



Clínica y microbiología de la infección por *Candida auris* en una institución en Bogotá en 6 años

Autores:

Juan Pablo Estrada Maya

María de los Ángeles Cuéllar Losada

Lorena Pabón Duarte

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Infectología

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Medicina Interna

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Bogotá-Colombia

2023

Clínica y microbiología de la infección por *Candida auris* en una institución en Bogotá en 6 años

Autores:

Juan Pablo Estrada Maya

María de los Ángeles Cuéllar Losada

Lorena Pabón Duarte

Tutores:

Henry Millán Prada, Infectólogo FCI

Nicolas Molano González, Estadístico UR

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad del Rosario

Bogotá-Colombia

2023

**Identificación del proyecto:**

**Institución académica:** Universidad del Rosario

**Dependencia:** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

**Título de la investigación:** Clínica y microbiología de la infección por *Candida auris* en una institución en Bogotá en 6 años

**Instituciones participantes:** Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

**Tipo de investigación:** Serie de casos

**Investigadores principales:** Lorena Pabón Duarte, Juan Pablo Estrada Maya, María de los Ángeles Cuéllar Losada

**Investigadores asociados:** Laura Daniela Méndez Guzmán, Microbióloga FCI

**Asesor clínico o temático:** Dr. Henry Millán Prada - Infectología FCI

**Asesor metodológico:** Dr. Nicolás Molano, Estadístico UR

**Tipo de proyecto:** Tesis de grado

## Índice

<b>1. Introducción</b> .....	7
1.1 <i>Planteamiento del problema</i> .....	7
1.2 <i>Justificación</i> .....	7
<b>2. Marco Teórico</b> .....	8
<b>3. Pregunta de investigación</b> .....	15
<b>4. Objetivos</b> .....	15
4.1 <i>Objetivo general</i> .....	15
4.2 <i>Objetivos específicos</i> .....	15
<b>5. Formulación de hipótesis</b> .....	15
<b>6. Metodología</b> .....	15
6.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i> .....	15
6.2 <i>Población y muestra</i> .....	15
6.3 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i> .....	15
6.3.1 <i>Criterios de inclusión:</i> .....	15
6.3.2 <i>Criterios de exclusión</i> .....	15
6.4 <i>Tamaño de muestra</i> .....	15
6.5 <i>Muestreo</i> .....	16
6.6 <i>Definición y operacionalización de variables</i> .....	17
6.6.1 <i>Definiciones:</i> .....	17
- <i>Operacionalización de variables</i> .....	18
6.7 <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i> .....	22
6.8 <i>Plan de procesamiento de muestras biológicas</i> .....	22
6.9 <i>Plan análisis de datos</i> .....	22
6.10 <i>Alcances y límites de la investigación</i> .....	23
<b>7. Aspectos éticos</b> .....	23
<b>8. Administración del proyecto</b> .....	24
<b>9. Resultados</b> .....	26
<b>10. Discusión</b> .....	30
<b>11. Referencias</b> .....	32

## **Resumen**

**Título:** " Clínica y microbiología de la infección por *Candida auris* en una institución en Bogotá en 6 años “

**Introducción:** Las infecciones por *Candida auris*, una levadura emergente multirresistente, se consideran un problema de salud pública dado que puede causar infecciones invasivas y su aislamiento está asociado a alta mortalidad. Este estudio pretende describir y caracterizar las características sociodemográficas de los pacientes con aislamiento de *C. auris* en una institución de cuarto nivel, generando evidencia que podrá ser usada para ampliar sus desenlaces, patrones de resistencia a antifúngicos y tratamiento.

**Metodología:** El presente estudio es una descripción de los pacientes a quienes se les aisló *Candida auris*, es decir un estudio de casos, que se realizará de manera retrospectiva, tratados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, en Bogotá de 2.018 a 2.023.

**Resultados:** Se incluyeron en total 9 pacientes, el 100% correspondían al sexo masculino, con una media de edad de 52 años. Dentro de las comorbilidades más frecuentes se encontraron: el 44,4% tenían antecedente de hipertensión arterial, el 44,4% infección por COVID-19 y el 33% enfermedad cardíaca. El servicio de UCI fue donde más se aislaron casos (66,6%). La presentación clínica más frecuente fue la fungemia (66,6%), sin obtener aislamientos diferentes a muestras analizadas a partir de hemocultivos o urocultivos. El 66,6% de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico, siendo la caspofungina la más formulada y la mortalidad encontrada en los pacientes con tratamiento fue de 16%.

