



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**PREVALENCIA DE INFECCIONES FÚNGICAS LOCALIZADAS Y
SISTÉMICAS EN ESTUDIOS POSTMORTEM REALIZADOS EN EL
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA

HÉCTOR RAMÍREZ RAMÍREZ

ASESORES

**DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN
DR. LUIS DAVID CHORA HERNÁNDEZ**

MORELIA MICHOACAN, MAYO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. RAUL LEAL CANTU
4433763961 raulcantu63@live.com
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ
3172997 c_arean@yahoo.com
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL
SILVA”

DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN
4432546564 linau98@hotmail.com
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA HOSPITAL GENERAL “DR MIGUEL
SILVA”

DR. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE
3127617 calidad_hgms@hotmail.com
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA
PATOLOGICA HOSPITAL GENERAL “DR MIGUEL SILVA”

DR. LUIS DAVID CHORA HERNÁNDEZ
4431709810 ldchora@gmail.com
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL GENERAL
“DR MIGUEL SILVA”

DR. HÉCTOR RAMÍREZ RAMÍREZ
5532043558 hramirezr05@hotmail.com
TESISTA

INDICE

SECCION	PAGINA
RESUMEN	4
MARCO TEORICO	6
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
OBJETIVOS	24
JUSTIFICACION	25
MATERIAL Y METODOS	26
DEFINICION DEL PLAN DE PROCESAMIENTO	32
ASPECTOS ETICOS	32
RESULTADOS	34
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
ANEXOS	50

RESUMEN

Introducción: Las infecciones fúngicas constituyen una causa de morbimortalidad importante en pacientes inmunocomprometidos y gravemente enfermos. La incidencia en los últimos años se ha incrementado a consecuencia de diversos factores asociados al huésped y al microorganismo en cuestión, entre los que se encuentran la gravedad de la inmunosupresión, exposición prolongada al agente causal, tratamientos antimicrobianos e inmunosupresores, enfermedades neoplásicas malignas subyacentes, principalmente hematológicas, entre otras. El diagnóstico precoz sigue siendo difícil por lo que es necesario implementar nuevas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

Objetivo: Determinar mediante protocolos de autopsia la prevalencia de infecciones fúngicas localizadas y sistémicas, así como el agente causal en estudios postmortem realizados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Material y métodos: Se realizará un estudio analítico, descriptivo, observacional, retrospectivo, y transversal tras la revisión de protocolos de autopsia y expedientes clínicos de pacientes fallecidos por enfermedad infecciosa de cualquier edad, en un periodo de 24 años, de enero de 1990 a diciembre de 2014 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva.” Las variables a estudiar son: la comorbilidad, el método diagnóstico, tratamiento médico, agente causal, así como diagnósticos clínico y anatomopatológico final. Se realizará estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas y cálculo de media, mediana y moda, así como desviación estándar para las variables cuantitativas.

Resultados: Se realizó análisis de un total de 937 autopsias de las cuales fueron seleccionadas 242 con diagnóstico postmortem de enfermedad infecciosa y de estos 35

consistentes con micosis en los resultados del protocolo completo de autopsia encontrando

El género más afectado fueron hombres 27 (77.1%), mujeres 8 (22.9%), edad promedio fue de 34.14 ± 19 años. La comorbilidad de los pacientes fue más frecuente la opción "Otras" 12 (34%) seguida de VIH/SIDA 9 (25.7%). El agente patógeno detectado con mayor frecuencia fue: *Aspergillus* 17 (48.6%) seguido de Histoplasmosis 5 (14.3%). La mayor prevalencia de micosis se observó en afección de más de un órgano 16 (45.7%), seguida de pulmón 14 (40%). No hubo congruencia anatómo-clínico en 18 (51.4%) pacientes. Durante la estancia hospitalaria los pacientes recibieron antibacterianos con 26 (74.3%) seguidos de la terapia combinada antibacteriano y antifúngico 4 (11.4%). El número de antimicrobianos usados en mayor frecuencia fueron de 2 en 15 (42.9%) pacientes y 1 en 9 (25.7%) pacientes.

Conclusiones: La mortalidad por agentes micóticos en pacientes jóvenes se ha incrementado en las últimas décadas asociados a factores de riesgos bien establecidos, sin embargo, se observa que en la mitad de estos no se encontró congruencia anatómo-clínica a la par de que los métodos diagnósticos y terapéuticos fueron subóptimos. Es imprescindible establecer protocolos o algoritmos de abordaje temprano para disminuir la mortalidad e incluso ahorrando costos en los servicios de salud.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

¿Qué es un estudio postmortem? Existen diversos sinónimos para este procedimiento entre los que destacan autopsia, necropsia, necroscopía o tanatopsia, lo anterior producto de variaciones históricas en el significado de las palabras. En el desarrollo de este estudio nos vamos a referir a él como autopsia, la cual es un procedimiento médico que emplea la disección, con el fin de obtener información anatómica sobre la causa, naturaleza, extensión y complicaciones de la enfermedad que sufrió en vida el sujeto autopsiado.¹

La autopsia es nuestra última oportunidad de conocer la verdadera causa de muerte y sustentado en el estudio de la Patología, comprender la patogenia como aquí concierne, de las enfermedades infecciosas, establecer los cambios morfológicos clave y desde luego explicarnos los diversos síndromes clínicos consecuencia de dichas alteraciones funcionales.¹

Los resultados de autopsia han servido para dilucidar la patogénesis de enfermedades nuevas, entre los ejemplos más relevantes encontramos aquellas infecciones inusuales que surgieron en hombres homosexuales cuyos datos de autopsias fueron clave para la comprensión de lo que hoy conocemos como el VIH y SIDA, de manera similar por muertes inexplicables que ocurren en el suroeste de Estados Unidos estableciendo hallazgos patológicos claves que permitieron aislar el agente causal, un Hantavirus o ejemplos más recientes que incluyen el Virus del Oeste del Nilo y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).²

ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN ESTUDIOS POSTMORTEM

A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento, las enfermedades infecciosas siguen desempeñando un papel significativo en la mortalidad a nivel mundial.²

Aunque las tasas de autopsias en México, Estados Unidos y el resto del mundo han disminuido y pese a la mayor confianza en diagnósticos por tecnología avanzada, esta sigue siendo una herramienta importante que permite al médico obtener información adicional sobre la patogénesis de la enfermedad, identificar procesos de enfermedad insospechados y correlacionar el diagnóstico premortem con los hallazgos postmortem.^{1,2}

A la par en el aumento y prolongación de la supervivencia de pacientes con alguna enfermedad subyacente que amenace la vida, en los últimos años varios informes han puesto de relieve la creciente importancia de las infecciones fúngicas invasivas como causa de morbi-mortalidad y debido a que los factores de riesgo para estas infecciones siguen aumentando en frecuencia, se estima que la incidencia de infecciones fúngicas seguirá aumentando en las próximas décadas.³

Esta expansión se basa en un aumento en el número de pacientes inmunocomprometidos, entre los que se incluyen pacientes con cáncer, neutropenia inducida por quimioterapia, receptores de trasplante que reciben terapia inmunosupresora, virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedades crónico-degenerativas.⁴

A nivel internacional la gran mayoría de los trabajos existentes están encaminados al estudio de este tipo de infecciones en grupos de riesgo bien establecidos, así como por microorganismos u órganos afectados de forma individual, sin embargo, son escasos los trabajos escritos sobre esta línea de investigación basándose de forma general en las tendencias epidemiológicas, la identificación del microorganismo o la significancia clínica.⁵

En México y América Latina no difiere el número de estudios al respecto, enfatizando algunos de estos enfocados a lo siguiente: características clínico-patológicas de pacientes fallecidos por coccidiomicosis en Monterrey ⁶, estudio clínico-patológico de micosis en el sistema nervioso central en el Hospital General de México⁷ y un estudio más realizado en Cuba de micosis oportunistas invasivas en pacientes con SIDA.⁸

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS

Los hongos son cada vez más reconocidos como patógenos importantes principalmente en pacientes críticamente enfermos, siendo las levaduras *Candida sp* y *Cryptococcus sp* las más frecuentemente aisladas en la práctica clínica, entre los hongos filamentosos más frecuentes encontramos al *Aspergillus sp.*⁹

Existen varias razones que permiten explicarnos el aumento en las infecciones fúngicas invasivas entre las que podemos citar: uso de agentes antineoplásicos e inmunosupresores, uso de antibióticos de amplio espectro, pacientes neutropénicos, infectados con VIH, enfermedades crónicas como diabetes o enfermedades hematológicas malignas.^{9,10.}

