Negativo	<b>Cladosporium cladosporioides, Cladosporium tenuissimum</b>
25	<b>S.aureus</b>	Negativo	Negativo
26	Negativo	<b>Kocuria rosea</b>	Negativo
27	<b>S.epidermidis MSR</b>	Negativo	Negativo
29	<b>Kocuria rosea.</b>	Negativo	Negativo
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

Se omitieron 10 resultados, los cuales tanto en HC automatizado como por lisis centrifugación dieron resultados negativos

**Tabla 9. AISLADOS RECIBIDO DEL CENTRO MÉDICO SIGLO XXI**

NÚMERO DE REGISTRO	FECHA DE RECEPCIÓN	EXAMEN DIRECTO	CRECIMIENTO (MEDIO)	EXTRACCIÓN ADN	PCR	SECUENCIACIÓN (% DE IDENTIDAD)
3	Junio	Negro-muerto		Si	Si	<i>Cladosporium cladosporioides</i> (100%)
8	Enero	Solo filamentos	ADSS	Si	Si	<i>Eutypella scoparia</i> (98%), <i>Aporospora terrícola</i> (98%)
16	Junio	Escasos conidios pigmentados	Caldo DS ADSS	Si	Si	<i>Dictyosporium heptasporum</i> (99 %)
19	Junio	Filamentos finos e irregulares	Caldo DS	Si	Si	<i>Histoplasma capsulatum</i> (100%)
24	Junio	Conidios tabicados y pigmentados	ADSS	Si	Si	<i>Cladosporium cladosporioides</i> (100%) <i>Cladosporium tenuissimum</i> (100%)

De los siete aislados, cinco son hongos filamentosos dematiáceos<sup>30-32</sup> [*Cladosporium* (3), *Dyctosporium* y *Eutypella*], uno es un hongo dimórfico y hialino (*Histoplasma capsulatum*)<sup>33</sup> y finalmente se aisló un hongo hialino, filamentoso, y septado, llamado *Aporospora terrícola*.

El hongo que reviste mayor importancia en esta investigación es *Histoplasma capsulatum*, hongo hialino y dimórfico que se aisló de un paciente de sexo femenino de 60 años, residente de la ciudad de México, quien llegó al Hospital de Cardiología por presentar Síndrome Febril de dos años de evolución, que se presentaba de manera

intermitente; la paciente tenía además artritis reumatoide para la que recibía tratamiento con esteroides. Finalmente, el diagnóstico de internamiento en el Hospital de Cardiología fue de Endocarditis Infecciosa, aunque todos los hemocultivos realizados previamente en esta paciente habían sido negativos.

A continuación, se muestran las características macroscópicas de los agentes micóticos aislados.

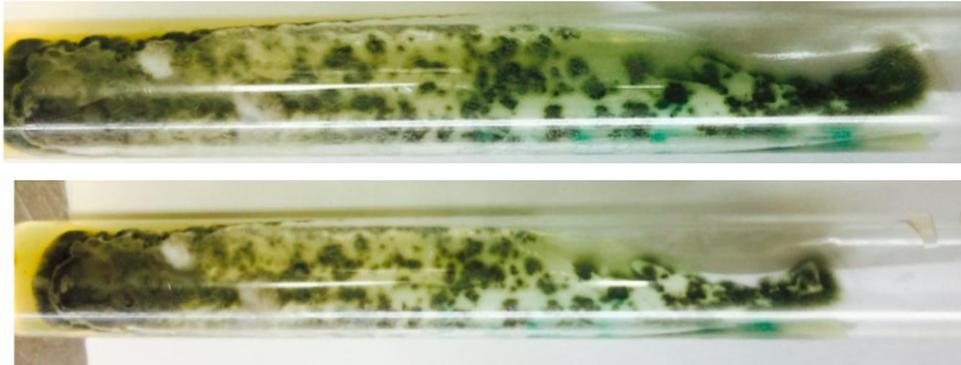


Figura 2. Aislados de *Cladosporium* spp. Los tubos contienen colonias de *C. cladosporioides* y de *C.tenuissimum*. Ambas especies se aislaron del caso No. 24



Figura 3. Aislado del caso No. 8. *Eutypella scoparia*. Observamos un cultivo algodonoso de color blanco que se desarrolló en la parte más profunda del medio de cultivo