**Discusión:** A pesar de las limitaciones del estudio, se puede inferir que la identificación rápida del microorganismo por métodos moleculares (en este caso, PCR) y el tratamiento temprano con una terapia efectiva (caspofungina), se asoció con una mayor supervivencia, constituyéndose como una excelente terapia de primera línea para infecciones invasivas por *C. auris*. Adicionalmente la adecuada práctica de las medidas de prevención y de control de infecciones han logrado mantener a la institución con pocos aislamientos de esta levadura multirresistente, por lo que se debe incentivar su aceptación y su uso.

**Palabras claves:** *Candida auris*, enfermedad fúngica invasiva, multirresistencia

## **Abstract**

**Title:** “Clinical and Microbiological Profile of *Candida auris* Infection in an Institution in Bogotá Over a Six-Year Period”

**Introduction:** Infections caused by *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast, are considered a public health problem due to its potential to cause invasive infections, with isolation being associated with high mortality rates. This study aims to describe and characterize the sociodemographic features of patients with *C. auris* isolation in a tertiary care institution, generating evidence that can be utilized to expand understanding of its outcomes, patterns of antifungal resistance, and treatment strategies.

**Methodology:** This study is a description of patients with *Candida auris* isolation, a case series conducted retrospectively, treated at the Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología in Bogotá from 2018 to 2023.

**Results:** A total of 9 patients were included, all of whom were male, with a mean age of 52 years. Common comorbidities included: 44.4% had a history of hypertension, 44.4% had COVID-19 infection, and 33% had cardiac disease. The ICU was where most cases were isolated (66.6%). The most frequent clinical presentation was fungemia (66.6%), with no isolates obtained other than those from blood or urine cultures. 66.6% of patients received antifungal treatment, with caspofungin being the most commonly prescribed, and the mortality rate among treated patients was 16%.

**Conclusions:** Despite the study's limitations, rapid identification of the microorganism using molecular methods (in this case, PCR) and early treatment with effective therapy (caspofungin) were associated with improved survival, establishing it as an excellent first-line therapy for invasive *C. auris* infections. Additionally, proper implementation of infection prevention and control measures has led to few isolates of this multidrug-resistant yeast in the institution, thus, its acceptance and usage should be encouraged.

**Key words:** *Candida auris*, Invasive Fungal Diseases, Drug Resistance, Multiple

## 1. Introducción

### 1.1 Planteamiento del problema

Históricamente las infecciones por hongos han sido difíciles de reconocer, detectar y tratar (1), por lo que no se tienen en cuenta en los sistemas de vigilancia y control de infecciones a nivel mundial (2). Sin embargo, los datos recientes han detectado un incremento en los casos de infecciones fúngicas invasivas (3), como una causa importante de morbilidad y mortalidad.

El incremento de infecciones intrahospitalarias por estos microorganismos se ha atribuido a diferentes causas. Por un lado, hay aumento de la población inmunosuprimida: pacientes con requerimiento de tratamientos citotóxicos para enfermedades neoplásicas, o medicamentos inmunosupresores para trasplantes de órgano sólido, trasplante hematológico y enfermedades autoinmunes o inflamatorias (4). Por otro lado, el uso de dispositivos invasivos en las unidades de cuidado intensivo ha facilitado la infección invasiva (5).

La *Candida auris* (*C. auris*) es una levadura que recientemente ha emergido, con capacidad de causar dichas infecciones intrahospitalarias (6). Este microorganismo fue aislado por primera vez en Japón en 2009 como agente causal de secreciones purulentas a través del conducto auricular, por lo que recibe el nombre de “*auris*” (7, 8). Se ha encontrado una alta tasa de mortalidad asociada (entre 30 y 60%) (8), elevada resistencia intrínseca a los antifúngicos disponibles (8, 9) y riesgo asociado de brotes (10). A la fecha, se ha documentado infección por *C. auris* en más de 40 países, con diferentes presentaciones clínicas, incluyendo Colombia (11, 12, 13, 14, 15 16, 17, 18).