IMPORTANCIA MÉDICA DE LAS LEVADURAS Y HONGOS LEVADURIFORMES

Candida albicans es la especie más frecuentemente aislada en muestras clínicas, sin embargo, especies de *Candida* no *albicans* han ido en incremento. Las tasas de candidemia aumentaron de forma significativa en la década de los 80s con un cambio de forma inversa en a finales de los 90s explicado por el uso de agentes antifúngicos del tipo azoles de manera profiláctica.⁹

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva encontramos cirugías previas, insuficiencia renal aguda, colonización previa por levaduras, nutrición parenteral, así como catéteres venosos centrales, esto sumado a lo ya descrito previamente.⁹

Respecto al punto del párrafo anterior, Garcia Fontgivell y cols. Describen en su estudio que el numero de casos de micosis por año se incrementa por año, no solo en biopsias sino en autopsias, encontrando como principales enfermedades o comorbilidades a las que se describen en la siguiente tabla. (tabla 1)¹⁰

Tabla 1 Principales enfermedades de base y características más frecuentes de las

	Edad en años	Sexo	Género	Localización
HIV / Sida	40-50 (63,16%)	Hombres (73,68%)	<i>Candida</i> (63,13%)	Mucosa (47,37%)
Hematológicos	-	Hombres (66,67%)	Zigomicetos (44,44%)	Pulmón (38,89%)
Diabetes mellitus	70-80 (42,86%)	Hombres (77,14%)	<i>Candida</i> (65,71%)	Mucosa (42,86%)
Enfermedad Pulmonar	70-80 (32,5%)	Hombres (80%)	<i>Candida</i> (60%)	Superficial (27,5%)
(95% con corticoides)			<i>Aspergillus</i> (17,5%)	Sistémico (22,5%)
Sin antecedentes	-	-	<i>Candida</i> (59,09%)	Mucosa (40,9%)

micosis asociadas.

Fuente: Tomado de García Fontgivell J., Mayayo Artal E., Prevalencia de la patología fúngica en biopsias y autopsias realizadas en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. Rev Iberoam Micol 2006; 23: 201-208.¹⁰

Es de importancia recalcar que en el estudio analizado en cuestión solo un 24% de los casos por infección fúngica estaban correctamente diagnosticados y tan solo un 44% de los casos recibieron tratamiento antifúngico específico, sin embargo, en la serie de casos de autopsia el 91% de los pacientes con micosis sistémica fallecieron a pesar del tratamiento antifúngico correcto.¹⁰

Si bien podemos decir que *Candida sp* es el patógeno mas encontrado en casi cualquier estudio consultado, en este trabajo la presentación localizada (piel y mucosas) representó el 66.5% de los casos y las sistémicas a 11.7%. Aun cuando este patógeno no es responsable del mayor número de muertes es imprescindible un diagnóstico certero en aquellos casos de sospecha de infección sistémica por el pésimo pronostico que implican.¹⁰

HONGOS FILAMENTOSOS PATÓGENOS

Aspergillus sp. son hongos oportunistas que causan infección de tipo alérgica e invasiva. Este género contiene aproximadamente 175 especies, pero solo una minoría se asocia a enfermedad humana siendo en su mayoría causadas por *A. fumigatus* seguido por *A. flavus*, *terreus*, *niger* y *nidulans*. Se encuentra principalmente en el suelo, agua, alimentos y el aire, los conidios (esporas) son fácilmente aerosoles siendo su vía de transmisión a través del aire.

Aunque la exposición es universal, la infección invasiva ocurre casi exclusivamente en personas inmunodeprimidas, particularmente en pacientes receptores de células madre hematopoyéticas, receptores de trasplante de órgano sólido, neoplasias malignas hematológicas y pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente crónica.¹¹

Sanz y colaboradores refieren que aun cuando la epidemiología de la aspergilosis es compleja e incluso determinadas cuestiones epidemiológicas son controvertidas factores como el uso de quimioterapia intensiva y fármacos altamente inmunosupresores favorecen el riesgo de infecciones oportunistas incluyendo la aspergilosis invasiva.

Un dato un tanto un tanto curioso resulta en relación con las posibles fuentes de contaminación por *Aspergillus* describe que la tela de algodón alberga y dispersa las esporas de este hongo más fácil que otras telas y surge la teoría si el tipo de ropa que usa el personal de salud y visitantes funjan como fuente de exposición en pacientes susceptibles.

A pesar de los tratamientos para aspergilosis invasiva la tasa de mortalidad sigue siendo alta, así como las hospitalizaciones relacionadas con este agente causal.¹¹

Dentro de la clase de los Zigomicetos incluye los géneros *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor* que son los patógenos más frecuentemente implicados en la zigomicosis humana. En contraste con otros órganos filamentosos que se dirigen principalmente a pacientes con inmunocompromiso, esta se observa con frecuencia en una población más amplia de pacientes incluyendo aquellos con Diabetes Mellitus mal controlada, siendo esta la enfermedad subyacente más común (36%) seguido de un 19% sin alguna enfermedad subyacente primaria. El tercer mayor porcentaje (17%) con enfermedad hematológica maligna, los pulmones constituyen más de la mitad de todos los sitios de infección en pacientes con neoplasia maligna, seguido de los senos paranasales.¹¹

Hasta la fecha hay pocas infecciones reportadas en asociación con SIDA, por lo que esta enfermedad no parece ser un factor de riesgo significativo. Un traumatismo en la piel, incluyendo quemaduras graves, catéteres intravenosos, abuso de drogas por esta misma vía o incluso picaduras de insectos también puede resultar en una infección en el huésped inmunocompetente.¹¹

FACTORES DE RIESGO

Debido al cambio en la epidemiología de las infecciones fúngicas invasivas, los autores que se han dado a la tarea del estudio de este problema han observado que en las últimas dos décadas la mayor incidencia de micosis oportunistas se da principalmente en individuos inmunocomprometidos y en asociación con trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea, enfermedades neoplásicas, inmunodeficiencias primarias o secundarias endocrinopatías y tratamiento con fármacos inmunosupresores.¹²

De los pocos estudios encontrados a nivel mundial dos son los que describen y enlistan las comorbilidades y factores asociados con resultados estadísticamente significativos. El estudio publicado en 2010 por Lehrnbecher y cols. en Frankfurt Alemania realizado en todas las autopsias que se efectuaron durante un periodo de 22 años describe los principales factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas invasivas los cuales ocupan el siguiente orden: neoplasia hematológica maligna subyacente (33%), receptores de trasplantes (22.9%), SIDA (19.7%), tumores sólidos (4.8%) Tabla 2.³

Tabla 2. Prevalencia de infecciones fúngicas invasivas relacionadas con enfermedades

Underlying diagnosis	Prevalence of invasive fungal infections (%)	Odds ratio*	95% CI	P value
Hematologic malignancy	33.0	13.7	9.6–19.5	< .0001
Transplantation	22.9	8.2	4.4–15.3	< .0001
AIDS	19.7	6.8	4.3–10.7	< .0001
Solid tumor	4.8	1.4	0.9–2.2	.16
Miscellaneous with the exception of malignancy and AIDS	3.5	1		

subyacentes. * Riesgo relativo al compararlo con pacientes.

Fuente: Tomado de Lehrnbecher T, Frank C, Engels K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *Journal of Infection* 2010; 61: 259-265.

En 2008 Richardson y cols. encuentran como factores de riesgo para desarrollo de candidemia y aspergilosis que son los patógenos micóticos más frecuentemente relacionados con IFIs los siguientes (tabla 3 y 4):

Tabla 3 y 4: Comorbilidades asociadas a infecciones fúngicas invasivas por *Aspergillus* y *Candida sp.*

Table 4. Co-morbid conditions for aspergillosis and mould infections in patients at risk^a

Haematological malignancies	Organ transplant patients
Leukaemia	Lung, liver, heart, renal
Myelodysplastic syndrome	Acute and chronic rejection
Stem-cell transplant	Steroids
GvHD (acute and chronic)	Haemodialysis
Prolonged neutropenia	Tacrolimus
Induction chemotherapy	OKT 3
Fungal colonisation	Renal failure
Local epidemiology	Cytomegalo virus (CMV)
Steroid prophylaxis	Re-transplantation
Neutrophil dysfunction	Splenectomy
Cytotoxic drugs	Alemtuzumab
Infliximab	Local epidemiology
Alemtuzumab	Diabetic ketoacidosis ^b
T-cell-depleted stem-cell products	Iron overload ^b
CD34-selected stem-cell products	Diabetes mellitus ^b
Diabetic ketoacidosis ^b	Deferoxamine therapy ^b
Iron overload ^b	Skin breakdown ^b
Diabetes mellitus ^b	
Deferoxamine therapy ^b	
Skin breakdown ^b	

