



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y
DESENLACES DE LAS FUNGEMIAS POR *Cándida auris*, EN
UN HOSPITAL DEL SEGURO SOCIAL DE LIMA-PERU,
2020 – 2022.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS, CLINICS AND
OUTCOME OF FUNGEMIA BY *Cándida auris*, IN A SOCIAL
SECURITY HOSPITAL IN LIMA-PERU, 2020-2022.

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

AUTOR

CHRISTIAN TICLLA VILLAR

ASESORA

CORALITH MARLINDA GARCÍA APAC

LIMA - PERU

2023

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DESENLACES DE LAS FUNGEMIAS POR *Candida auris*, EN UN HOSPITAL DEL SEGURO SOCIAL DE LIMA-PERU, 2020 – 2022.

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.researchgate.net Fuente de Internet	2%
2	search.ndltd.org Fuente de Internet	1%
3	Vázquez Vázquez José Alfredo. "Aislamientos y susceptibilidad de candida spp. en hemocultivos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", durante el periodo de enero del 2011 a marzo del 2013", TESIUNAM, 2013 Publicación	1%
4	siis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	1%

7	moam.info Fuente de Internet	1 %
8	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1 %
9	openaccess.library.uitm.edu.my Fuente de Internet	<1 %
10	academic.oup.com Fuente de Internet	<1 %
11	asgoped.files.wordpress.com Fuente de Internet	<1 %
12	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
13	revistaesclerosis.es Fuente de Internet	<1 %
14	proyectoscti.concytec.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
15	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
16	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
17	revistagastroperu.com Fuente de Internet	<1 %
18	cjasience.com Fuente de Internet	<1 %

19	tesis.pucp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
20	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
21	www.entornomedico.net Fuente de Internet	<1 %
22	www.isciii.es Fuente de Internet	<1 %
23	www.scielo.edu.uy Fuente de Internet	<1 %
24	Alba Ruiz-Gaitán, José Luis del Pozo. "AmBisome, tres retos: infección por Candida auris, infección del sistema nervioso central e infección asociada a biopelículas", Revista Iberoamericana de Micología, 2021 Publicación	<1 %
25	Cruz Portillo Michelle. "Catastrofe abdominal : manejo del abdomen abierto", TESIUNAM, 2007 Publicación	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

RESUMEN

Cándida auris, es una levadura patógena emergente, multirresistente, de difícil identificación y alta transmisibilidad, están asociadas a infecciones invasivas con alta mortalidad, y brotes intrahospitalarios de difícil control, considerándose así, como un patógeno de amenaza para la salud mundial. En nuestro país, hasta la fecha, no existen estudios que describan las características epidemiológicas, clínicas y desenlaces, de los pacientes con infección por este hongo, en este sentido será de suma importancia conocer las mismas, para poder establecer las pautas de manejo oportuno (sospecha diagnóstica, identificación, tratamiento y prevención), además el presente trabajo podría ser el inicio de futuras investigaciones analíticas.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas, clínicas y desenlaces de las fungemias por *Cándida auris*, en un hospital del Seguro Social de Lima, Perú, durante el periodo 2020 – 2022. **Material y método:** Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo. Se incluirán todos los casos de fungemia por *Cándida auris*, confirmados por hemocultivos, en el periodo establecido. Los datos de interés serán obtenidos de registros de hemocultivos del servicio de microbiología y de las historias clínicas electrónicas del Sistema de Gestión hospitalaria. El análisis estadístico se realizará con el software SPSS versión 25.0. Para las variables cualitativas se usarán frecuencias absolutas y relativas, y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión.

Palabras claves: *Cándida auris*, fungemia, Perú

1. INTRODUCCIÓN

Las especies de *Candida*, son las que con mayor frecuencia causan infecciones fúngicas nosocomiales (1), dentro de ellas *C. albicans* es la causa predominante, sin embargo, las especies no *albicans*, vienen tomando relevancia, como *C. tropicalis*, *parapsilosis*, *glabrata*, entre otras (2). En este contexto, emerge *Candida auris*, una especie de levadura que pertenece al filo Ascomycota y clase Saccharomycetes. Fue reportado por primera vez en el año 2009, en Japón, en una muestra de secreción del canal auditivo de una paciente con otitis externa (3), sin embargo, estudios retrospectivos de secuenciación genómica de colecciones fúngicas, publicados en el 2011, demuestran que su presencia es mucho más antes, desde 1996, había sido identificado erróneamente, como *C. haemulonii*, en una muestra de sangre (4), estos hallazgos, además, confirmaban que *C. auris* no solo podía causar infecciones localizadas, sino también infecciones invasivas.