### 1.2 Justificación

*C. auris* es una levadura multirresistente que causa infecciones intrahospitalarias y está asociada a alta mortalidad. En Colombia se han publicado algunos estudios; uno de ellos, es descriptivo y retrospectivo, el cual informa 17 casos de infección por *C. auris* (inicialmente identificada como otra especie de *Candida*), la mayoría de éstos se presentó con fungemia

(76%) y con mortalidad de 34-38% (11). Otro estudio que incluye 3 pacientes, reporta identificación errónea de la levadura y mortalidad de 66%. En cuanto al perfil de susceptibilidad, los 3 aislamientos fueron resistentes a fluconazol (12).

Con base en estos estudios, se enfatiza en la dificultad en la identificación del patógeno, la resistencia antifúngica y la mortalidad. Es por tal motivo que se pretende realizar este estudio para contribuir a describir el perfil sociodemográfico, presentación clínica, patrón de resistencia y desenlaces en pacientes con infección por *C. auris* en una institución en Bogotá entre los años 2018 a 2023. Conocer estos datos permitiría sensibilizar al sector salud de esta infección emergente como un problema de salud pública y prevenir su diseminación; así como favorecer el desarrollo de protocolos diagnósticos y tratamiento dirigido.

## **2. Marco Teórico**

### **Características microbiológicas:**

Los hongos fueron algunos de los primeros organismos que aparecieron en el planeta Tierra, hace aproximadamente 300 millones de años, son considerados ubicuos en el ambiente y se pueden clasificar en mohos (u hongos filamentosos) o levaduras (19). La *Candida* es una levadura que hace parte de la microbiota humana y puede colonizar piel, orofaringe, vagina y tracto gastrointestinal (20).

*Candida albicans* es la especie más frecuentemente aislada en las candidiasis, incluyendo la forma invasiva (50% de los casos); sin embargo, otras especies llamadas *Candida non-albicans*, como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis* y *Candida lusitaniae*, también se aíslan de forma frecuente (21).

Las *Candida non-albicans* tienen un perfil de alta resistencia antifúngica, por ejemplo, *Candida krusei* tiene resistencia intrínseca a los azoles. *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* tienen susceptibilidad reducida a azoles y *Candida lusitaniae* puede tener resistencia a anfotericina B (22). *Candida auris* es considerada como una levadura multiresistente, es decir resistencia a más de un grupo de antifúngicos (8, 9, 10).

### **Epidemiología mundial y mortalidad**

*Candida auris* fue descrita por primera vez en Japón en 2009 como agente causal de secreciones purulentas a través del conducto auricular, por lo que recibe el nombre de “*auris*” (7). En estudios retrospectivos, se obtuvieron aislamientos en Corea del Sur y después en Pakistán en 2008 e India en 2009 (23).

Los registros epidemiológicos evidencian aparición de brotes de casos autóctonos en diferentes latitudes, con posterior diseminación causando una "pandemia sigilosa" por todo el mundo (10). A la fecha, se ha documentado infección por *C. auris* en más de 40 países, entre los cuales se destacan Corea del Sur, India, Pakistán, Israel, Kuwait, Kenia, Sudáfrica, Colombia, Venezuela, Estados Unidos y Reino Unido (23).

Respecto a la mortalidad, se han reportado diferentes datos. En un estudio de pacientes con candidemia, se encontró que fue de 28% a 30 días (24), y en otros estudios se encontró que fue de 57% en el seguimiento a 3 años (25). En conclusión, el rango se mantiene entre 30 y 60% (8, 9), pero incluso podría alcanzar hasta 72% (23), especialmente en casos de candidemia asociada.

### **Epidemiología nacional y mortalidad**

El primer caso de infección por *C. auris* en Colombia fue reportado en 2015 en un hospital de cuarto nivel en Bogotá (12). En el 2016 el Instituto Nacional de Salud (INS) emitió una alerta epidemiológica (13) por 123 casos confirmados, de los cuales el 54% correspondía a aislamientos en Atlántico, Bolívar y Cesar y el 74% correspondían a fungemias; el 30% fue resistente a fluconazol, 22% a anfotericina B y 1% a equinocandinas (14).