Table 2. Co-morbid conditions for candidaemia in hospitalised patients

Underlying factors ^a
Broad-spectrum antimicrobial agents (number and duration)
Steroids (therapy and prophylaxis)
Extremes of age (<1 and >70 years)
Chemotherapy
Malignancy
Previous colonisation (≥2 sites)
Gastric acid suppression
Indwelling catheter (CVC, Hickmann catheter)
Total parenteral nutrition
Neutropenia (<500/mm ³)
Surgery (gastrointestinal) or gastrointestinal damage
Mechanical ventilation
Any renal failure (haemodialysis)
Malnutrition
ICU stay (>10 days), >APACHE II score
Severity of disease
Mucositis
GvHD (acute and chronic)
Stem-cell and organ transplant

Tabla 3

Tabla 4

Fuente: tomado de Richardson M, Lass C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (4): 5–24.⁴

Un último estudio consultado en 2018 realizado en Japón si bien se enfoca a micosis viscerales concuerda con los estudios previos antes descritos encontrando como principales comorbilidades en primer lugar neoplasias hematológicas malignas en primer lugar seguido de cáncer pulmonar. En lo que respecta a los agentes etiológicos principales se describen en orden de frecuencia a *Aspergillus sp.*, *Candida sp* y *Cryptococcus sp.*¹³

ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS Y MICOSIS

Desde los años noventa se hacía énfasis en el incremento de los hongos como causa de infecciones graves en inmunocomprometidos. Haciendo mención específicamente en pacientes hematológicos no solo se incrementa el riesgo por los factores subyacentes de la enfermedad sino que juegan un papel trascendental la duración con terapia antibiótica, quimioterapia intensiva, tratamiento con esteroides así como la permanencia y gravedad de la granulocitopenia, pacientes sometidos a trasplante de medula ósea y agotamiento de linfocitos T producto de la profilaxis para enfermedad injerto para huésped han sido informados como factores más asociados.¹⁴

De los padecimientos hematológicos asociados se encuentra la leucemia aguda, encontrándose incidencias globales con un amplio rango entre 20 y 80%. Jandrlic y colaboradores describen en su estudio haber encontrado infección en 68% de los pacientes correspondiendo a hongos un 58%, siendo *Candida albicans* el principal. Cabe destacar que este estudio se realizó en casos de autopsia con infección micótica sistémica en pacientes con enfermedad hematológica con una muestra de 40 pacientes.¹⁴

La mayoría de los datos descritos en este trabajo son datos que se han investigado en adultos, Dornbusch y colaboradores hacen una revisión sobre el diagnóstico de IFIs en niños inmunocomprometidos siendo más minuciosos con la evaluación del riesgo. Entre los factores que se describen se encuentra la enfermedad neoplásica primaria, defectos cuantitativos y cualitativos en neutrófilos, monocitos, linfocitos T, linfocitos B, anticuerpos,

interleucinas e integridad de la mucosa sin dejar de lado el tratamiento inmunosupresor que estén recibiendo.¹⁵

INFECCION POR VIRUS DE LA INMUODEFICIENCIA HUMANA Y MICOSIS

De manera específica las micosis sistémicas podemos dividir las en aquellas que son causadas por hongos patógenos sistémicos y aquellas originadas por un número cada vez mayor de hongos oportunistas. Cabe destacar que en su mayoría estos microorganismos son patógenos pulmonares.¹⁶

Las manifestaciones clínicas en este tipo de pacientes aparecen cuando los niveles de linfocitos CD4 son menores a 150 células/ μ l.¹⁶

Independientemente del gran factor predisponente que es para las múltiples infecciones y tumores el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, no debemos dejar de lado la etapa clínica de la infección por VIH, historia clínica de infección previa, virulencia del agente patógeno, ubicación geográfica entre otras.¹⁷

Las micosis son menos frecuentes que las infecciones bacterianas sin embargo las graves se producen en el inmunocomprometido como una nueva infección y como una reactivación de una enfermedad latente. Las infecciones pulmonares por hongos en algunas ocasiones preceden a la aparición de otras infecciones oportunistas, pero usualmente coexisten con otros patógenos.¹⁷

Dentro de las micosis que han aumentado su incidencia asociada a la epidemia de SIDA, se encuentra la criptococosis y la candidiasis oral y/o esofágica. Las infecciones micóticas oportunistas incluidas aquellas especies que provocan enfermedad localizada o sistémica

en diversos reportes oscila entre 58 y 81%, induciendo una mortalidad a consecuencia directa de 10-20% de los casos. Shibuya y cols. describen en su estudio que consta de 162 autopsias de pacientes con SIDA durante un periodo de 9 años en dos instituciones de Estados Unidos de América, 18 casos correspondieron a criptococosis generalizada que representó la enfermedad fúngica generalizada más común, solo precedida de microorganismos como *Candida* y *Aspergillus*.¹⁸

CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

El reconocimiento de estos cambios epidemiológicos es fundamental para el cuidado del paciente. El diagnóstico y tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas que siempre ha sido difícil se ha convertido en un reto aún mayor.¹⁹

El reconocimiento de estos cambios epidemiológicos es fundamental para el cuidado del paciente. Los elementos clave en la selección del agente antifúngico adecuado son el tipo de paciente (trasplantado de órgano sólido o células madre), la gravedad de la inmunosupresión, la historia de la exposición prolongada a los fármacos antifúngicos, el conocimiento de los géneros y especies del patógeno infeccioso y su patrón típico de susceptibilidad.²⁰

La estrategia terapéutica más aceptada es pautar tratamiento profiláctico en pacientes con riesgo de IFI e iniciar terapia empírica cuando aparecen signos clínicos compatibles con infección como neutropenia febril prolongada o signos de sepsis en enfermos críticos. Sin embargo, esta estrategia siempre ha tenido muchos detractores, ya que conlleva un uso inadecuado y excesivo de antifúngicos, lo que se relaciona con la aparición de efectos tóxicos, el desarrollo de resistencias y un gasto farmacéutico elevado.²⁰

ENFERMEDAD FÚNGICA NOSOCOMIAL

Las infecciones nosocomiales (del latín *nosocomium*, “hospital”) son infecciones adquiridas durante la estancia en un hospital y que no estaban presentes ni en el periodo de incubación ni en el momento del ingreso de un paciente.²¹

En general, estas infecciones están relacionadas con procedimientos asistenciales invasivos: la infección urinaria nosocomial con el cateterismo urinario, la infección respiratoria con la ventilación mecánica invasiva, la bacteriemia con el cateterismo vascular por citar algunos ejemplos. Sin embargo, no solamente los procedimientos invasivos juegan un papel importante en el desarrollo de infecciones nosocomiales, sino que el papel del huésped es evidentemente muy relevante.²¹

Las infecciones fúngicas nosocomiales han aumentado significativamente en los últimos 20 años y son una causa importante de morbilidad y mortalidad, esto es probablemente entre otras causas al uso amplio de modalidades más agresivas de tratamientos. Las principales corresponden a candidiasis y aspergilosis.²²

A diferencia de la candidiasis invasiva que puede afectar a los pacientes relativamente no inmunocomprometidos, la enfermedad invasiva causada por *Aspergillus sp* generalmente implica pacientes severamente inmunocomprometidos. En la actualidad no existe una definición uniforme de lo que constituye la aspergilosis nosocomial. Una de las principales razones de la dificultad de definir la aspergilosis nosocomial es que el periodo de incubación de la aspergilosis invasiva es desconocido. Por otra parte, el prolongado

periodo de inmunosupresión en los pacientes de alto riesgo hace que sea difícil de determinar si la exposición a las esporas se produjo durante la hospitalización o dentro de la comunidad. Una definición que se utiliza con frecuencia considera aspergilosis nosocomial como enfermedad invasiva que se produce después de 1 semana de hospitalización o a 2 semanas de alta del hospital.^{22,23}

Es trascendental conocer la epidemiología de las enfermedades fúngicas invasivas asociadas al entorno sanitario para intervenir de forma oportuna para su prevención. Entre los factores que se sugiere tomar en cuenta es identificar el tipo de pacientes que mayor riesgo tienen de este tipo de infecciones, periodos de mayor riesgo y perfil epidemiológico propio del género y especie, así como sus resistencias.²⁴

DIAGNÓSTICO EN MUESTRAS CLÍNICAS

Las infecciones fúngicas invasivas siguen siendo difíciles de diagnosticar especialmente en etapas tempranas. El diagnóstico definitivo se basa en gran medida en procedimientos a través de biopsias con la confirmación histológica y el cultivo, aunque desafortunadamente en algunos casos debido a la condición clínica del paciente es imposible obtener una biopsia.²⁵