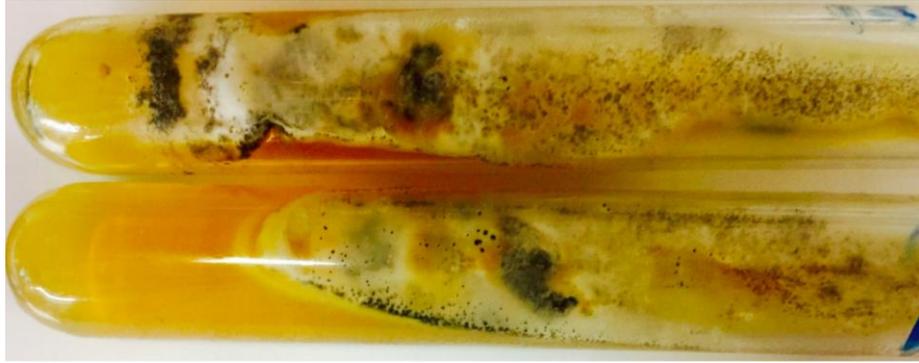


Figura 4. Aislado del caso No.16. *Dictyosporium heptasporum*. Se observa un cultivo de un hongo filamentoso donde se aprecian unas estructuras puntiformes de color oscuro y muy resistentes a la presión

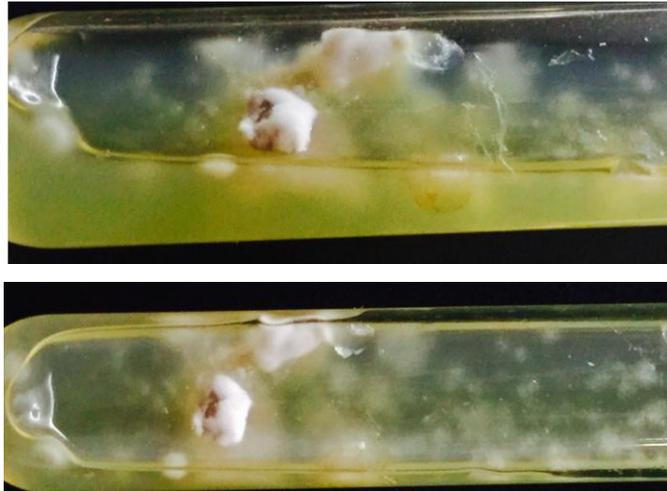


Figura 5. Aislado No. 19 *Histoplasma capsulatum*. Hongo hialino, dimórfico y filamentoso con colonias con tendencia a ser aplanadas pero que cubren toda la superficie del medio de cultivo

En esta investigación, quedó pendiente el estudio de la susceptibilidad anti fúngica, dado que estos hongos son de crecimiento lento y a que no produjeron el número suficiente de conidias como se explica a continuación; uno de los aislados, no se desarrolló en las resiembras siendo imposible obtener conidias, dos produjeron conidias en número insuficiente y en el resto solo se obtuvieron filamentos, y dado que la técnica propuesta para el estudio de la susceptibilidad fue la micro dilución en placa y esta requiere de por lo menos una concentración conocida de 100,000,000 conidias/ml no fue posible llevarla a cabo.

El aislado de *Histoplasma capsulatum* es peligroso manejarlo en el laboratorio por el riesgo de contaminación ambiental (nivel de bioseguridad 3), motivo por el cual no se tiene contemplado realizar el estudio de susceptibilidad en este momento. Con los hongos restantes ésta se realizará en los meses por venir y se incluirán en la publicación de este trabajo.

Finalmente, al analizar la correlación entre el género y el aislamiento de hongos mediante el método estadístico utilizado se encontró asociación entre el sexo femenino con cultivos positivos con una  $P = 0.002$ . A pesar de que la  $P$  fue mayor a 0.05 entre el aislamiento de hongos y las comorbilidades ( $P=.576$ ), se observó el predominio de la lesión renal y la diabetes mellitus, lo que probablemente se puede esclarecer con una muestra más grande. Tabla 10 y 11.