Desde entonces se han realizado varias publicaciones en Colombia. En un estudio retrospectivo en 2016, de 17 casos confirmados por desorción-ionización láser asistida por matriz acoplada a un analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF) en 6 hospitales, se encontró que el 88% de los casos tenía estancia en unidad de cuidado intensivo. Respecto a la presentación clínica, el 76.4% de los casos correspondió a fungemia, con otros 4

aislamientos en líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, hueso y orina; en cuanto a factores de riesgo, el 94.1% tenía inserción de catéter venoso central, catéter urinario (88%) y ventilación mecánica (58.8%). Es llamativo que el uso de antibióticos y antifúngicos antes del aislamiento, se presentó en el 88% y 70% de los casos respectivamente (11). En un seguimiento entre julio de 2014 y octubre de 2017, se reportaron 34 casos de candidemia en población pediátrica en un hospital de Cartagena y un hospital de Barranquilla, encontrando que las condiciones de riesgo fueron: parto pretérmino (26%), desnutrición (59%), cáncer (12%), trasplante de órgano sólido (3%) y enfermedad renal (3%) (18).

En 2019 se publicó la caracterización epidemiológica, mecanismos y reservorios de un brote de *C. auris* entre 2.015 y 2.016, con 40 casos de candidemia presentados en 4 hospitales en Barranquilla, Bogotá y Cartagena. La comorbilidad más frecuente fue hemodiálisis (23%), diabetes (18%) e inmunosupresión incluyendo cáncer y trasplante (16%), y respecto a dispositivos invasivos, el 100% de los casos tuvo inserción de catéter venoso central, ventilación mecánica (97%) o procedimiento quirúrgico (70%); la resistencia descrita fue de 18% para fluconazol, 29% para anfotericina B y no se encontró resistencia a equinocandinas. Se recolectaron hisopados rectales o de piel de 7 pacientes (3 con candidemia, 2 con aislamiento de *C. auris* diferente a sangre y 2 sin aislamiento de *C. auris*) entre 3 semanas a 3 meses del primer aislamiento, de los cuales 5 tenían cultivo de colonización positivo. Los casos aislados mostraron un alto grado de parentesco en secuencias de genoma completo entre hospitales, mostrando la transmisión dentro del hospital y persona-persona, especialmente dentro de salas de cirugías y unidad de cuidado intensivo. Estos hallazgos resaltan la importancia de la adherencia al programa de control de infecciones, específicamente el mantenimiento del catéter venoso central, higiene de manos, desinfección de equipos médicos y precauciones de aislamiento de contacto (26).

La vigilancia por laboratorio en Colombia realizada por el INS, entre los años 2018 y 2020, analizó 633 aislamientos recuperados de pacientes con enfermedad invasiva; encontrando que 16/32 departamentos han reportado casos, especialmente en Bogotá (190), Bolívar (136) y Atlántico (133). La distribución de casos según el grupo etario fue más frecuente para la población adulta (480/633) y la recuperación del germen se produjo en hemocultivos

(576/633) (17). Respecto a la mortalidad, los estudios realizados en Colombia muestran que es alrededor de 40% (18, 26).

### **Factores de riesgo**

El aumento de la incidencia se encuentra asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes críticamente enfermos con requerimiento de dispositivos invasivos como soporte vital avanzado, catéter venoso central, uso de sonda vesical o nutrición parenteral y procedimientos quirúrgicos como trasplante de órgano sólido y el implante de dispositivos protésicos (9).

### **Manifestaciones y curso clínico**

La *Candida auris* causa una amplia variedad de manifestaciones clínicas, parecido a las infecciones invasivas causadas por otros microorganismos oportunistas (27). Puede tener compromiso local (20) o compromiso sistémico severo caracterizado por fungemia, generalmente asociada a siembras a distancia (28). Hasta el momento, no se conoce con exactitud si existe algún tipo específico de reservorio en el cuerpo humano, pero se ha aislado en orina, bilis, sangre, heridas, narinas, axilas, piel y recto (29). Los sitios más frecuentes de infección por *Candida auris* son torrente sanguíneo o candidemia, infecciones asociadas a catéter, infecciones de sitio operatorio y otitis; otras menos frecuentes que se han descrito, son miocarditis, meningitis y osteomielitis (30).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de *Candida auris* se realiza a partir de la sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo; el antecedente de brotes o infecciones intrahospitalarias documentadas por este agente etiológico es un factor que contribuye para tener sospecha epidemiológica. Para el diagnóstico definitivo se requiere la confirmación microbiológica, la cual se realiza por medio de la identificación del patógeno en muestras biológicas de sitios estériles (sangre, LCR), o de sitios no-estériles en ciertas circunstancias especiales (24).