La dificultad en la evaluación de las infecciones fúngicas, salvo la exclusión de aquellos pacientes que sobreviven a la infección o mueren sin someterse a un examen, los estudios de autopsia siguen siendo una fuente importante de información sobre la incidencia y la importancia en este tipo de infecciones.²⁵

Las indicaciones de laboratorio para el diagnóstico de infecciones fúngicas incluyen pruebas radiológicas, microbiológicas, moleculares y serológicas.²⁶

El diagnóstico de los hongos levaduriformes que son los mas frecuentes, se basa en la observación directa, el cultivo y la serología. A pesar del aumento en estas causas de morbimortalidad y diversos estudios realizados al respecto, se basan en la detección de antígeno mediante la prueba Platelia *Candida* Ag sin embargo resulta en una baja sensibilidad de esta.²⁷

La tipificación del hongo causal casi siempre puede hacerse mediante cultivo, pero su capacidad invasiva únicamente puede demostrarse con el estudio histopatológico por lo tanto requiere de un trabajo en equipo entre microbiología y patología. El diagnóstico morfológico de las micosis no siempre es posible, ningún daño tisular parece ser enteramente patognomónico de las micosis. Es importante tener presente que las muestras para el diagnóstico pueden proceder de líquidos o tomas citológicas o tejidos procedentes de biopsias o autopsias. Los factores de virulencia, el patrón histológico, las características del hongo y las técnicas de tinción son indispensables junto con la correlación clínico-patológica para apoyar el diagnóstico si clínicamente existe sospecha de enfermedad infecciosa.²⁸

Los estudios de biología molecular en bloques de parafina realizando PCR panfúngica, Ruangritchankul y cols. describen alto rendimiento de la prueba no solo en diagnóstico a través de biopsias o estudios retrospectivos de autopsia, sino necesario para el tratamiento antimicótico dirigido.²⁹

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

En los últimos años el consumo antifúngico ha aumentado. Aproximadamente el 7% de todos los episodios febriles en pacientes inmunodeprimidos puede ser atribuida a IFI. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y

Aspergillus fumigatus. Sin embargo, en los últimos años, debido al uso profiláctico de fármacos antifúngicos, las IFI han sido causadas por *Candida no albicans*, *Aspergillus no fumigatus*, zigomicetos, hongos hialinos como *Fusarium* y *Scedosporium* así como por levaduras oportunistas como *Trichosporon* y *Rhodotorula*.³⁰

El manejo de IFI tiene dos serias restricciones: primero son difíciles de tratar y segundo difícil de diagnosticar. La utilidad limitada de técnicas de diagnóstico es en gran parte responsable del hecho de que muchas de estas infecciones solo se detecten en etapas bastante tardías.³¹

La incertidumbre sobre la posible presencia de una IFI junto con el mal pronóstico cuando la enfermedad se ha vuelto totalmente establecida ha llevado a muchos investigadores a explorar una variedad de estrategias terapéuticas. En pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas y las infecciones fúngicas sistémicas comprobados por histología, los índices de mortalidad pueden superar el 90%. Por lo tanto, el tratamiento antifúngico empírico se inicia en la mayoría de los casos de infecciones por hongos probables o sospechosos. Fiebre persistente de origen desconocido que no responde a antibióticos de amplio espectro en pacientes neutropénicos es generalmente aceptado como una indicación para el tratamiento antimicótico sistémico pero el tiempo recomendado para el inicio de la terapia empírica va de 3 a 7 días después del inicio del tratamiento antibiótico empírico.³¹

Un metaanálisis indica que el tratamiento antifúngico empírico se asocia con una menor tasa de IFI, pero no hubo diferencias significativas en la mortalidad general. Estos estudios pueden haber sido sesgados ofreciendo un apoyo débil a la práctica habitual, finalmente los azoles deben preferirse a la anfotericina B o caspofungina. La terapia antifúngica profiláctica debe ser considerada y mayormente investigada.³²

Una reducción de la necesidad de un tratamiento empírico de infecciones fúngicas en pacientes con cáncer podría lograrse a través de un mejor abordaje diagnóstico de estas infecciones y una definición clara de los pacientes en mayor riesgo de desarrollar este tipo de infecciones. Hasta lograr estos objetivos, la terapia empírica, aunque no satisfactoria desde el punto de vista racional, se quedará con nosotros. Por lo tanto, es importante para delinear algoritmos que tomen en cuenta pruebas diagnósticas, así como las consideraciones prácticas y económicas para la elección de los agentes óptimos para ser utilizados. Los tópicos a considerar aquí son la eficacia, seguridad y coste; estos aspectos tienen que ser integrados para proporcionar un enfoque aceptable para el manejo de todo tipo de pacientes considerados como de alto riesgo para el desarrollo de IFI.³³

RESISTENCIA A LOS ANTIFUNGICOS

Los hongos patógenos son causa de infecciones que amenazan la vida en un número creciente de pacientes inmunocomprometidos. La resistencia intrínseca a la terapia antifúngica observado en algunos géneros, junto con el desarrollo de la resistencia durante el tratamiento en otros, se está convirtiendo en un problema importante en la gestión de estas enfermedades.³⁴

Mundialmente se ha observado incremento en los casos de micosis asociada a falla terapéutica lo cual es atribuible a una deficiencia en la función inmunológica, baja biodisponibilidad de los antimicóticos, alteración en el metabolismo de los antifúngicos, interacciones medicamentosas y resistencia antifúngica primaria o secundaria.³⁵

El incremento en la frecuencia de infecciones por *Candida* no albicans y *Aspergillus* no fumigatus son más resistentes al tratamiento estándar en comparación con la especie de los agentes más comunes. La disponibilidad de triazoles de amplio espectro y

equinocandinas representan un avance muy importante en los tratamientos, pero aun la mortalidad se mantiene alta.³⁶

Los mecanismos de resistencia a fármacos antifúngicos son complejos, factores clínicos, celulares, moleculares, entre otros siempre están presentes, alteraciones en la membrana del ergosterol y mutaciones secundarias en la vía que sintetiza estos componentes parece ser el mecanismo más característico de resistencia al polieno sobre todo del género *Candida* y levaduras genéticamente no patógenas como *Saccharomyces cerevisiae*.³⁷

Otro mecanismo importante estudiado es la sobreexpresión de bombas de flujo de salida del transportador ABC que confieren resistencia a muchos compuestos tóxicos sobre todo en estudios sobre *Candida albicans* y *glabrata* y poco menos estudiado en otros patógenos importantes. La realidad es que la resistencia no está bien establecida, es multifactorial y seguimos dependiendo de la evaluación de factores predisponentes y diagnóstico clínico, microbiológico y por patología lo más tempranamente posible.³⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las infecciones fúngicas constituyen una causa de morbimortalidad importante en pacientes inmunocomprometidos y gravemente enfermos. Desafortunadamente, en el caso de la infección micótica invasiva, incluso en etapas tempranas, el diagnóstico precoz sigue siendo difícil y en ocasiones permanecen sin ser detectadas.

Existen diversos factores que dificultan el diagnóstico clínico temprano, algunos asociados al huésped y otros al microorganismo involucrado, entre los que podemos citar está la gravedad de la inmunosupresión, la exposición prolongada al hongo, la resistencia antifúngica primaria o secundaria, limitación en los métodos diagnósticos clínicos o dificultad en la toma de biopsias que requieren confirmación histológica, así como búsqueda de atención tardía por parte del enfermo.

En los últimos años los nuevos agentes antifúngicos se han hecho disponibles, otorgando profilaxis o terapia empírica como parte de los algoritmos del manejo clínico estándar lo que resulta en un cambio en la atención de estas infecciones, sin embargo, la tasa de mortalidad sigue siendo alta y se necesitan nuevas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

Diversos estudios documentan graves discrepancias en la causa básica de muerte según consta en los certificados de defunción, cuando se determina clínicamente y es diferente a los diagnósticos de autopsias. En respuesta a este desafío la patología quirúrgica esta llamada a hacer diagnósticos en muestras citológicas y biopsias, de aquí radica la importancia de conocer ¿Cuál es la prevalencia de infecciones fúngicas localizadas y sistémicas en estudios postmortem realizados en el Hospital General “Dr Miguel Silva”?