La emergencia de *C. auris*, fue simultánea en varios continentes, de manera sorprendente se demostró que eran genéticamente distintitos, es decir, tuvieron surgimiento independiente en cada continente (5). Así, el primer reporte de casos en las Américas, se realizó en el año 2016, en Maracaibo - Venezuela, como parte de un brote ocurrido entre marzo del 2012 y julio del 2013, involucrando a 18 pacientes, con una letalidad del 28%, además, inicialmente habían sido identificados como *C. haemulonii*, y posteriormente por secuenciación genómica de las regiones ITS se demostró que se trataban de *C. auris* (6).

De acuerdo a las características genéticas, genómicas y geográficas, se clasifican en 4 clados, clado I/Asia meridional, II/Asia oriental, III/Sudáfrica, IV/América del

Sur (5), y un posible V clado, descrito en Irán, en una paciente de 14 años, que nunca salió del país (7). Tener en cuenta esta clasificación, permitiría sospechar el grado de sensibilidad antifúngica de *C. auris*, pues dependiendo al clado al que pertenecen, muestran diferencias en el porcentaje de resistencia antifúngica, que podría ser valioso para establecer el tratamiento empírico inicial, en cada área geográfica.

En comparación con otras especies de *Cándida*, *C. auris*, posee algunas características propias, como la de ser termotolerante, es decir tiene la capacidad de desarrollarse a temperaturas mayores a 40°C (37 – 42°C), que le permite permanecer viable por largos periodos de tiempo, tanto en superficies bióticas como abióticas (8), otra característica que contribuye a su viabilidad prolongada es su osmotolerancia, que le brinda resistencia a altas concentraciones de sal (incluso a > ClNa 10%), a través de formación de pseudohifas (9), esta persistencia, es un factor fundamental que contribuye a la transmisión intrahospitalaria.

Los métodos de laboratorio convencionales, tienen limitaciones significativas, en la identificación de *C. auris*, por ejemplo los métodos fenotípicos y bioquímicos, son propensos a la identificación errónea, es así que la plataforma Vitek podría identificarla como *C. haemulonii*, *famata* y *lusitanae*; MicroScan (Beckman Coulter) como *C. famata*, *lusitanae*, *guilliermondii*, *parapsilosis*, *albicans* y *tropicalis*; Phoenix (BD Diagnostics) como *C. haemulonii* y *catenulate*; API20CAUX como *C. sake* y *Rhodotorula glutinis* y APICandida como *C. famata* (10).

En este contexto, emergen los métodos cromogénicos, que permiten su identificación presuntiva. Medios como CHROMagar Candida®, muestran las

colonias de *C. auris* de color blanco, rosado o violeta, a temperaturas de 37 a 42°C (11). Además, actualmente ya existen nuevos medios más específicos como CHROMagar™ Candida Plus, donde las colonias se tornan de color azul claro con halo azul, este método ha demostrado una sensibilidad y especificidad de hasta el 100%, a las 36 horas de incubación a 37 °C (12).

Los dispositivos de espectroscopia de masa como el MALDI-TOF MS, una vez incorporado el espectro de las cepas de referencia de *C. auris* a las bases de datos, puede diferenciar *C. auris* de otros hongos, con una precisión de hasta un 96.7% (13).

Los métodos moleculares, como la amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR), a través de la secuenciación de locis genéticos como D1/D2 o la región del espaciador transcrito interno (ITS, por sus siglas en inglés) del ADN ribosómico, son el Gold estándar (14); sin embargo, el acceso a estos dos últimos métodos, son limitados, en países en vías de desarrollo, como el nuestro.

Otro aspecto relevante de *C. auris*, es su alta resistencia intrínseca a los antifúngicos de uso clínico habitual, de forma general parecen presentar un patrón de resistencia más o menos establecida, azoles > polienos > equinocandinas, en ese orden, con pequeñas variaciones entre entornos geograficos y clados analizados; por ejemplo, en un metaanálisis desarrollado por Sekyere (15) de 742 aislamiento de *C. auris* de 16 países, el 44.29%, 15.46%, 12.67% y 3.48%, eran resistentes a fluconazol, anfotericina B, voriconazol y caspofungina, respectivamente. Según los puntos de corte de sensibilidad tentativos establecidos por la CDC, en EEUU, aproximadamente el 90% de los aislamientos de *C. auris* son resistentes a fluconazol, 30% a anfotericina y menos del 5% a equinocandinas (16), otro estudio

que analizo 296 aislamientos, demostró que el 80% era resistente a fluconazol, el 23% a anfotericina B y el 7% a micafungina, además se tuvo que el 24% de los aislamientos fueron resistentes a al menos dos clases de antifúngicos y el 1% a los tres (17).