Existen diferentes técnicas para la identificación: botellas convencionales de hemocultivos, cultivos especiales para hongos (en los cuales se observan colonias lila a rosado), u otras técnicas como MALDI-TOF o PCR. No se recomienda hacer exclusivamente métodos bioquímicos tradicionales dado que pueden llevar a la identificación errónea de la especie. En la microscopía hay ausencia de blastoconidias, lo que permite diferenciarla de *Candida haemulonii* (23).

Previamente el método automatizado VITEK-2 identificaba las poblaciones de *Candida auris* como *Candida haemulonii*, *Candida sake* y *Rhodotorula mucilaginosa*. MALDI-TOF logra una correcta identificación de *Candida auris*, siempre y cuando exista actualización del Software para infecciones fúngicas emergentes (23). Recientemente se desarrollaron las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para *Candida auris* (23), siendo validada *in-vivo* e *in-vitro*, permitiendo obtener resultados más rápidos y efectivos que los métodos basados en cultivos (10). Es por ello, que la recomendación actual es usar pruebas moleculares o de secuenciación para la identificación (23), y métodos basados en cultivos para la vigilancia de la resistencia (9).

### **Perfil de resistencia**

Actualmente no hay puntos de corte establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para esta especie, por lo tanto, los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (MIC) son extrapolados de otras especies de *Candida* o por opinión de expertos. El Centro de Control para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) reporta una guía general de resistencia de antifúngicos con los siguientes puntos de corte: fluconazol (MIC  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$ ), anfotericina B (MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ), anidulafungina (MIC  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ), caspofungina (MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) y micafungina (MIC  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ) (31).

La mayoría de las cepas tienen resistencia a azoles (hasta del 90%) (9, 31), sensibilidad variable a polienos (anfotericina B puede alcanzar resistencia hasta de 30%), y en general se conserva la sensibilidad a equinocandinas (resistencia  $< 7\%$ ) (9). Estas diferencias pueden variar según la región geográfica, y hasta el 4% de todas las candidemias por *C. auris* pueden ser resistentes a todos los antifúngicos disponibles en la práctica clínica (28, 32).

## **Tratamiento**

El tratamiento para las infecciones por *Candida auris* es limitado, debe guiarse por los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos, y en la medida de lo posible por un especialista en enfermedades infecciosas (3). Las equinocandinas se consideran como el tratamiento inicial para infecciones invasivas, especialmente si se trata de cepas con sensibilidad reducida a fluconazol, lo cual está en lineamiento con la recomendación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (28).

Sin embargo, las fallas terapéuticas son comunes y usualmente se atribuyen a desarrollo de resistencia a equinocandinas por mutaciones en el gen *FKSI*. Como tratamiento alternativo, se puede emplear anfotericina B en caso de realizar la confirmación de la susceptibilidad *in vitro*. Para voriconazol, se debe considerar la MIC de fluconazol como un subrogado, dado que aislamientos resistentes a fluconazol pueden responder a otros triazoles ocasionalmente, sin embargo, la decisión de tratar con otro triazol debe ser analizada de manera individualizada (31).

## **Vigilancia y control de infecciones:**

Existen diferentes estrategias para el control de infecciones por *C. auris*, cuyos retos principales son: identificación correcta de la especie por el laboratorio, multirresistencia y capacidad de generar brotes intrahospitalarios debido a su capacidad de colonización en múltiples sitios (fosas nasales, ingles, axilas y recto) y persistencia en el ambiente. Cualquier retraso en las medidas de prevención puede provocar una transmisión rápida y constante entre los pacientes (13, 33). A modo de resumen se incluyen las siguientes recomendaciones:

- Identificación correcta de la especie *C. auris* en sitio estéril y sitio no estéril.
- Higiene de manos adecuada y frecuente, además de supervisar la práctica por parte del personal de salud.
- Precauciones basadas en aislamiento de contacto (guantes, protector facial y bata).

- Aislamiento en habitación individual; en caso de que haya un número limitado, se pueden cohortizar los pacientes con aislamientos similares, pero no con pacientes infectados con otros microorganismos.
- Minimizar el número de personas que atienden a los pacientes con aislamiento de *C. auris*.
- Las visitas deberán ser restringidas y orientadas a garantizar las precauciones de aislamiento
- Evitar traslados innecesarios y en caso de requerirlo, se debe avisar al servicio de destino sobre el diagnóstico del paciente.
- Respecto a la limpieza ambiental, se debe evitar el uso de productos que contengan amonio cuaternario.
- Está recomendado usar productos que contengan peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, combinaciones de peróxido de hidrógeno con ácido peroxiacético, y combinaciones de amonios cuaternarios con etanol e isopropanol.
- No hay un protocolo establecido para la descolonización.
- Se debe garantizar la valoración por un especialista en enfermedades infecciosas, según la disponibilidad.