**Tabla 10. Relación entre los aislados fúngicos y sexo.**

		HONGO		TOTAL
		SI	NO	
<b>SEXO</b>	<b>Femenino</b>	5	6	11
	<b>Masculino</b>	0	18	18
<b>TOTAL</b>		5	24	29

Tabla 11. Pruebas de Chi-cuadrado

	VALOR	GL	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (2 CARAS)	SIGNIFICACIÓN EXACTA (2 CARAS)	SIGNIFICACIÓN EXACTA (1 CARA)
<b>Chi-Cuadrado de Pearson</b>	9.886	1	<b><u>0.002</u></b>	<b><u>.004</u></b>	.004
<b>Corrección de continuidad</b>	6.957	1	.008		
<b>Razón de verosimilitud</b>	11.504	1	.001		
<b>Prueba exacta de Fisher</b>					
<b>Prueba de McNemar</b>					
<b>N de casos válidos.</b>	29				

### 13.- DISCUSION

La incidencia de endocarditis infecciosa a nivel mundial y nacional se calcula entre 1-6 casos por 100,000 pacientes por año, en el hospital de cardiología los egresos por defunción correspondieron al 5.22% en un año, aunque no se conoce el número de consultas que se brinda en este hospital al año por esta patología, es importante porque los pacientes con esta alteración tienen una mala calidad de vida y en muchos casos pueden llegar a morir.

De los 29 pacientes estudiados en esta tesis, la mayoría de los afectados fueron del sexo masculino con una relación 1.6:1 coincidiendo con los mencionado en la literatura, ya que mundialmente, se reporta una prevalencia de El mayor en los hombres con una relación 3:1<sup>3-5</sup>.

En cuanto al rango de edad, la mayoría de reportes refieren mayor frecuencia entre los 47 y los 69 años de edad<sup>3-5</sup>, en México el rango habitual va de 46 a 64 años<sup>5,18</sup>. En nuestra población el promedio de edad fue a los 48.41 años, coincidiendo con los datos publicados en otros países.

En la literatura, es más común encontrar referencias sobre la localización de las vegetaciones en las válvulas nativas y/o la válvula mitral,<sup>6,15,16,18,21,24-26</sup> en nuestro estudio, este dato se corroboró, ya que la afección de las válvulas nativas se presentó en 17 casos, y la de la válvula mitral en nueve casos.

Los factores de riesgo son numerosos en la bibliografía, pero se podrían englobar en lesión cardíaca previa, uso de dispositivos considerados como cuerpo extraño, antibioticoterapia, uso de esteroides, consumo de alcohol y uso de drogas por vía parenteral, en este estudio, varios de los pacientes presentaron más de un factor de riesgo. Los más importantes fueron: uso de antibióticos en 26 (90%) pacientes, el uso de catéteres para hemodiálisis en 15 (52%), lesión cardíaca previa en 11 (38%), cables de marcapaso en tres y el consumo de alcohol, uso de drogas por vía parenteral y esteroides en una ocasión, por lo que aparentemente no hay diferencias con lo reportado en otras investigaciones<sup>2,4,5,18</sup>.

De las comorbilidades asociadas, las que más se presentaron en nuestros pacientes fueron la lesión renal en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis), seguida de la diabetes mellitus. Estas asociaciones también han sido referidas por otros autores mexicanos y extranjeros<sup>4,5</sup>.

Los agentes que predominan en los casos de EI son en su mayoría bacterias Gram positivas y de estas el representante es *S.aureus*, es importante mencionar que en la mayoría de la literatura esta identificación se hace a través de hemocultivos automatizados<sup>4,7,18</sup>, lo que correlaciona con los datos obtenidos en el Hospital de Cardiología CMNSXXI con la identificación por medio del sistema automatizado BACT ALERT 3D Signature®.

La metodología del Hospital de Cardiología del CMNSXXI para complementar el diagnóstico de pacientes con EI consiste también en el envío de material quirúrgico al servicio de Anatomía Patológica, y llama la atención que, como ocurrió con los hemocultivos automatizados, en ninguna de las vegetaciones estudiadas se reportó la presencia de los hongos.

Quizá el hallazgo más interesante de esta investigación fue que los hongos se involucraron en un porcentaje mayor a lo referido en la literatura, con 17.2%, además los agentes aislados fueron también diferentes, ya que en la mayoría de las veces el agente fúngico involucrado es un hongo oportunista como *Candida albicans* y en segundo lugar *Aspergillus*<sup>10-13</sup>. En este estudio se identificaron siete hongos, de los cuales cinco son hongos filamentosos dematiáceos [*Cladosporium* (3), *Dyctosporium* y *Eutypella*]<sup>30-32</sup>, y dos son hongos filamentosos hialinos (*H.capsulatum* y *Aporospora terrícola*)<sup>33-35</sup>.