Para comprender los mecanismos de resistencia de *C. auris*, necesitamos tener en claro, el mecanismo de acción de los antifúngicos, en cuanto a los azoles, como el fluconazol, se sabe que inhibe de la enzima lanosterol 14 – α – desmetilasa de la *Cándida*, que en condiciones normales propicia a formación de ergosterol a partir del lanosterol, esta enzima es codificada por el gen ERG11, la mutación en este gen (sustitución de aminoácidos F126T, K143R, Y132F) confiere el principal mecanismo de resistencia a este grupo de antimicóticos (18). En cuanto a las equinocandinas, estas actúan a través de la inhibición de la enzima 1, 3 – beta D glucano sintasa, codificado por el gen FKS1, que en condiciones normales propicia la formación de polímeros de glucano, componente estructural esencial de la pared fúngica; sin embargo, su mutación (como sustitución de aminoácidos S639F, F635Y) le confiere resistencia a este grupo de antifúngicos (19). En caso de los polienos, como anfotericina B, no se tiene investigaciones contundentes hasta el momento. Uno de los estudios que intenta establecer ello, es el de Escandón et al., donde describen la epidemiología molecular y las resistencias en aislamiento colombianos de *C. auris*, indicando que los posibles mecanismos de resistencia, se debían a cuatro mutaciones no sinónimas en las variantes de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), ubicados en diferentes loci genómicos (utg4_968953: T/C, utg5_821828: C/T, utg4_160118 (G/A), utg4_352365 (G/A) (20). Además, parecen existir otros posibles mecanismos de resistencia, como las mediadas por bombas de

eflujo, principalmente a través de dos familias de bombas como los transportadores ATP-Binding Cassette (ABC) y la Major Facilitator Superfamily (MFS) (21).

A parte de los mecanismos moleculares, se describen otras formas de resistencia como la formación de biofilm, si bien esta característica es común y crucial en la patogénesis y resistencia antifúngica de las especies de *Candida* en general, *C. auris* parecería tener mayor capacidad de formación, confiriéndole mayor resistencia respecto a otras especies de *Candida* (22).

El género *Candida*, comúnmente son colonizantes de las mucosas como el tracto gastrointestinal (23), sin embargo *C. auris* parece tener predilección por la piel, en especial las regiones axilares e inguinales, dándole la característica de tener mayor transmisibilidad por contacto directo o indirecto (18) posteriormente podría diseminarse a órganos internos, a través de la sangre, provocando infecciones invasivas de alta letalidad, la misma que dependerá de múltiples factores como la edad y comorbilidades, precocidad del diagnóstico e inicio de tratamiento, es así que John Osei Sekyere (15) en una revisión sistemática y metaanálisis establece una tasa bruta de mortalidad del 29.75% (94/316), sin embargo, dependiendo de las series revisadas por países, pueden oscilar entre 33.33 al 100%. Si bien *C. auris* tiene el potencial de causar infección en cualquier órgano o sistema, mayormente provoca fungemias e infecciones urinarias, siendo esta última difícil de distinguir entre infección y colonización (23).

Respecto al tratamiento, teniendo en cuenta el patrón general de sensibilidad que muestra la *C. auris*, se considera como de primera elección a las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina), y dependiendo de los resultados de

perfil de sensibilidad específicos, podría indicarse azoles como fluconazol o polienos como anfotericina B (liposomal o deoxicolato) (24).

En cuanto a las medidas de control y prevención, la CDC (25) sugiere seguir las pautas de bioseguridad de casos de infecciones transmitidas por contacto, entre ellas la higiene de manos, uso adecuado de equipos de barrera, limpieza y desinfección. Respecto a la elección de desinfectantes, se recomienda aquellos aprobados por la United States Environmental Protection Agency (EPA) como el hipoclorito de sodio y peróxido de hidrógeno (26).

Los factores de riesgo para infecciones por *C. auris*, parecen ser similares a otras especies de *Cándida*, considerándose como un patógeno principalmente oportunista.