Respecto a la vigilancia, el Grupo de Microbiología del Laboratorio Nacional de Referencia del INS decreta para todas las unidades Primarias Generadoras de Datos, que el estudio de las levaduras potencialmente identificadas como *Candida auris*, debe ser realizado por el grupo del Microbiología del INS, por intermedio del Laboratorio de Salud Pública respectivo. Así mismo, obliga la notificación inmediata a la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública en caso de brotes epidemiológicos (13).

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas, perfil de resistencia y desenlaces intrahospitalarios en adultos con infección por *Candida auris* en una institución en Bogotá de 2018 a 2023?

### **4. Objetivos**

#### *4.1 Objetivo general*

Describir las características clínicas y desenlaces en los pacientes mayores de 18 años con infecciones intrahospitalaria por *Candida* en una institución en Bogotá de 2018 a 2023.

#### *4.2 Objetivos específicos*

1. Describir las características clínicas y sociodemográfica de la población infectada por *Candida auris* en una institución en Bogotá de 2018 a 2023
2. Describir el patrón de resistencia de las infecciones por *Candida auris* en una institución en Bogotá de 2.018 a 2.023
3. Describir los tratamientos instaurados para infecciones por *Candida auris* en una institución en Bogotá de 2.018 a 2.023
4. Describir los desenlaces clínicos de los pacientes infectados por *Candida auris* en una institución en Bogotá de 2.018 a 2.023

### **5. Formulación de hipótesis**

No aplica para la metodología de este estudio

### **6. Metodología**

#### *6.1 Tipo y diseño de estudio*

El presente estudio es una descripción de los pacientes con infección intrahospitalaria por *C. auris*, es decir una serie de casos, que se realizará de manera retrospectiva, incluyendo pacientes mayores de 18 años tratados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, entre el 2018 a 2023.

## *6.2 Población y muestra*

Población de referencia: Pacientes mayores de 18 años con infección intrahospitalaria por *Candida auris* en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, entre los años 2018 a 2023.

## *6.3 Criterios de inclusión y exclusión*

### *6.3.1 Criterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Paciente con aislamiento de *Candida auris* confirmada mediante cultivo positivo en sangre, orina, líquido peritoneal, hueso, endocardio, pleura).
- Paciente con aislamiento de *Candida auris* en prueba diferente a cultivo: PCR o MALDI-TOF

### *6.3.1 Criterios de exclusión:*

- Pacientes con falta de información suficiente de las variables del estudio
- Pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico

## *6.4 Tamaño de muestra*

No aplica para este tipo de estudio. Se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

## *6.5 Muestreo*

No aplica para este tipo de estudio. Se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### 6.6 Definición y operacionalización de variables

La descripción y operacionalización de las variables incluidas en el estudio fueron definidas por los autores luego de consultar estudios similares realizados en Europa, Estados Unidos y Colombia y en bases de datos como PubMed, Embase y Scopus.

#### 6.6.1 Definiciones:

Caso confirmado por microbiología: infección por *Candida auris* por aislamiento microbiológico en cultivo del laboratorio de Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.

Caso confirmado por pruebas moleculares: infección por *Candida auris* comprobada por método automatizado (VITEK 2) o MALDI-TOF o PCR.

Resistencia a antifúngicos: MIC por encima del punto de corte indicado por CDC, la cual fue realizada por el laboratorio de referencia.