- **OBJETIVO GENERAL:**

- ✓ Determinar la prevalencia de infecciones fúngicas localizadas y sistémicas en estudios postmortem realizados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- ✓ Identificar la frecuencia, distribución y presentación orgánica de las infecciones fúngicas en estudios postmortem del Hospital General “Dr. Miguel Silva”
- ✓ Identificar la comorbilidad subyacente y método diagnóstico asociados a las infecciones fúngicas localizadas y sistémicas en estudios postmortem del Hospital General “Dr. Miguel Silva”
- ✓ Determinar el o los agentes etiológicos más frecuentemente asociados y tratamiento empírico antimicrobiano, antifúngico o ambos, utilizado durante su estancia hospitalaria.
- ✓ Relacionar la congruencia del diagnóstico clínico en nota de defunción y el diagnóstico anatomopatológico definitivo.

JUSTIFICACIÓN.

La patología postmortem sigue siendo una línea de investigación que contribuye a la vigilancia de la salud pública a través de la detección de enfermedades contagiosas, identificación de riesgos ambientales y al aporte de estadísticas proporcionando datos fiables. Desafortunadamente a medida que las autopsias disminuyen también lo hace la precisión de las estadísticas vitales.

Derivado de esta investigación sobre el tema se encuentra que los datos escritos sobre esto son escasos, explorándose este punto solo de manera parcial. Este trabajo da a conocer en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” la relevancia de esta entidad ya que no hay estudios previos en esta institución con la problemática antes descrita.

No solo es de interés estadístico determinar la prevalencia de infecciones fúngicas localizadas y sistémicas en los estudios de autopsia de este nosocomio, sino que permite evaluar datos adicionales sobre la etiología, la enfermedad subyacente, los factores de riesgo específicos y esenciales para el control de calidad, así como mejorar los protocolos de tratamiento, con el fin otorgar al paciente enfermo una atención oportuna.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO Y CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

UNIVERSO O POBLACIÓN.

Protocolos de autopsia y expedientes clínicos de pacientes fallecidos por enfermedad infecciosa en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de 1990 al 2014.

MUESTRA.

Protocolos de autopsia y expedientes clínicos de pacientes fallecidos por enfermedad infecciosa, de cualquier edad, en un periodo de 24 años, de enero de 1990 a diciembre de 2014 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva.”

El tipo de muestreo es no probabilístico por conveniencia en virtud de que se toma como unidad de análisis al universo de estudio.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN:

Protocolos de estudios postmortem y expedientes clínicos de hombres y mujeres de cualquier edad con diagnóstico anatomopatológico definitivo, infeccioso y que cuente con laminillas disponibles para corroborar diagnóstico en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Protocolos de autopsia y expedientes clínicos del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo comprendido entre Enero de 1990 a Diciembre de 2014, con laminillas disponibles para corroborar el diagnóstico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Protocolos de autopsia y expedientes clínicos incompletos, así como ausencia de laminillas para corroborar diagnóstico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Ausencia de protocolos de autopsia y expedientes clínicos.

Definición de variables y unidades de medida:

Variable dependiente: Prevalencia de infecciones fúngicas localizadas y sistémicas.

Variable independiente: Estudios postmortem.

VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador de la variable
Prevalencia de infecciones fúngicas localizadas y sistémicas	Condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso (micótico)	Condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso (micótico) en estudios postmortem	Cuantitativa discreta	Número de casos

VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador de la variable
ESTUDIO POSTMORTEM	Método anatomopatológico postmortem que permite estudiar los procesos patológicos, su	Resultado anatomopatológico definitivo	Cualitativa nominal	1 estudio postmortem por causa bacteriana. 2 estudio

	relación con la clínica, la fisiopatología y causa de muerte.			postmortem por causa fúngica
--	---	--	--	------------------------------

COVARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador de la variable
Sexo	Se refiere a las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Identificación del sexo al momento de realizar el estudio postmortem	Cualitativa nominal	1 hombre 2 mujer
Edad	El tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Número de años cumplidos según la fecha de nacimiento al momento de realizar el estudio postmortem	Cuantitativa discreta	Número de años cumplidos
Presentación orgánica	Afectación de uno o más órganos secundarios al microorganismos	Reporte anatomopatológico definitivo	Cualitativa nominal	1 Pulmón 2 Encéfalo 3 Hígado 4 Ganglio linfático 5 Riñón 6 Otros
Comorbilidad	Proporción de personas que están enfermas en un sitio y tiempo determinado	Identificar en el expediente clínico antecedentes y/o enfermedades del paciente sometido a estudio postmortem	Cualitativa nominal	1 Prematurez 2 Diabetes 3 Enfermedad hematológica maligna 4 VIH/SIDA

				<p>5 Más de una</p> <p>6 Otras</p> <p>7 Ninguna</p>
Método diagnóstico de la infección	Es el procedimiento mediante el material nutritivo en el que se puede recuperar, multiplicar y aislar los microorganismos, así como efectuar pruebas de susceptibilidad.	Verificar si se realizó cultivo de tejido y/o líquido orgánico del paciente sometido a estudio postmortem.	Cualitativa nominal	<p>1 con cultivo</p> <p>2 sin cultivo</p>
Agente biológico	Cualquier microorganismo capaz de producir cualquier tipo de infección, alergia o toxicidad en humanos, animales u otros seres vivos.	Identificar al estudio histopatológico la presencia de algún agente micótico presente.	Cualitativa nominal	<p>1 Candida</p> <p>2 Aspergillus</p> <p>3 Cryptococcus</p> <p>4 Coccidioidomycosis</p> <p>5 Histoplasmosis</p> <p>6 Otros</p>
Tipo de antibiótico				<p>1 Antibacterianos</p> <p>2 Antifúngicos</p> <p>3 Antimicrobianos+antifúngicos</p> <p>4 Sin tratamiento antimicrobiano</p>
Tratamiento empírico antimicrobiano	Es aquel que se inicia antes de disponer de información completa y/o definitiva sobre la infección que se desea tratar y es por tanto un	Verificar en el expediente clínico si se prescribió algún tipo de tratamiento antimicrobiano durante la estancia intrahospitalaria	Cualitativa nominal	<p>1 Aminoglucósidos</p> <p>2 Betalactámicos</p> <p>3 Quinolonas</p> <p>4 Cefalosporinas</p> <p>5 Carbapenémicos</p>

	tratamiento de probabilidad.	del paciente.		6 Macrólidos 7 Otros antimicrobianos 8 Imidazoles 9 Triazoles 10 Polienicos 11 No polienicos 12 Otros Antifúngicos
Congruencia anatomoclínica	Congruencia entre lo encontrado entre el diagnóstico clínico y el resultado anatomopatológico final	Mediante la revisión de expediente clínico y reporte anatomopatológico final	Cualitativa nominal	1 SI 2 NO

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos se obtendrán de los archivos bibliográficos y electrónicos del departamento de Anatomía Patológica de primera instancia buscando en los libros correspondientes a protocolos de autopsia de enero de 1990 a febrero de 2014 aquellos que correspondan a resultado anatomopatológico infeccioso, posteriormente discriminar aquellas con resultado positivo a infección fúngica, enseguida buscar el expediente clínico correspondiente y verificar la existencia de las laminillas para corroborar diagnóstico histológico capturando los datos que corresponden a los criterios de inclusión en un formato diseñado por los investigadores del estudio.

PROCEDIMIENTO:

Se realizará estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas, cálculo de media, mediana, moda a través de paquete estadístico SPSS. La información se presentará en cuadros, gráficas y tablas de contingencia.

ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudio de investigación se llevó a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. No se requirió firma de consentimiento informado ya que en la recolección de datos solo se

utilizarán archivos de protocolos y expedientes de pacientes fallecidos durante un periodo establecido de tiempo en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” por lo que no se afecta ningún principio fundamental de la Bioética, apegados a los principios éticos para investigaciones medicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Rio de Janeiro (2014).

RESULTADOS

En el periodo que comprende el estudio, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se realizaron un total de 937 autopsias, de estas fueron seleccionados 242 casos con diagnóstico postmortem de enfermedad infecciosa y 35 de estas con afección por hongos consistentes en resultados de análisis de piezas patológicas, los cuales se describen a continuación: Los pacientes en cuanto al género fueron Hombres 27 (77.1%) y mujeres 8 (22.9%); la edad promedio fue de 34.14 ± 19 años. En cuanto a la comorbilidad de los pacientes fue más frecuente la opción “Otras” 12 (34%) seguida de VIH/SIDA 9 (25.7%) que las descritas en el protocolo como se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Estadística descriptiva de los pacientes y comorbilidad.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sexo		
Hombre	27	77.1
Mujer	8	22.9
Edad (Años)		
	$34.14 \pm 19.95^*$	
Comorbilidad		
Prematuros	1	2.9
Diabetes mellitus	2	5.7
Enf Hem Mal	4	11.4
VIH/SIDA	9	25.7
Otras	12	34.3
Ninguna	7	20

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje.