En relación a los tres aislados del género *Cladosporium*, estos agentes se asocian principalmente como agentes de cromoblastomicosis y feohifomicosis sistémica, en la naturaleza son organismos saprofitos biodegradadores muy activos del material orgánico y eventualmente pueden ser inhaladas sus conidias<sup>30</sup>.

Otro aislado filamentoso dematiáceo fue *Dyctosporium*, este se encuentra principalmente en la madera muerta de palmas y bambú y en la literatura se menciona

que ha sido aislado de material en descomposición en tres ocasiones en el estado de Tabasco<sup>31</sup>.

El último de los dematiáceos aislados fue *Eutypella*, que es un hongo que daña principalmente los nogales y que se puede encontrar también en la madera muerta, en México se reporta su aislamiento en dos ocasiones en el estado de Sonora<sup>32</sup>.

Finalmente, el hongo que reviste mayor importancia en esta investigación es *Histoplasma capsulatum*, hongo filamentoso, hialino y dimórfico, causante de la histoplasmosis pulmonar en la mayoría de los casos, sin embargo, se le encuentra también como agente etiológico de la EI en los cuadros diseminados y sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, sin dejar de lado la importancia que tiene debido a la elevada mortalidad<sup>33-35</sup>.

El segundo de los agentes hialinos (*Aporospora terrícola*) agente de aislamiento muy poco frecuente reportado en India, Egipto, Malawi, y la Antártica, lo cual abre la interrogación sobre el papel patógeno de este aislado y la procedencia del mismo en el cultivo del paciente.

Quedó demostrada la importancia de la identificación taxonómica por técnicas moleculares ya que las estructuras macroscópicas desarrolladas por los hongos en los medios de cultivo fueron insuficientes para clasificarlos. La importancia de los agentes saprofitos aislados de estos enfermos abre una gran interrogante del papel que estos hongos (dematiáceos o hialinos) tienen en las vegetaciones de los enfermos con EI.

Por último, la relación encontrada de manera significativa con el sexo femenino y el aislamiento de hongos no está documentada en la literatura, por lo que no se tiene un antecedente de esta índole.

## 14.- CONCLUSIONES

La etiología micótica está presente en los casos de EI y tiene una frecuencia elevada de 17.2%.

Los métodos automatizados de hemocultivos no son adecuados para el aislamiento de los hongos, ya que no se logró recuperar ningún agente micótico con dicha técnica.

Los agentes micóticos recuperados con la técnica de lisis centrifugación fueron diferentes a lo reportado en la literatura nacional e internacional, por lo que el significado de estos hallazgos hace necesario la realización de nuevos protocolos de investigación para determinar si estos agentes forman parte de las vegetaciones o solamente son hongos que están circulando de manera transitoria en el torrente sanguíneo.

La sintomatología de la EI puede presentarse a confusiones diagnósticas desde el punto de vista clínico, dado que la paciente de la que se aisló *Histoplasma capsulatum* tiene tres patologías; artritis reumatoide, EI e histoplasmosis diseminada.

Quedo demostrada de esta manera la importancia que tiene el realizar el diagnóstico por laboratorio de EI tanto con el método automatizado convencional como con el método manual de lisis centrifugación.

Este estudio crea precedente ante la relación que se encontró con el sexo femenino y el desarrollo de hongos.

Finalmente quedo pendiente el estudio de la susceptibilidad anti fúngica, ya que sólo dos de los siete aislados, produjeron conidias en cantidad suficiente para realizar la prueba de micro dilución en placa.