En el trabajo realizado por B. Calvo et al., publicado en 2016, se describen los primeros reportes de fungemia por *C. auris* en las Américas, en un Hospital de Maracaibo de Venezuela, entre marzo 2012 y Julio 2013, se tuvo un total de 18 casos (13 pediátricos y 5 adultos) todos internados en UCI, todos tenían exposición previa a antibióticos y múltiples procedimientos invasivos como catéter venoso central (100%), cirugía (55.6%) la mayoría laparotomías (44.4%), se informó una tasa de mortalidad total a los 30 días de 28%. Concluyendo de la candidemia por *C. auris* es una infección relacionada a la atención en salud (6).

Morales et al., describieron 17 casos de *C. auris*, de seis hospitales del Colombia, entre febrero y julio del 2016, en diferentes muestras clínicas, la mayoría en hemocultivos (76.4%), el resto fue en LCR, líquido peritoneal, orina y hueso. La edad media fue de 36 años, 88.2% hospitalizados en UCI, el 94.1% tenían CVC, ventilación mecánica 58.8% y el 88.2% catéter vesical, otros factores de riesgo

descritos fueron transfusión sanguínea (70.5%), nutrición parenteral (47%), cirugía abdominal (41.1%), hemodiálisis (29.4%), diabetes (17.6%), pancreatitis (11.7%), cáncer (11.7%) e infección por VIH (5.8%), además previo al episodios de candidemia, el 88.2% había recibido terapia antibiótica de amplio espectro y el 70.6% terapia antifúngica (como fluconazol, caspofungina, anidulafungina). El tiempo promedio de estancia hospitalaria hasta el aislamiento de *C. auris* fue de 27.5 días. La mayoría fueron identificados erróneamente como *C. haemulonii* y posteriormente identificados como *C. auris* por espectrometría de masas MALDI-TOF. La tasa de mortalidad a los 30 días después del diagnóstico de fungemia por *C. auris* fue del 38.4% (27).

Rudramurthy et al., en un estudio, cuyo objetivo fue describir los factores de riesgo asociado a candidemia por *C. auris*, reportan 74 casos de 19 Unidades de Cuidados Intensivos en la India, entre abril 2011 y setiembre 2012, la edad media fue de 39 años, las comorbilidades descritas fueron enfermedades pulmonares (40.5%) los más comunes neumonía y EPOC, renal (21.6%), cardiovascular (20.3%), gastrointestinales (9.5%) y hepáticas (6.8%), neoplasias (8.1%). El 75.7%, fueron portadores de catéter urinario, el 71.6% de CVC, 33.8% catéter de drenaje postoperatorio, 20.3% nutrición parenteral total, además el 31.1% recibió tratamiento antifúngico antes del diagnóstico de candidemia por *C. auris*. La mortalidad bruta y atribuible por todas las causas a los 30 días fue de 41.9 y 27%, respectivamente (28).

Ruiz-Gaytan et al., en un estudio de casos y controles, realizado en una UCI de un hospital de España, entre abril 2016 y febrero 2017, cuyo objetivo fue identificar los factores de riesgo de candidemia y colonización por *C. auris*, de un total de 228

pacientes, de ellos 114 pacientes tenían infección o colonización (casos) y 114 controles, describieron 41 casos de candidemia, de ellos el 34.1% tenían colonización previa al inicio del estudio por *C. auris* (mismo genotipo), las condiciones subyacentes descritas fueron, politraumatismo (32%), enfermedad cardiovascular (25%) y neoplasias (17%), además tanto en los colonizados como candidemia, se describieron que con gran frecuencia eran portadores de CVC, catéter urinario, nutrición enteral, ventilación mecánica. Después de realizar el análisis multivariado se ratificó que ser portador de CVC (OR: 13.48), nutrición parenteral (OR: 3.49) y estar en ventilador mecánico (OR: 2.43), eran factores predictores de candidemia o colonización, estadísticamente significativas (29).

Sayeed et al., realizaron un estudio retrospectivo, en un hospital de Pakistán, entre setiembre 2014 y marzo 2017, cuyo objetivo fue comparar los factores de riesgo y desenlaces entre candidemia por *C. auris* (n= 38) y no *auris* (n=101, *C. albicans* 36, *C. tropicalis* 38 y *C. parapsilosis* 27). Los hallazgos reportados fueron que los antecedentes quirúrgicos (ORa= 4.9, IC 95 %: 1.4–17.5), exposición previa a antifúngicos (ORa= 38.3, IC 95 %: 4.1–356) y aislamiento previo de bacterias multirresistentes (ORa= 5.09, IC 95 %: 1,6–15,9), se asociaron a candidemia por *C. auris*, además, este grupo tuvo mayor estancia hospitalaria en una media de 36.32 días VS 14.8, respecto a *Cándida no auris* ($p \leq 0.0001$). La mortalidad por *C. auris* fue similar a *C. no auris* (62.6% VS 52.54%, HR=1.45, IC 95%: 0.84 – 2.4, $p = 0.17$) (30).