*Datos mostrados en media y desviación estándar

En relación con los órganos afectados, la de mayor prevalencia fue aquellas micosis que invadieron más de 1 órgano 16 (45.7%), seguida de pulmón 14 (40%). El diagnóstico a través de cultivo fue de 12 (34.3%). El agente patógeno detectado con mayor frecuencia fue: *Aspergillus* 17 (48.6%) seguido de Histoplasmosis 5 (14.3%). No hubo congruencia anátomo-clínico en 18 (51.4%) pacientes. El tipo de antibiótico recetado fueron los antibacterianos con 26 (74.3%) seguidos de la terapia combinada antibacteriano y antifúngico 4 (11.4%). El número de antimicrobianos usados en mayor frecuencia fueron de 2 en 15 (42.9%) pacientes y 1 en 9 (25.7%) pacientes. El cuadro 2 muestra a detalle los datos diagnósticos y terapéuticos:

Cuadro 2. Características anatómicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Órgano		
Pulmón	14	40
Encéfalo	5	14.3
> 1 órgano	16	45.7
Diagnóstico		
Con cultivo	12	34.3
Sin cultivo	23	65.7
Agente biológico		
Cándida	2	5.7
<i>Aspergillus</i>	17	48.6
<i>Cryptococcus</i>	4	11.4
Coccidioidomicosis	3	8.6

Histoplasmosis	5	14.3
Otros	4	11.4

**Congruencia
Anátomo Clínica**

Si	17	48.6
No	18	51.4

**Tipo de
Antibiótico**

Antibacterianos	26	74.3
Antifúngicos	1	2.9
Antibac y Antifung	4	11.4
Sin Tratamiento	4	11.4

Número de Antibióticos

0	4	11.4
1	9	25.7
2	15	42.9
3	3	8.6
4	2	5.7
5	2	5.7

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje

En relación con el agente micótico causal más frecuente en relación al género tenemos a Aspergillus en Masculino 11 (41%) y a Criptococcus en el Femenino con 6 (75%), ver cuadro 3.

Cuadro 3. Prevalencia de micosis según sexo.

	HOMBRE		MUJER	
CANDIDA	1	4%	0	0%
ASPERGILLUS	11	41%	1	13%
CRIPTOCOCCUS	3	11%	6	75%
COCCIDIOIDOMICOSIS	3	11%	1	13%
HISTOPLASMOSIS	5	19%	0	0%
OTRO	4	15%	0	0%

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje

El agente causal más frecuente en órganos fue Aspergillus teniendo en Pulmón 10 (71%), encéfalo 2 (40%) y más de un órgano 5 (31%), ver el cuadro 4:

Cuadro 4. Prevalencia según el sitio anatómico

	PULMÓN		ENCÉFALO		> 1 ORGANO	
CANDIDA	0	0%	0	0%	2	13%
ASPERGILLUS	10	71%	2	40%	5	31%
CRIPTOCOCCUS	1	7%	1	20%	2	13%
COCCIDIOIDOMICOSIS	0	0%	1	20%	2	13%
HISTOPLASMOSIS	0	0%	0	0%	5	31%
OTRO	3	21%	1	20%	0	0%

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje

La prevalencia de micosis en relación con la comorbilidad de los pacientes fue la siguiente, para prematuros fue *Cándida* 1 (100%), para Diabetes mellitus: *Criptococcus* 1 (100%), Enfermedad hemática maligna (EHM) *Criptococcus* 2 (50%), VIH/SIDA: *Histoplasmosis* 4 (44%), otras comorbilidades: *Aspergillus* 9 (75%) y sin comorbilidades: *Aspergillus* 7 (100%); ver cuadro 5:

Cuadro 5. Prevalencia de micosis de acuerdo con la comorbilidad del paciente

	PREMATURO	DIABETES	EHM	VIH/SIDA	OTRO	NINGUNO						
CANDIDA	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	1	8%	0	0%
ASPERGILLUS	0	0%	0	0%	1	25%	0	0%	9	75%	7	100%
CRIPTOCOCCUS	0	0%	1	100%	2	50%	1	11%	1	8%	0	0%
COCCIDIOIDOMICOSIS	0	0%	0	0%	0	0%	1	11%	1	8%	0	0%
HISTOPLASMOSIS	0	0%	0	0%	1	25%	4	44%	0	0%	0	0%
OTRO	0	0%	0	0%	0	0%	3	33%	0	0%	0	0%

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje

La congruencia clínica fue encontrada positiva en *Aspergillus* con un total de 7 (47%) seguida de *Coccidioidomycosis* 3 (25%); la no congruencia clínica fue para *Aspergillus* 9 (50%), ver cuadro 6:

Cuadro 6. Prevalencia de micosis de acuerdo a congruencia clínica

	C.C.	S.C.		
CANDIDA	1	8%	1	4%
ASPERGILLUS	7	58%	10	43%
CRIPTOCOCCUS	0	0%	4	17%
COCCIDIOIDOMICOSIS	3	25%	0	0%

HISTOPLASMOSIS	1	8%	4	17%
OTRO	0	0%	4	17%

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje

El uso de los antimicrobianos en los pacientes se describe como sigue: el uso de antibacterianos fue más frecuente en *Aspergillus* 13 (50%); antifúngico en *Aspergillus* 1 (100%); el uso combinado de antibiótico y antifúngico fue para *Histoplasmosis* 2 (50%) y otra terapia en 2 (50%); cuadro 7:

Cuadro 7. Prevalencia de micosis de acuerdo con antibiótico usado

	ANTIBACTERIANO	ANTIFUNGICO	ANTIB+ANTIF	OTRO
CANDIDA	2	8%	0	0%
ASPERGILLUS	13	50%	1	100%
CRUPTOCOCCUS	3	12%	0	0%
COCCIDIOIDOMICOSIS	2	8%	0	0%
HISTOPLASMOSIS	3	12%	0	0%
OTRO	3	12%	0	0%

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje

La prevalencia de la congruencia anátomo-clínica en base al tipo de agente fue como sigue: hubo congruencia para *Aspergillus* con 8 (47%) pacientes seguidos de otros agentes 3 (18%) y al final *Cándida*, *Criptococcus* e *Histoplasmosis* con 2 (12%) cada uno. No hubo congruencia anátomo-clínica con: *Aspergillus* 9 (50%), seguido de *Coccidioidomicosis* e *Histoplasmosis* con 3 (17%) cada uno; cuadro 8:

Cuadro 8. Prevalencia de micosis de acuerdo a congruencia anátomo-clínica

	SI		NO	
CANDIDA	2	12%	0	0%
ASPERGILLUS	8	47%	9	50%
CRIPTOCOCCUS	2	12%	2	11%
COCCIDIOIDOMICOSIS	0	0%	3	17%
HISTOPLASMOSIS	2	12%	3	17%
OTRO	3	18%	1	6%

Datos mostrados en frecuencia y porcentaje

La prevalencia otorgada en el número de antimicrobianos en relación con el tipo de agente causal fue el siguiente: 8 (53%) pacientes recibieron 2 medicamentos mientras que la monoterapia fue en 3 pacientes (33%) ambos datos con Aspergillus. Hubo solo 2 (100%) pacientes que habían recibido hasta 5 fármacos. Ver cuadro 9:

Cuadro 9. Prevalencia de micosis de acuerdo con número de antibióticos usados.

	0		1		2		3		4		5	
CANDIDA	0	0%	1	11%	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%
ASPERGILLUS	2	50%	3	33%	8	53%	1	33%	1	50%	2	100%
CRIPTOCOCCUS	1	25%	2	22%	1	7%	0	0%	0	0%	0	0%
COCCIDIOIDOMICOSIS	0	0%	0	0%	2	13%	1	33%	0	0%	0	0%
HISTOPLASMOSIS	0	0%	2	22%	1	7%	1	33%	1	50%	0	0%
OTRO	1	25%	1	11%	2	13%	0	0%	0	0%	0	0%

DISCUSIÓN

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la esperanza de vida y a la par la supervivencia prolongada de pacientes con enfermedades subyacentes que ponen en peligro la vida y que sumado a estados inmunológicos deteriorados las infecciones micóticas sobre todo las invasivas se han convertido en una de las principales causas de morbilidad intrahospitalaria.²⁵

En el presente trabajo se realizó una revisión de autopsias que comprenden un periodo de 22 años de los cuales fueron seleccionados 242 casos de un total de 937 que correspondieron a un 25.8% del total de la muestra con un promedio de edad de 34.14 años \pm 19.95 años (rango de edad 12 días-86años). La distribución por género predominó en hombres con un 77.1%.