## 15.- REFERENCIAS.

1. Young P, Finn BC, Bruetman J E, Emery J D, Buzzi A. William Osler (1849-1919): the man and his descriptions. *Historia de la medicina. Rev Med Chile* 2012; 140: 1218-1227.
2. Almeda-Valdés P, Lizardi-Cervera J. Endocarditis: caso clínico y revisión de un tema. *Médica Sur Sociedad de Médicos AC. Volumen 10, número 1, enero-marzo 2003.*
3. Santaluaría-Tomás, Vega-Sánchez A, Pérez-Román D. Endocarditis Infecciosa. *Evidencia Médica e Investigación en Salud. Volumen 7, Número 2, junio 2014: 76-83.*
4. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Endocarditis Infecciosa, México: Secretaría de Salud 2010.
5. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La Endocarditis Infecciosa en el siglo XXI: Cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Elsevier 2012;30(7):394-406*
6. Delgado-Ortega M. 2005. ¿Es posible reducir la mortalidad de la Endocarditis Infecciosa? Cambios a lo largo de un periodo de 15 años. Tesis doctoral. Universidad de Córdoba, España.
7. Keynan Y, Rubinstein E. "Fungal endocarditis" *Current Fungal Infection Reports. 2007;1:25-32.*
8. Parisa Badiiee (2012). Post – Cardiac Surgery Fungal Endocarditis, *Special Topics in Cardiac Surgery, Prof. Cuneyt Narin (Ed.) ISBN: 978-953-51-0148-2, InTech.*
9. Abdurrahman A. Ozdemir, Tugce K. Oral and Aydın Varol, M.D. Fungal endocarditis in an extremely low birth weight infant. Case report. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):e117-e120 / e117.
10. Varghese G, and Sobel J. Fungal Endocarditis. *Current Infectious Disease Reports* 2008, 10:275–279 Current Medicine Group LLC ISSN 1523-3847 Copyright © 2008 by Current Medicine Group LLC.

11. Shi-Min Yuan. Fungal Endocarditis. Review Article. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery 2016;31(3):252-5.
12. Badiee P, Amirghofran A, Mohammad G, Shafa M, Mohammad H. Incidence and Outcome of Documented Fungal Endocarditis. Int Cardiovasc Res J. 2014;8(4):152-155.
13. Hernández-Torres A, Garcia-Vazquez E, Laso-Ortiz A, Herrero-Martínez J, Gómez-Gómez J. Endocarditis por Candida sp. Experiencia en un hospital terciario y revisión de la literatura. Artículo original. Rev Esp Quimioter 2013; 26(1):51-55.
14. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30:633–8.
15. Habib G, Lancellotti P, Antunes M, Grazia-Bongiorni M, Casalta JP, Del-Zotti F, et al. European Heart Journal. 2015 ESC Guidelines for the Management of infective endocarditis 2015;36:3075-3123.
16. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 1999;33:2023–9.
17. Levy D MA MRCP. Centenary of William Osler's 1885 Gulstonian Lectures and their place in the history of bacterial endocarditis. Journal of the Royal Society of Medicine Volume 78 December 1985.
18. Rendón-Elías F, Campo-Abadiano J, Arrazolo-Ortega L, Castro-Medina M, Hernández-Sánchez M, Anaya-Medina G, et al. ELSEVIER: Original Article. Surgical management of infective endocarditis: 10 years experience. Medicina Universitaria 2012; 14(57): 196-204.
19. IHME, Hyndman R, and The World Bank. Endocarditis in México. Statistics on Overall Impact and Specific Effect on demographic Groups. Healt Grove by graphiq. 2013. (citado julio 2016). Disponible en <http://global-disease-burden.healthgrove.com/l/45129/Endocarditis-inMéxico>
20. Varini S, Ferrante D, Benchetrit G, Guerchi JP, Levy-Hara G, Luna-María A, et al. Consenso de Endocarditis Infecciosa. Diagnóstico y Evaluación de la

Endocarditis Infecciosa. Revista Argentina de Cardiología, Volumen 70, (Suplemento 5); 2002: 9-19.

21. Martínez-Marcos FJ<sup>□</sup>, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, Torre-Lima J, Plata-Ciézar A, Reguera-Iglesias JM, et al. Endocarditis por enterococo: análisis multicéntrico de 76 casos. Enfermedades infecciosas y microbiológica clínica. Elsevier 2009; 27(10): 571-579.
22. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Olmos C, Sarriá C, et al. Revaluación de la endocarditis con hemocultivos negativos: su perfil es similar al de la endocarditis con hemocultivos positivos. Artículo original, Revista Española de Cardiología, 2012; 65(10): 8891-900.
23. Moss R, Munt B. Valve disease, Injection Drug use and right sided Endocarditis. Heart 2003; 89: 577-581.
24. Frontera J, Gradon J. Right-Side Endocarditis in Injection Drug Users: Review of Proposed Mechanisms of Pathogenesis. Clin Infec Dis 2000; 30: 374-9.
25. Varona JF, Guerra JM. Endocarditis infecciosa aislada de la válvula tricúspide en paciente no adicto a drogas y sin cardiopatía previa predisponente. Revista Española de Cardiología 2004; 57(10):993-6.
26. Carrillo-Esper R, Rangel-Olascoaga CR. Endocarditis tricuspídea. Medicina Interna México 2014;30:209-2.
27. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Francoise-Tripodi M, Barsic B, Bouza E, et al. Current Features of Infective Endocarditis in Elderly Patients. Volumen 168, número 19, octubre 2008: 2095-2103.
28. Di-Salvoa G, Thunya F, Rosenbergc V, Pergolaa V, Belliardc O, Derumeauxd G, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. European Heart Journal (2003) 24, 1576–1583.
29. Cruz JM, Martínez R, García M, Zarzalejos JM, de la Peña F. Endocarditis infecciosa en el anciano. Anales de medicina interna.
30. Bensch K, Groenewald J.Z, Dijksterhuis M, Starink-Willemse B, Andersen B.A, et al. Species and ecological diversity within the Cladosporium