Shastri et al., en un estudio observacional prospectivo, entre abril 2016 y setiembre 2017, en una UCI de India, reportaron 108 casos de candidemia (42 casos por *C. auris* y por otras especies 66 casos). La mayoría de casos de candidemia por *C.*

auris, eran portadores de CVC (97.6%), catéter vesical (92.8%), ventilación mecánica (90.4%), nutrición parenteral (14.2), además el 50% de casos, habían sido sometidos a procedimientos quirúrgicos y el 64.2% habían recibido tratamiento antifúngico previo al episodio de candidemia. La mortalidad bruta y atribuible a la candidemia por *C. auris*, a los 30 días, fue del 66.7% y 30.9 %, respectivamente (31).

En una revisión sistemática, entre enero del 2020 y diciembre 2021, se identificaron 91 casos de *C. auris* (entre candidemia y no candidemia) en pacientes con COVID-19. Las principales comorbilidades descritas fueron diabetes mellitus (42.7%), hipertensión (32.9%) y obesidad (14.6%), además el 76.8% eran portadores de CVC, el 74.3% fueron expuestos a antibióticos de amplio espectro. La tasa de mortalidad en pacientes con candidemia fue del 64.7% (32).

En el Perú, solo se tiene publicado un reporte de casos a la fecha, por Paucar y col., en el año 2021, donde describen 3 casos de candidemia por *C. auris*, diagnosticados entre agosto y noviembre del 2020, en un hospital nacional de alta complejidad. Todos los pacientes estuvieron hospitalización en la UCI, tuvieron estancia hospitalaria prolongada, varias comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, COVID 19; eran portadores de catéter venoso central/urinario, tenían bacteriemia concomitante y uso de antibióticos de amplio espectro, además describen que todas las cepas aisladas eran resistentes a fluconazol (33).

Como se puede notar, *C. auris* es una levadura emergente, con alta resistencia antifúngica intrínseca, de difícil identificación, y de fácil transmisión, que están involucradas en infecciones invasivas con alta letalidad y brotes hospitalarios de difícil control. En este contexto, el presente trabajo busca describir las

características epidemiológicas, clínicas y desenlaces de las fungemias por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, en el periodo 2020 – 2022, estos datos serían de suma importancia, para establecer las pautas de manejo oportuno (sospecha diagnóstica, identificación, tratamiento y prevención) de estos casos, además, en el Perú, no existen hasta la fecha, trabajos de investigación similares, las mismas que podrían ser el punto de partida para futuras investigaciones de corte analítico.

2. OBJETIVOS

a) OBJETIVOS GENERAL

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y desenlaces de las fungemias por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.

b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la edad media de los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.
- Establecer la estancia hospitalaria, en los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.
- Identificar las comorbilidades de los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.
- Describir la frecuencia de portación de dispositivos invasivos y/o procedimientos invasivos en los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.

- Describir la frecuencia de uso de inmunosupresores en los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.
- Establecer la frecuencia de uso de antimicrobianos (antibacterianos y antifúngicos) previos al evento, en los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.
- Determinar la frecuencia de antecedentes de colonización por gérmenes en los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.
- Determinar la frecuencia de mortalidad en los pacientes con fungemia por *Cándida auris*, en un hospital del seguro social de Lima-Perú, 2020 – 2022.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

b) Población

La población de estudio estará constituida por todos los pacientes adultos, con diagnóstico de fungemia por *Cándida auris*, confirmados por hemocultivos, hospitalizados en cualquier servicio del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen del seguro Social de Lima, Perú, en el periodo comprendido entre junio 2020 y diciembre 2022.

b.1) Criterios de inclusión

- Pacientes con aislamiento de *Cándida auris* en sangre (hemocultivos), en el periodo de tiempo establecido en el estudio.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.

b.2) Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con aislamiento de *Cándida auris*, en otras muestras que no sean sangre.
- Pacientes con aislamiento de *Cándida auris*, en muestras de sangre (hemocultivos), fuera del periodo de estudio establecido.
- Pacientes con historias clínicas incompletas.

c) Muestra

No se realizará el cálculo muestral, pues se pretende incluir a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, esto permitirá tener el máximo de número de casos.

d) Definición operacional de variables: Ver anexo 1.

e) Procedimientos y técnicas

El presente estudio se llevará a cabo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud, Lima, Perú. Previa aprobación de los comités de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital en mención, se procederá a la revisión de registros de hemocultivos (previa autorización del servicio de Microbiología), entre el periodo junio 2020 y diciembre 2022, se elige dicho mes de inicio de estudio, porque es en esa fecha que se hospitaliza el primer caso

reportado de fungemia por *Cándida auris* (según Paucar y col.), posterior a la identificación de casos (aquellos que cumplan los criterios de inclusión), se accederá al sistema electrónico de gestión hospitalaria, para realizar la revisión de las historias clínicas electrónicas, de donde se tomarán datos de interés, como las características epidemiológicas, clínicas y desenlaces de cada caso, usando para ello nuestra ficha de recolección de datos (Anexo 2). Toda información obtenida será codificada y confidencial, para asegurar los aspectos éticos del presente proyecto.

f) Aspectos éticos del estudio

El presente proyecto de investigación, antes de ejecutarse, será revisado por el Comité Institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Además, por las características descritas del estudio, no se requerirá de consentimiento informado, pues no involucra procedimientos directos con los participantes.

g) Plan de análisis

El análisis estadístico se realizará con el software SPSS versión 25.0. Para las variables cualitativas se usarán frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), y para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión (rangos).

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* [Internet].

2004;39(3):309–17. Available from:
<https://academic.oup.com/cid/article/39/3/309/351413?login=false>

2. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2007;20(1):133–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00029-06>.
3. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* [Internet]. 2009;53(1):41–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>
4. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2011;49(9):3139–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00319-11>
5. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;64(2):134–40. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/64/2/134/2706620?login=false>
6. Calvo B, Melo ASA, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* [Internet]. 2016;73(4):369–74. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)30172-4/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)30172-4/fulltext)

7. Chow NA, de Groot T, Badali H, Abastabar M, Chiller TM, Meis JF. Potential Fifth Clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019;25(9):1780–1. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/9/19-0686_article
8. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the emergence of *Candida auris*: Climate change, azoles, swamps, and birds. *MBio* [Internet]. 2019;10(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01397-19>
9. Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu J, Yue H, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2018;7(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41426-018-0095-0>
10. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog* [Internet]. 2017;13(5):e1006290. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1006290>
11. Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S. Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar *Candida* medium supplemented with Pal's medium. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2017;34(2):109–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140617300219>
12. Mulet Bayona JV, Salvador García C, Tormo Palop N, Gimeno Cardona C. Evaluation of a novel chromogenic medium for *Candida* spp. identification and comparison with CHROMagarTM *Candida* for the detection of *Candida auris* in surveillance samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet].

2020;98(4):115168. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889320305459>

13. Kwon YJ, Shin JH, Byun SA, Choi MJ, Won EJ, Lee D, et al. *Candida auris* Clinical isolates from South Korea: Identification, antifungal susceptibility, and genotyping. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019;57(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01624-18>
14. Ahmad S, Khan Z, Al-Sweih N, Alfouzan W, Joseph L. *Candida auris* in various hospitals across Kuwait and their susceptibility and molecular basis of resistance to antifungal drugs. *Mycoses* [Internet]. 2020;63(1):104–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13022>
15. Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen* [Internet]. 2018;7(4):e00578. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mbo3.578>
16. Antifungal susceptibility testing and interpretation [Internet]. Cdc.gov. 2023 [cited 2023 Jan 05]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>
17. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *MBio* [Internet]. 2020;11(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.03364-19>
18. Bravo Ruiz G, Lorenz A. What do we know about the biology of the emerging fungal pathogen of humans *Candida auris*? *Microbiol Res* [Internet].

- 2021;242(126621):126621. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501320304894>
19. Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, et al. Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018;62(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00238-18>
20. Escandón P, Chow NA, Caceres DH, Gade L, Berkow EL, Armstrong P, et al. Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, countrywide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019;68(1):15–21. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/68/1/15/4996781>
21. Morschhäuser J, Barker KS, Liu TT, BlaB-Warmuth J, Homayouni R, Rogers PD. The transcription factor *Mrr1p* controls expression of the MDR1 efflux pump and mediates multidrug resistance in *Candida albicans*. *PLoS Pathog* [Internet]. 2007;3(11):e164. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.0030164>
22. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Biofilm-Forming Capability of Highly Virulent, Multidrug-Resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2017;23(2):328–31. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/2/16-1320_article
23. Garcia-Bustos V, Cabanero-Navalon MD, Ruiz-Saurí A, Ruiz-Gaitán AC, Salavert M, Tormo MÁ, et al. What do we know about *Candida auris*? State of the art, knowledge gaps, and future directions. *Microorganisms* [Internet].

- 2021;9(10):2177. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/10/2177>
24. Treatment and Management of *C. auris* Infections and Colonization [Internet]. Cdc.gov. 2023 [cited 2023 Jan 05]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>
25. Infection Prevention and Control for *Candida auris* [Internet]. Cdc.gov. 2023 [cited 2023 Jan 05]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>
26. Us Epa O. List P: Antimicrobial products registered with EPA for claims against *candida auris*. 2020 [cited 2023 Jan 21]; Available from: <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-p-antimicrobial-products-registered-epa-claims-against-candida-auris>
27. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive Infections with Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2017;23(1):162–4. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/1/16-1497_article
28. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017; 72(6):1794–1801. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/72/6/1794/3037996>
29. Ruiz-Gaitán A, Martínez H, Moret AM, Calabuig E, Tacias M, Alastruey-Izquierdo A, et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new

- species in critically ill patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(4):295–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2019.1592675>
30. Sayeed MA, Farooqi J, Jabeen K, Mahmood SF. Comparison of risk factors and outcomes of *Candida auris* candidemia with non-*Candida auris* candidemia: A retrospective study from Pakistan. *Med Mycol* [Internet]. 2020;58(6):721–9. Available from: <https://academic.oup.com/mmy/article-abstract/58/6/721/5644126?redirectedFrom=fulltext&login=false>
31. Shastri PS, Shankarnarayan SA, Oberoi J, Rudramurthy SM, Wattal C, Chakrabarti A. *Candida auris* candidaemia in an intensive care unit - Prospective observational study to evaluate epidemiology, risk factors, and outcome. *J Crit Care* [Internet]. 2020;57:42–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944119310615>
32. Vinayagamoorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance *Candida auris* infections in Coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review. *Mycoses* [Internet]. 2022;65(6):613–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13447>
33. 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):56-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v82i1.20739>

5. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a) Presupuesto: tipo autofinanciado

Rubro	Medida	Costo unitario (S/.)	Cantidad	Costo total (S/.)
Recursos humanos				
Investigador	actividad	Ad honorem	1	0
Asesor	actividad	Ad honorem	1	0
Materiales e insumos				
Lapiceros	Unidad	1	10	10
Papel Bond A4	millar	17	1	17
Tableros	unidad	5	1	5
Archivador	unidad	7	1	7
Servicios				
Fotostáticas	unidad	0.05	100	5
Movilidad (pasajes)	actividad	10	30	300
Internet	meses	50	8	400
Impresiones	unidad	0.1	200	20
Espiralado	unidad	6	3	18
Total				782

b) Cronograma

Nro.	Actividades	Periodo 2023							
		Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May	Jun.	Ago.	Set.
1	Diseño y elaboración del proyecto	x	x	x					
2	Aprobación del proyecto				x				
3	Recolección de datos					x			
5	Procesamiento de datos						x		
6	Análisis estadístico						x		
7	Elaboración de informe final							x	
8	Presentación de informe final								x

6. ANEXOS

1. Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterio de medición
Edad	Años vividos desde su nacimiento	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Condición biológica sexual que distingue a los pacientes entre varón y mujer.	Cualitativa/Dicotómica	Nominal	0=Varón 1= Mujer
Estancia hospitalaria, hasta la fecha de aislamiento microbiológico	Tiempo de permanencia en hospitalización, hasta el aislamiento en sangre de C. auris	Cuantitativa	Discreta	Días
Estancia hospitalaria hasta el desenlace	Tiempo de permanencia en hospitalización, hasta el alta médica o fallecimiento.	Cuantitativa	Discreta	Días
Comorbilidades	Patologías que sufre el paciente, distintas a fungemia por C. auris.	Cualitativa/Politómica	Nominal	0= Diabetes mellitus 1= VIH-SIDA 2=COVID 19 3=Neoplasias 4=Enf. Del tejido conectivo 5=Enf. Renal crónica 6=Enf. cardiovascular 7=Hepatopatía crónica 8=Otros
Dispositivos / procedimientos invasivos	Pacientes que son portadores de dispositivos invasivos y/o han sido sometidos a procedimientos invasivos.	Cualitativa /politómica	Nominal	0=Catéter venoso central 1=Catéter urinario 2=Entubación endotraqueal 3= Nutrición parenteral 4=Hemodiálisis 5=Diálisis peritoneal 6= Ventilador mecánico 7=Cirugía abdominal 8=Cirugía no abdominal 9=Otros
Uso de inmunosupresores	Pacientes con uso crónico de inmunosupresores, en los últimos 3 meses	Cualitativa	Nominal	0=Sí, 1=No
Uso de antimicrobianos previos a la fungemia	Uso de antimicrobianos (antibacterianos y/o antifúngicos), en los últimos 3 meses previos al aislamiento en sangre de C. auris	Cualitativa /Dicotómica	Nominal	0=Sí, 1=No
Tipo de antibióticos usados previo a la fungemia	Tipo de antibacterianos usados en los últimos 3 meses previos al aislamiento en sangre de C. auris	Cualitativa/politómica	Nominal	0=Penicilinas 1=Cefalosporinas 3= Carbapenémicos 4=Aminoglucósidos 5=Fluoroquinolonas 6=Polimixinas 7=Glucopéptidos 8=Oxazolidinonas 9=Otros
Tipo de antifúngicos usados previo a la fungemia	Tipo de antifúngicos usados en los últimos 3 meses previos al aislamiento en sangre de C. auris	Cualitativa/politómica	Nominal	0=Azoles 1=Equinocandinas 3=Polienos 4=Anilaminas 5=Otros

Infecciones intrahospitalarias previas (últimos 3 meses)	Infecciones que cumplan la definición de intrahospitalarias, hasta los 3 meses previos al aislamiento en sangre de C. auris	Cualitativa/politómica	Nominal	0=Sí, 1=No
Colonización previa por gérmenes	Aislamiento de gérmenes (bacterias y/o hongos) en cualquier tipo de muestra, sin repercusión clínica, en los últimos 3 meses previos al aislamiento en sangre de C. auris	Cualitativa/Dicotómica	Nominal	0=Sí, 1=No
Desenlace	Condición de egreso hospitalario del paciente	Cualitativa/Dicotómica	Nominal	0=Fallecido, 1=Vivo

2. Ficha de recolección de datos

Características epidemiológicas, clínicas y desenlaces de las fungemias por *Cándida auris*, en un hospital del Seguro Social de Lima, Perú, durante el periodo 2020 – 2022.

I. Datos generales y epidemiológicos

Fecha de recolección de datos (dd/mm/aa)						
Nombres y Apellidos					Código de identificación	
Edad (años)		Sexo	M	F	Nro. de HC	
Fecha de admisión al hospital (dd/mm/aa)					Servicio de hospitalización	
Fecha de aislamiento microbiológico (dd/m/aa)						
Estancia hospitalaria, hasta la fecha de aislamiento microbiológico (días)						
Estancia hospitalaria hasta desenlace (días)						

II. Datos clínicos

Comorbilidades	Diabetes mellitus	Si	No	Enf. Del tejido conectivo	Si (especificar):	No
	VIH-SIDA	Si	No	Enfermedad renal crónica	Si (Especificar):	No
	COVID 19	Si	No	Enf. Cardiovascular	Si (especificar):	No
	Neoplasias	Si (especificar):	No	Hepatopatía crónica	Si (especificar) :	No
	Otros (especificar)					
Dispositivos / procedimientos invasivos	Catéter venoso central	Si	No	Diálisis	Hemodiálisis () Peritoneal ()	
	Catéter urinario	Si	No	Ventilador mecánico	Si	No
	Entubación endotraqueal	Si	No	Cirugías	Abdominal () No abdominal ()	

	Nutrición parenteral	Si	No	Otros (especificar)		
Terapia inmunosupresora	Si (especificar)					No
Uso de antimicrobianos (últimos 3 meses)	Antibióticos	Si (precisar grupo farmacológico):	No	Antifúngico	Si (precisar grupo farmacológico):	No
Infecciones intrahospitalarias previas (últimos 3 meses)	Si, especificar				No
Colonización previa por gérmenes	Bacterias	Si (especificar):	No	Hongos	Si (especificar):	No

III. Desenlace

Mortalidad	Si	No
-------------------	----	----

4. Nombre del responsable de llenado de la ficha:

.....