Groll y cols. obtuvieron en su estudio similares resultados respecto a distribución por género no así en cuanto a la media de edad que para ellos fue de 49 años.²⁵

Las comorbilidades asociadas al desarrollo de enfermedad fúngica sobre todo invasiva parecen estar bien establecidas, hablamos de forma general todas aquellas que involucran inmunodeficiencias entre las que destaca VIH/SIDA, enfermedades hematológicas malignas, tratamientos antineoplásicos, antimicrobianos e incluso estancia intrahospitalaria prolongada.

Respecto a nuestros hallazgos entre las primeras causas de comorbilidad encontramos al VIH y enfermedades hematológicas malignas lo que concuerda con los estudios presentados por Ruangritchankul y cols en 2015, Quindós en 2002, Jandrlic en 1995, Richardson 2008, Lehrnbecher en 2010.^{29,39,14,4,3}

En lo que respecta a la afección por órganos, sistema respiratorio y gastrointestinal fueron los principales según Ruangritchankul y Lehrnbecher.^{29,3}

Nuestros hallazgos fueron afección en más de un órgano con un 45.7% seguido de pulmón con 40% y en un tercer lugar a nivel cerebral con 14.3%.

El diagnóstico mediante cultivo en nuestros casos fue de menos del 50%. Tomando en cuenta que en nuestros casos la mayor frecuencia fue afectación de más de 1 órgano, en las micosis invasoras los métodos de diagnóstico deberían permitir determinar la etiología en menos de 48h o “en tiempo real” menos de 8h. Cultivos e identificación morfológica, inmunológica, enzimática, fisiológica o por sondas de ADN para las primeras o microscopia, serología, detección de metabolitos o diagnóstico molecular para la segunda.³⁸

El agente etiológico encontrado en los primeros tres lugares por orden de frecuencia fueron *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Criptococcus*. Solo observamos que en el estudio de Ruangritchankul también el primer agente patógeno fue el más frecuente.²⁹ Es importante hacer énfasis que el *Aspergillus* está asociado con infecciones más severas asociadas a uso de tratamientos antimicrobianos y enfermedades hematológicas malignas. Cabe destacar que el primer agente causal que se describe en la mayoría de los estudios como lo es *Candida sp* no apareció con la frecuencia esperada en nuestro estudio. Si bien las comorbilidades asociadas a este microorganismo son compartidas con algunos otros quizá tenga que ver el entorno geográfico la que resulta trascendental en la aparición de otros patógenos antes que esta.

Respecto al tratamiento antimicrobiano que recibieron los pacientes antes de morir identificamos que la mayoría recibió 2 fármacos antibacterianos, uno o ninguno en ese orden respectivamente.

Es importante no perder de vista los principales factores a identificar para elegir terapia antifúngica, entre las que destacan fiebre refractaria a antibacterianos, pacientes neutropénicos, bajo tratamiento inmunosupresor por trasplante o SIDA.^{20,30}

Aun cuando no hay un protocolo perfectamente establecido para terapia empírica antifúngica este último se asocia con una tasa más baja de infección fúngica invasiva sin embargo no se ha hecho evidente una significancia importante en relación a la mortalidad. Se menciona un sesgo importante en este tipo de trabajos incluso desde la misma definición de a que podemos considerar infección fúngica invasora aun así entre los tratamientos preferidos a utilizar se encuentran los azoles, anfotericina B y caspofungina, aunque aún hay que investigarlo más a fondo.³²

CONCLUSIONES

Este trabajo realizado en estudios postmortem del que se hizo una revisión de los casos de infecciones micóticas durante un periodo de 22 años en el Hospital General Dr. Miguel Silva permitió describir que las infecciones fúngicas invasivas fueron más frecuentes en el género masculino con una media de 34.14 años.

La prevalencia de micosis de acuerdo a la comorbilidad del paciente encontramos a *Candida sp* para prematuridad, *Criptococcus* para Diabetes Mellitus y *Aspergillus* para pacientes sin comorbilidad.

La congruencia anatomoclínica en base al tipo de agente se dio para el género *Aspergillus* en 47% de los casos.

El tratamiento acorde al agente causal fue subóptimo ya que en solo en un caso correspondiente a micosis se otorgó el tratamiento con antifúngico.

Se debe hacer énfasis en un rápido abordaje diagnóstico entre lo que debemos incluir están los criterios clínicos, microbiológicos, radiológicos que permitan disminuir la mortalidad.

La disminución en el número de autopsias a nivel mundial sesga las estadísticas confiables de morbi-mortalidad ya que estadísticas más exactas harán posible la atención médica específica ahorrando incluso costos en los servicios de salud.

La autopsia sigue siendo una herramienta importante de control de calidad en el diagnóstico y terapéutica, así como para la educación médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Rodríguez L, Sánchez M, Medina G. La autopsia: la consulta final. Rev Biomed. 1997; 8: 171-196.
- 2.- Edward L, Mazuchowski II, Meier P. The Modern Autopsy: What to Do if Infection Is Suspected. Archives of Medical Research 2005; 36: 713–723.
- 3.- Lehrnbecher T, Frank C, Engels K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. Journal of Infection 2010; 61: 259-265.
- 4.- Richardson M, Lass C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (4): 5–24.
- 5.- Koch S, Höhne F, Tietz H. Indicence of systemic mycoses in autopsy material. Mycoses 2004; 47: 40-46.
- 6.- Calderón A.L., Piña K, Leal A.M. Características clinicopatológicas y distribución del número de autopsias de pacientes fallecidos por coccidioidomicosis en un hospital de referencia del noreste de México. Gac Méd Méx 2004; 140(4): 399-404.
- 7.- Lara-Torres CO, Aguirre-Quezada DE, Chávez-Macías L, Olvera-Rabiela JE. Micosis en el sistema nervioso central. Estudio clínico-patológico de 75 casos de autopsias efectuadas de 1989 a 2004. Patología Rev Latinoam 2011; 49(3):196-201.
- 8.- Arteaga E, Capó V, Pérez M. Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias. Rev Iberoam Micol 1998; 15: 33-35.

- 9.- Enoch D.A., Ludlam H.A., Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *Journal of Medical Microbiology* 2006; 55: 809-818.
- 10.- García Fontgivell J., Mayayo Artal E., Prevalencia de la patología fúngica en biopsias y autopsias realizadas en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 201-208.
- 11.- Sanz M.A., Jarque I, Salavert M. Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp. And *Zygomycetes*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (7): 2–6
- 12.- Colombo T.E., Nunes M, Pires S. Identification of fungal disease at necropsy. *Pathology – Research and Practice* 2012; 208: 549– 552.
- 13.- Suzuki Y, Ohto H, Togano T, Kume H. Visceral Mycoses in Autopsied Cases in Japan from 1989 to 2013: Incidence of cases with *Mucormycetes* is Increasing. *Medical Mycology Journal*. 2018;59(4):53-62.
- 14.- Jandrlic M, Labar B, Nemet D. An Autopsy Study of Systemic Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, 14(9):768-774.
- 15.- Dornbusch H.J, Groll A, Walsh T.J. Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1328–1334.
- 16.- Rodriguez C, Arenas R, Moreno G, Micosis sistémicas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Actas Dermosifiliorg*. 2014;105(1):5-17.
- 17.- Rasheed M.U, Thajuddin N. Mycobacterial and fungal pathogens causing pulmonary complications in patients with HIV infection. *HIV & AIDS Review*. 2011;10:9-13.

- 18.- Shibuya K, Coulson W, Wollman J. Histopathology of Cryptococcosis and Other Fungal Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Int J Infect Dis.* 2001; 5:78-85.
- 19.- Aikawa N, Kohno S, Shibuya K. Current status of diagnosis and treatment of invasive fungal infections in Japan: the influence of the new Japanese guidelines. *J Infect Chemother* 2005; 11:278–287
- 20.- Cuenca-Estrella M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(5):257–264.
- 21.- Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(2):108–113.
- 22.- Alangaden G.J. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin N Am* 2011;25: 201–225.
- 23.- VandenBerg M, Verweij P, Voss A. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections: Invasive Aspergillosis and Environment. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34:221-227.
- 24.- Pemán J, Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(5):328–341.
- 25.- Groll A, Shah P, Mentzel C. Trends in the Postmortem Epidemiology of Invasive Fungal Infections at a University Hospital. *Journal of infection.* 1996;33:23-32.
- 26.- Badiie P, Alborzi A, Joukar M. Molecular Assay to detect nosocomial fungal infections in intensive care units. *European Journal of Internal Medicine.* 2011;22:611-615.

- 27.- Pontón J, del Palacio A. Avances y limitaciones del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por levaduras. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 181-186.
- 28.- Puras A, Montes M, Fernández P. Expresión morfológica de las infecciones fúngicas graves. Participación del patólogo en el diagnóstico. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 34-40
- 29.- Ruangritchankul K, Chindamporn A, Worasilchai N. Invasive fungal disease in university hospital: a PCR-based study of autopsy cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):14840-14852.
- 30.- Pauw B, Picazo J. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32(2): 167–71
- 31.- Ascioğlu S, Pauw B, Meis J. Prophylaxis and treatment of fungal infections associated with haematological malignancies. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;15: 159–168.
- 32.- Goldberg E, Gafter A, Robenshtok E. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2008;44: 2192 –2203.
- 33.- Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004;23: 105–112.
- 34.- Perea S, Patterson T. Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:1073–80.
- 35.- Manzano P, Méndez L, Hernández F. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gac Méd Méx* 2008;144(1):23-26.

- 36.- Shao P, Huang L, Hsueh P. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 30 (2007) 487–495.
- 37.- Kontoyiannis D, Lewis R. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet* 2002; 359: 1135–44.
- 38.- Morschhäuser J. Regulation of multidrug resistance in pathogenic fungi. *Fungal Genetics and Biology*. 2010(47): 94–106.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES

Numero de autopsia Edad

Sexo

Comorbilidad: Prematurez SI NO
Diabetes Mellitus SI NO
Enfermedad hematológica maligna SI NO
VIH/SIDA SI NO
Otras SI NO

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Tratamiento médico utilizado Si No

Antibióticos: Aminoglucósidos antimicóticos: Imidazoles
Betalactámicos Triazoles
Quinolonas Polienicos
Cefalosporinas No polienicos
Carbapenémicos Otros
Macrólidos
Otros

Diagnóstico anatomopatológico (infeccioso)

Microorganismo encontrado

Órgano(s) afectado(s)

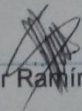
Cultivo Si No

Morelia Michoacán a 6 de Marzo de 2014

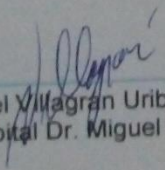
Con atención a:
Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe
Dra. Leilanie Arias González

Por medio de la presente me dirijo a usted solicitando su autorización para poder hacer uso del archivo del departamento de Anatomía Patológica y poder continuar con el proyecto de tesis para la titulación. Sin mas por el momento agradezco su atención.

Atentamente



Héctor Ramírez Ramírez



Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe
Director del Hospital Dr. Miguel Silva



Dra. Leilanie Arias González
Jefa del departamento de Patología



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS
 COORDINACIÓN DE CAPACITACIÓN DOCENTE
 Asignatura: seminario de investigación médica
 Competencia: pensamiento crítico reflexivo

Facultad de Medicina



Rúbrica para la evaluación de un informe final de investigación (tesis)

Nombre del Médico residente: Hector Ramiral Ramirez

Año de Residencia: 2012 - 2015

Sede: HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

Competencia genérica: pensamiento crítico-reflexivo (elaboración de un informe final de investigación -tesis-)

Situación: tutoría – asesoría.

Condiciones: a partir de un tema de interés del médico residente, acorde con el propósito del curso de especialización en cuestión, se evaluará el informe final de investigación.

Instrucciones para el profesor evaluador: en cada uno de los aspectos a evaluar (criterios), señale con una letra equis (X) la valoración que se le asigna al médico residente de acuerdo a los niveles de desempeño o ejecución, según la siguiente escala:

- 2 Aceptable
- 1 Aceptable con recomendaciones
- 0 No aceptable

En caso de que usted juzgue que existe algún punto no valorable, esto lo expresará con una letra equis (X) en el espacio de "No aplica"

Aspectos a evaluar (criterios)	Puntaje				
	Niveles de desempeño ó ejecución				
	Aceptable 2	Aceptable con recomendaciones 1	No aceptable 0	No aplica	Calificación
Presentación: hoja frontal	Muestra contenido completo con estructura solicitada	Muestra contenido completo, pero la estructura es distinta a la solicitada	El contenido está incompleto		2
Hoja de autorización de asesores	Presenta nombre completo de asesores y de la adscripción de cada uno, lugar de trabajo, teléfono y correo electrónico	Presenta nombre completo de asesores, pero faltan los datos personales	Ausencia de datos de los asesores		2
Resumen	Sigue las normas de un resumen estructurado. No incluye referencias	Sigue las normas de un resumen estructurado, pero el orden es inadecuado	No sigue las normas de un resumen estructurado		2
Antecedentes Científicos (marco teórico)	Proporcionan de manera concisa una visión clara y pertinente del estado actual de conocimientos sobre el problema estudiado	Falta claridad en la presentación de la visión del estado actual del conocimiento en relación con el	No tiene claridad y la visión no está actualizada en conocimientos		2

		problema estudiado			
Planteamiento del problema	Explica en forma clara el planteamiento del problema en el que se enmarca el estudio	Explica el problema que se plantea en el estudio, pero es de difícil comprensión	No explica el planteamiento del problema		2
Objetivos	El objetivo general y los específicos son claros y medibles. El objetivo general es congruente con el título, hipótesis, objetivos específicos, diseño y métodos. Los objetivos específicos son congruentes con el objetivo general y los métodos propuestos para alcanzar cada uno de ellos	El objetivo general y específicos son claros y medibles, pero no existe congruencia entre ellos ni con el título, hipótesis, diseño y métodos	No cuenta con objetivos definidos		2
Justificación	Expresa clara y completamente las necesidades de que se parte y cuál será su contribución y beneficio a la comunidad	Es clara, aunque describe de manera parcial las necesidades de que se parte y su contribución y beneficio a la comunidad	Expresa de manera confusa las necesidades y la contribución y beneficio a la comunidad		2
Material y métodos y diseño	Describe los apartados de manera organizada y pertinente de acuerdo con el tipo de estudio y diseño, universo de trabajo, sitio de realización del estudio, muestreo, criterios de selección, definición de variables, indicadores y escalas de medición, descripción del estudio, métodos y procedimientos, análisis estadístico y consideraciones éticas	Describe los apartados de manera organizada y pertinente de acuerdo al tipo de estudio y diseño, pero faltan incisos	Describe los apartados de manera desorganizada y no pertinente		2
Resultados	Su descripción está en correspondencia con los objetivos del estudio. Se describen de manera completa y en orden cronológico	Su descripción está en correspondencia con los objetivos del estudio. Se describen de manera completa, pero no cuentan con orden cronológico	Su descripción no atiende los objetivos del estudio -los pierde de vista-		2

Discusión	Su construcción tiene como eje los objetivos del estudio, la hipótesis, el marco teórico y los resultados (hallazgos)	Su construcción guarda relación parcial con todos o algunos de los siguientes aspectos: objetivos del estudio, la hipótesis, el marco teórico y los resultados (hallazgos)	Su construcción no guarda relación con los objetivos del estudio, la hipótesis, el marco teórico y los resultados (hallazgos)	2
Conclusiones	Están sustentadas en los resultados (hallazgos) en forma completa y acordes al título de la tesis, la descripción es clara	Están sustentadas parcialmente en los resultados (hallazgos) y acordes al título de la tesis, la descripción es clara	No están sustentadas en los resultados (hallazgos), la descripción no es clara	2
Bibliografía	Es actualizada y pertinente con respecto al problema de estudio y antecedentes científicos (marco teórico). La redacción está de acuerdo a los lineamientos internacionales solicitados	Falta actualizar algunas referencias, pero las demás son pertinentes con respecto al problema de estudio y antecedentes científicos (marco teórico). La redacción está de acuerdo a los lineamientos internacionales solicitados	La bibliografía no tiene relación con el problema de estudio y antecedentes científicos (marco teórico), y la redacción no considera los lineamientos internacionales solicitados	2

Recomendación: En caso de que usted juzgue que existe algún punto que no aplica a la evaluación de la tesis en cuestión, esto lo expresará en el espacio de observaciones; además deberá escribir el argumento que lo sustente. En el supuesto de que este juicio sea correcto, se calificará en la rúbrica como aceptable.

Criterios de competencia para residentes que cursan el tercer año

Calificación teórica máxima: 24 puntos

- ≤ 21 Aún no competente
- ≥ 22 Competente

Instrucciones:

Escriba el puntaje global obtenido en el apartado de "calificación" y señale con una letra (X) su valoración.

Calificación: 24

Nivel de desempeño académico

No aceptable () Aceptable con recomendaciones () Aceptable ()

Aun no competente: ()

Competente:

Observaciones: _____

Retroalimentación al médico residente:

Tema de importancia en la salud global.

Evaluador: Dr. Lina Uranga Hernández Román

Dr. Luis David Cárdenas Hernández

Nombre y firma
Fecha: 8-03-18