- cladosporioides complex (Davidiellaceae, Capnodiales). *Studies in mycology* 67: 1-94. 2010.
31. Teik-Khiang G, Hyde K, Ho W.H and Yanna (1999), A revision of the genus *Dictyosporium*, with descriptions of three new species. *Fungal Diversity* 2: 65-100.
  32. Pildain M.B., Novas M.V. and Carmarán C.C. (2005). Evaluation of anamorphic state, wood decay and production of lignin-modifying enzymes for diatrypaceous fungi from Argentina. *Journal of Technology* 1 (1): 81-96.
  33. Sabha B, Leonid V, Tigh R, Smego R.A. Histoplasma endocarditis: clinical and mycologic features and outcomes. *Journal of infection* (2005) 51, 2-9.
  34. Riddell J, Kauffman C.A, Smith J.A, Assi M, Blue S, Buitrago M.I, et al. *Histoplasma capsulatum* Endocarditis. Multicenter Case Series with Review of Current Diagnostic Techniques and Treatment. *Medicine* Volume 93, Number 5, July 2014
  35. Sadao J, Gripshover B.M, Lemonovich T.L, Anderson J.M, and Jacobs M.R. *Histoplasma capsulatum* Prosthetic Valve Endocarditis with Negative Fungal Blood Cultures and Negative Histoplasma Antigen Assay in an Immunocompetent Patient. *Journal of clinical microbiology*, Dec. 2010, Vol 48, No.12, p.4664-4666.

## ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
Registro de protocolo.									
Captación de muestras.									
Identificación de aislados.									
Susceptibilidad anti fúngica.									
Análisis de resultados.									
Redacción de tesis.									



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología

Tel. 56276900 ext. 21480

ANEXO 2

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

**Nombre del estudio:** Frecuencia del aislamiento de hongos y susceptibilidad anti fúngica, en muestras de sangre de pacientes con endocarditis.

**Lugar y Fecha:** Ciudad de México. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, U.M.A.E Hospital de Especialidades, Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología. Diciembre 2016, agosto 2017.

**Número de registro:** R-2017-3601-1.

**Justificación y objetivo del estudio:** La capa interna del corazón (endocardio), puede inflamarse por infecciones causadas por diferentes microorganismos, los investigadores estamos interesados en conocer el número de infecciones causadas por hongos, identificarlos y determinar si existe resistencia a los anti fúngicos.

No se le practicarán procedimientos adicionales a los habituales para su diagnóstico y tratamiento, y le informamos que los datos que le solicitamos como: edad, ocupación, sexo y enfermedades adicionales, serán manejados de manera confidencial sin ningún prejuicio para Usted.

La etiología fúngica en la endocarditis infecciosa será mayor que la que se presenta en países desarrollados, debido a que los sistemas de salud en México están por debajo de los estándares internacionales, proporcionando una atención

tardía y en ocasiones deficiente a sus pacientes. Los objetivos del estudio serán determinar la frecuencia de la endocarditis fúngica, la taxonomía de los agentes etiológicos, así como el perfil anti fúngico de los aislados.

**Procedimientos:** Una de las muestras de sangre que habitualmente se obtienen de Usted, se procesará por con la técnica de lisis/centrifugación y se sembrará en medios de Agar dextrosa Sabouraud con antibióticos y Agar dextrosa Sabouraud sin antibióticos con el fin de conocer si Usted tiene una infección por hongos.

**Beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Se obtendrá un diagnóstico más preciso y completo, lo que mejorará el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse:**

**Investigador responsable:** Dr. Luis J. Méndez Tovar (datos del membrete)

**Colaboradores:** Dra Priscila Rangel Delgado

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono: (55) 56 276900 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto.

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del responsable.

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma.

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma