



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“PATRÓN DE RESISTENCIA ACTUAL EN CULTIVOS POSITIVOS
A *CANDIDA AURIS* EN PACIENTES ADMITIDOS A UNIDADES DE
CUIDADOS INTENSIVOS EN EL HOSPITAL GUILLERMO
ALMENARA IRIGOYEN - ESSALUD.
NOVIEMBRE 2022 – ABRIL 2023.”

“CURRENT RESISTANCE PATTERN IN POSITIVE CULTURES TO
CANDIDA AURIS IN PATIENTS ADMITTED TO INTENSIVE CARE
UNITS AT THE GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN HOSPITAL -
ESSALUD.
NOVEMBER 2022 – APRIL 2023.”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
TROPICALES.

AUTOR

JOSE CARLOS BALLENA LOPEZ

ASESOR

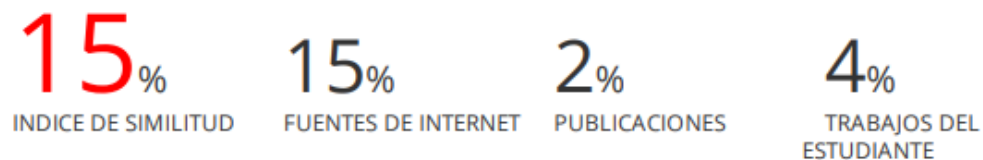
FERNANDO ALONSO MEJIA CORDERO.

LIMA – PERÚ

2023

PATRÓN DE RESISTENCIA ACTUAL EN CULTIVOS POSITIVOS A CANDIDA AURIS EN PACIENTES ADMITIDOS A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS EN EL HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN - ESSALUD. NOVIEMBRE 2022 - ABRIL

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
4	www.nutricionhospitalaria.org Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%
6	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
7	recercat.cat Fuente de Internet	1%

8	repositorioacademico.upc.edu.pe Fuente de Internet	1 %
9	steemit.com Fuente de Internet	1 %
10	www.trinitybiotech.com Fuente de Internet	1 %
11	observatorio.campus-virtual.org Fuente de Internet	<1 %
12	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

2.- RESUMEN

El objetivo del estudio es conocer el patrón de resistencia actual de *Candida auris* en cultivos obtenidos de pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, tomando en consideración que es el primer hospital con aislamientos confirmados en Perú. Tipo de estudio observacional, descriptivo y transversal. Población de estudio incluirá a todos los pacientes admitidos a servicios de cuidados intensivos, médicos y quirúrgicos, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, periodo noviembre 2022 – abril 2023; que además presenten aislamiento positivo a *Candida auris*. Se empleará una ficha de recolección de datos generales elaborada para este estudio, posteriormente se procederá a identificación por perfil fenotípico y sistema automatizado. Para el análisis estadístico se utilizará el programa STATA, junto a un análisis univariado.

Palabras: claves: *Candida auris*, farmacorresistencia, Perú.

3.- INTRODUCCIÓN

La infección por especies de candida representa una patología creciente en los últimos años. A pesar de datos epidemiológicos limitados en América latina, se establece que la incidencia de candidemia en esta región es alta comparada con otras. (1) Perú, cuenta con un estudio publicado en 2017, donde se evalúa la resistencia antifúngica de especies de candida en tres hospitales de Lima, durante los años 2013-2015. Datos obtenidos (158 aislamientos) muestran que *Candida albicans* es la especie

predominante. En cuanto a perfil de susceptibilidad: una, tres y cuatro cepas evidenciaron resistencia a voriconazol, posaconazol y fluconazol respectivamente. Mientras que no se obtuvieron cepas resistentes a anfotericina B y anidulafungina. (2) Como menciona Macalupú, la situación epidemiológica es compleja, haciendo que el tratamiento médico efectivo se deba basar en estudios de vigilancia local y regional. (3)

Sumado a esto, el Instituto Nacional de Salud, reportó en la semana 47 del 2020, la identificación y posterior confirmación de *Candida auris* en dos pacientes del hospital Almenara. (4) Sin embargo, como se expone en el reporte de Paucar, el hospital Almenara manejó tres pacientes con diagnóstico de colonización por *Candida auris*, obteniéndose un desenlace fatal (mortalidad asociada a infección Sars-Cov 2 severa). La confirmación microbiológica se obtuvo mediante MALDI-TOF MBT en el INS. (5) La importancia de la identificación de esta especie de candida se basa en la alta tasa de resistencia, 90% al menos a uno y 30% al menos a dos antifúngicos. Así mismo, su identificación está en relación con brotes intrahospitalarios y elevada mortalidad. (6)

El estudio llevado a cabo por Jacobs, EE.UU., en receptores de trasplante multivisceral con diagnóstico de peritonitis fúngica refractaria, arrojó aislamiento microbiológico confirmatorio a *Candida auris*; siendo el tratamiento antimicrobiano el mayor reto, pues se obtuvo pan-resistencia a cuatro clases de antifúngicos (azoles, equinocandinas, polienos y flucitosina) en 02 de las 19 cepas aisladas. Importancia absoluta toma el tratamiento efectivizado; llegando a la conclusión que el uso de monoterapia y de terapia combinada (equinocandina/anfotericina, y flucitosina/anfotericina) no

presentan efectos fungistáticos y fungidas significativos en el tratamiento de las cepas pan-resistentes. (7)

Múltiples estudios han puesto en evidencia el incremento de la prevalencia de infecciones fúngicas en pacientes con diagnóstico de infección Sars-Cov 2. Rauta, informa que, en India se evidenció un aumento significativo de infección por mucormicosis durante la segunda ola de Covid 19, comparada con la primera. Mayor importancia toma su informe, pues aclara que India presentó escasez de anfotericina con las implicaciones clínicas correspondientes. (8) La revisión sistemática llevada a cabo por Najeeb, presenta los factores de riesgo asociados a infección por *Candida auris*, realizándose una división entre factores clínicos (enfermedades crónicas, enfermedades hematológicas y neumonía asociada a ventilador), factores asociados al tratamiento (uso de dispositivos invasivos, tratamiento con corticoides y tocilizumab, colonización de termómetros y medidas de aislamiento respiratorio inadecuadas) y factores no clínicos (estancia prolongada en UCI, edad > 60años, obesidad y sexo masculino). (9)

Mediante un metaanálisis, se acuña el termino CACa (Covid 19 asociado a infección por *Candida auris*); el cuál se llevó a cabo desde diciembre 2019 hasta abril 2022. Resultados obtenidos: prevalencia y mortalidad estimada de 5.7% y 67,8% respectivamente, hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (59,37%), seguida de diabetes mellitus (52,89%); fungemia, forma más prevalente de infección (96,6%), y catéter venoso central como el dispositivo médico más prevalente al diagnóstico (95,7%); OR de 3,27 para el sexo masculino. Concluyendo que la

prevalencia de *Candida auris* ha disminuido durante el transcurso de la pandemia, comparación hecha con la era Pre-Covid – Reino Unido: 13.9%, USA: 31.26% e India: 32.7%; objetivando, el cambio de prevalencia de Asia a América. (10)

Mención importante al tipo de paciente vulnerable a las infecciones intrahospitalarias por su alterado estado de inmunidad. Almenara se erige como uno de los máximos centros en efectivizar el trasplante de órganos y tejidos; cuya producción durante pandemia no se limitó, habiendo realizado más de 120 trasplantes. (11) Como bien presenta Theodoropoulos en su discusión, la profilaxis con fluconazol para pacientes trasplantados es un factor de riesgo para el brote de cepas resistentes a azoles, siendo la más temida, el brote por *Candida auris*. Proponiendo como prioridad la profilaxis con otros antifúngicos, la cual deberá estar sustentada en el perfil de susceptibilidad local. (12)

Respecto al grupo de pacientes con enfermedades hematológicas, los factores de riesgo asociados a la infección por *Candida auris* son similares a los descritos por Najeeb. Sin embargo, se toma como factor adicional, la fungemia de escape posterior al uso de anfotericina B liposomal (HR 3.2). (13)

Por todas las implicancias clínicas, epidemiológicas y de costos mencionadas anteriormente, es que la organización mundial de la salud ha declarado a *Candida auris* como hongo patógeno de prioridad crítica. Las recomendaciones se basan en acciones oportunas, intervenciones efectivas, estrategias de vigilancia adecuada e investigación en desarrollo e innovación clínico - farmacológica. (14)

Se vienen realizando estudios de nuevas terapias antifúngicas, encontrándose en diferentes fases de ensayo clínico; priorizando nuevos mecanismos de acción, evitando mecanismos de resistencia y mejorando el perfil de farmacocinética y farmacodinamia.

(15)

El propósito de la investigación es conocer el perfil de susceptibilidad actual de los aislamientos de *Candida auris* en unidades de cuidados intensivos (médicos y quirúrgicos) del hospital Guillermo Almenara Irigoyen, con lo cual se podrá brindar profilaxis exitosa, tratamiento antifúngico dirigido, disminución de presión de selección de cepas multirresistentes, desenlaces clínicos favorables (disminución de morbi-mortalidad) y optimización de costos.

4.- OBJETIVOS

Objetivo general:

- I. Conocer el patrón de resistencia actual de *Candida auris* en cultivos obtenidos de pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, periodo noviembre 2022 – abril 2023.

Objetivos específicos:

- I. Determinar el patrón de resistencia más común en los aislamientos positivos a *Candida auris* en pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, periodo noviembre 2022 – abril 2023.

- II. Describir la frecuencia de aislamientos positivos a *Candida auris* según el tipo de muestra en pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, periodo noviembre 2022 – abril 2023.
- III. Evaluar los desenlaces clínicos, alta médica o fallecimiento, de pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen con cultivo positivo a *Candida auris*, periodo noviembre 2022 – abril 2023.

5.- MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

- I. Tipo de estudio: observacional, descriptivo y de corte transversal.
- II. Metodología: se usará técnica de muestreo no probabilístico por conveniencia, pretendiendo obtener la máxima información posible sobre pacientes con cultivos positivos a *Candida auris*, y posterior estudio del patrón de resistencia.

Población:

- I. La población, son todos los pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, periodo noviembre 2022 – abril 2023. Se tomará registro de UCI medicina no Covid (33 camas), UCI medicina Covid (04 camas) y UCI quirúrgica (Neuroquirúrgica – 08 camas y Cardíaca – 06 camas).

II. Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, admitidos a unidades de cuidados intensivos (UCI covid, UCI no covid, UCI neuroquirúrgica y cardiaca).

Pacientes con cultivo positivo (independiente del tipo de muestra) a *Candida auris*.

III. Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes admitidos a unidades de cuidados intermedios y/o generales.

Pacientes con aislamiento de candida e identificación de especie distinta a *Candida Auris*.

Muestra:

- I. Toda la población que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión

Definición operacional de variables:

Variable	Dimensión	Definición operacional	Indicadores	Categoría de medición	Escala de medición
Paciente	Edad	Número de años vividos	Años	Años	Nominal
	Género	Características propias de hombre y mujer	Masculino	Masculino	
			Femenino	Femenino	
	Estancia en UCI	Permanencia en UCI	Sí	Sí	
			No	No	
	Desenlaces clínicos	Egreso del paciente	Vivo	Vivo	
Fallecido			Fallecido		

Cultivo	Microbiología	Identificación de germen en muestra biológica	Germen aislado	<i>Candida auris</i>	Nominal
			Patrón de resistencia – puntos de corte CLSI	Sensible Indeterminado Resistente	Ordinal

Procedimientos y técnicas:

I. Se acudirá a las unidades de cuidados intensivos durante los periodos noviembre-2022 a abril-2023 de forma interdiaria como parte del sistema PROA, se explicará el motivo de estudio a los médicos uciólogos, y se identificarán a los pacientes con solicitudes de cultivos para hongos. Posteriormente se realizará seguimiento tanto presencial (servicio de microbiología) como virtual (sistema de gestión hospitalaria – EsSalud) de forma diaria hasta obtener el resultado final. De no obtenerse cultivo positivo a *Candida auris*, el paciente será eliminado del presente estudio; de notificarse durante las visitas interdiarias una nueva toma de cultivo para hongo, se realizará el seguimiento previamente descrito.

De obtenerse cepas sospechosas de *Candida auris*, se realizará identificación fenotípica y automatizada en el hospital Almenara mediante CHROMagar Plus y VITEK 2 respectivamente; con ambos resultados positivos, se realizará el fungigrama con sometimiento a los puntos de corte del CLSI (instituto de estándares clínicos y de laboratorio), y el envío de las muestras al INS para confirmación adicional mediante MALDI-TOF MBT.

Aspectos éticos del estudio:

- I. Se solicitará la aprobación del comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Por ser un estudio observacional, descriptivo y transversal, con enfoque en el estudio de las muestras de pacientes positivas a *Candida auris*, no se solicitará consentimiento informado.

Plan de análisis:

- I. Se usará el programa estadístico STATA (software en econometría y estadística). Análisis univariado, buscando la estimación puntual de parámetros poblacionales. Por último, se construirá una tabla estadística de una y doble entrada, la primera para identificación del patrón de resistencia, y la segunda para cruce de patrón de resistencia con desenlaces clínicos.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colombo AL, Cortes JA, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. Latin America Invasive Mycosis Network. Rev Iberoam Micol. 2013;30(3):150–7.
2. Rodríguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramírez R, et al. A multi-centric Study of candida bloodstream infection in Lima-Callao, Peru:

Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. PLOS ONE. 2017;12(4).

3. Macalupú SZ. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018;35(1):126–31.
4. 027- CA- Riesgo de infecciones invasivas causadas por *Candida auris* resistente en los servicios de atención de salud [Internet]. Gob.pe. [citado el 06 de noviembre de 2022]. Disponible en https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/alertas/alertas_202027.PDF
5. Paucar-Miranda C, Sandoval-Ahumada R, López-Martínez R, Terrel-Gutierrez L, Zurita-Macalapu S, Urcia-Ausejo F, et al. Primer reporte de *Candida auris* en Perú. An Fac med. 2021;82(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v82i1.20739>
6. Cdc.gov. [citado el 01 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/candida-auris-508.pdf>
7. Jacobs SE, Jacobs JL, Dennis EK, Taimur S, Rana M, Patel D, et al. *Candida auris* pan-drug-resistant to four classes of antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2022;66(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00053-22>
8. Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? Lancet Respir Med [Internet]. 2021;9(8). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00265-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00265-4)

9. Najeeb H, Siddiqui SA, Anas Z, Ali SH, Usmani SUR, Jawed F, et al. The menace of *Candida auris* epidemic amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review. *Diseases* [Internet]. 2022;10(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diseases10030058>
10. Vaseghi N, Sharifisooraki J, Khodadadi H, Nami S, Safari F, Ahangarkani F, et al. Global prevalence and subgroup analyses of coronavirus disease (COVID -19) associated *Candida auris* infections (CACa): A systematic review and meta-analysis. *Mycoses* [Internet]. 2022;65(7):683–703. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13471>
11. EsSalud: Hospital Almenara realizó más de 120 trasplantes de órganos y tejidos durante la pandemia por COVID-19 [Internet]. *Essalud*. 2022 [citado el 6 de noviembre 2022]. Available from: <http://noticias.essalud.gob.pe/?inno-noticia=essalud-hospital-almenara-realizo-mas-de-120-trasplantes-de-organos-y-tejidos-durante-la-pandemia-por-covid-19>
12. Theodoropoulos NM, Bolstorff B, Bozorgzadeh A, Brandeburg C, Cumming M, Daly JS, et al. *Candida auris* outbreak involving liver transplant recipients in a surgical intensive care unit. *Am J Transplant* [Internet]. 2020;20(12):3673–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16144>
13. Kimura M, Asano-Mori Y, Sakoh T, Abe M, Ueno K, Hoshino Y, et al. Factors associated with breakthrough fungemia caused by *Candida*, *Trichosporon*, or *Fusarium* species in patients with hematological disorders. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2022;66(3):e0208121. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02081-21>

14. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [citado el 9 de noviembre 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
15. Rauseo AM, Coler-Reilly A, Larson L, Spec A. Hope on the horizon: Novel fungal treatments in development. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020;7(2):ofaa016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa016>

7.- PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

De tipo autofinanciado.

Ítem	Servicio	Costo/Unidad	Cantidad	Costo Total
1	Movilidad	S/. 3.00	72	S/. 216
2	Refrigerio	S/. 5.00	72	S/. 360
3	Fotostáticas	S/. 0.05	150	S/. 7.50
TOTAL				S/. 583.50

Ítem	Material	Costo/Unidad	Cantidad	Costo Total
1	Papel	S/. 15.00	01 paquete	S/. 15
2	Folder manila	S/. 1.00	10	S/. 10
3	Lapiceros	S/. 2.00	06	S/. 12
TOTAL				S/. 37

Ítem	Equipo	Herramienta propia del autor.
1	Laptop	

Actividades	Periodo 2022		Periodo 2023					
	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.
Diseño y aprobación de proyecto								
Recolección de información								
Digitación de información								
Procesamiento de información								
Análisis de información								
Elaboración de informe final								
Presentación de informe final y sustentación								

8.- ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Patrón de resistencia actual en cultivos positivos a *Candida auris* en pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos en el Hospital Guillermo Almenara

Irigoyen - EsSalud.

Noviembre 2022 – Abril 2023.”

I. Datos generales:

Autogenerado: _____ / Historia clínica: _____

Edad: _____ años

Género: M - F

Motivo de estancia en UCI: _____

II. Datos de cultivo

Tipo de muestra: _____

CHROMagar Plus: _____

VITEK 2: _____

Fungigrama (puntos de corte CLSI):

Sensible: _____

Indeterminado: _____

Resistente: _____

III. Desenlace clínico

Paciente fallecido – vivo: _____