*Operacionalización de variables*

*Tabla 1. Operacionalización de variables*

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
Edad	Años cumplidos por el paciente al momento del ingreso a la institución	Cuantitativa	De razón	Años
Sexo	Sexo biológico del paciente registrado en la historia clínica en el momento del ingreso a la institución	Cualitativa	Nominal	(Hombre o Mujer)
Procedencia	Departamento donde vive el paciente previo al ingreso a la hospitalización	Cualitativa	Nominal	Departamento de donde proviene el paciente
Comorbilidades	Patologías crónicas preexistentes	Cualitativa	Nominal	-EPOC -Hipertensión arterial -Diabetes mellitus -ERC -Infección por VIH -Enfermedad reumatológica -Enfermedad hematológica -Enfermedad oncológica -Enfermedad trombótica -Enfermedad cardiaca

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
				-Enfermedad cerebral -Enfermedad hepática -Trasplante de órgano sólido -COVID-19
Peso	Peso medido en Kg al ingreso al hospital	Cuantitativa	De razón	Kilogramo(s)
Talla	Talla medida en cm al ingreso al hospital	Cuantitativa	De razón	Centímetros(s)
Índice de masa corporal	Relación entre el peso sobre la talla en metros elevado a la 2da potencia al momento en el registro de historia clínica recategorizada en estado nutricional	Cuantitativa	De razón	Desnutrición Normopeso Sobrepeso Obesidad
Sitio de hospitalización	Área en la que se encontraba el paciente en el momento del aislamiento	Cualitativa	Nominal	Urgencias Piso hospitalización Unidad de cuidados intensivos
Tipo de infección	Tejido donde se obtuvo el aislamiento microbiológico.	Cualitativa	Nominal	Sangre Orina Espudo o secreción orotraqueal Piel Líquido peritoneal Líquido pleural

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
				Líquido cefalorraquídeo Biopsia Catéter
Perfil de sensibilidad a azoles	Perfil de sensibilidad a fluconazol y voriconazol	Cuantitativa	De razón	-Sensible -Resistente: MIC $\geq$ 32
Perfil de sensibilidad a anfotericina B	Perfil de sensibilidad a anfotericina B	Cuantitativa	De razón	-Sensible -Resistente: MIC $\geq$ 2
Perfil de sensibilidad a equinocandinas	Perfil de sensibilidad a caspofungina	Cuantitativa	De razón	-Sensible -Resistente: MIC $\geq$ 2
Medidas invasivas	Soporte que requirió paciente durante la estancia hospitalaria (vasopresor, intubación orotraqueal, nutrición enteral, nutrición parenteral, catéter venoso central, hemodiálisis, diálisis peritoneal.)	Cualitativa	Nominal	-Catéter venoso central -Sonda vesical -Intubación orotraqueal -Nutrición enteral -Nutrición parenteral -Hemodiálisis -Diálisis peritoneal -Cirugía gastrointestinal
Otros tratamientos	Exposición a corticoides o quimioterapia previa al aislamiento	Cualitativa	Nominal	-Corticoide -Quimioterapia

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Exposición a antibióticos	Exposición a antibióticos en los 3 meses previos del aislamiento	Cualitativa	Nominal	Variable dicotómica (Si o no)
Exposición a antifúngicos	Exposición a antifúngicos en los 3 meses previos al aislamiento	Cualitativa	Nominal	Variable dicotómica (Si o no)
Antifúngico usado para tratamiento	Tratamiento antifúngico empleado posterior al aislamiento	Cualitativa	Nominal	Caspofungina Anfotericina B Fluconazol Voriconazol
Duración de tratamiento	Tiempo de requerimiento de terapia antifúngica	Cuantitativa	Discreta	Días
Mortalidad	Mortalidad asociada a infección por <i>C. auris</i>	Cualitativa	Nominal	Variable dicotómica (si o no)
Estancia hospitalaria	Número de días de hospitalización	Cuantitativa	Discreta	Días
Estancia UCI	Número de días de estancia en UCI	Cuantitativa	Discreta	Días

*EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: hipertensión arterial; ERC Enfermedad renal crónica.)*

### *6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

La recolección de los datos se realizará a partir del registro de vigilancia epidemiológica para infecciones por *Candida auris* en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología durante el período de tiempo descrito reportados para la plataforma WHONET. Esta última,

es un Software gratuito desarrollado por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Vigilancia de la Resistencia a los antimicrobianos a partir de las bases de datos generadas por el Laboratorio de Microbiología. No será necesario recolectar datos a partir de los códigos CIE-10 registrados en la historia clínica.

Posteriormente, se realizará la recolección de los datos directamente por los investigadores a través de la revisión de las historias clínicas y plataforma del laboratorio clínico institucional de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Se diligenciará una matriz en Excel, previamente diseñada junto con el asesor metodológico para el posterior análisis de la información. Únicamente los investigadores tendrán acceso a la información.

#### *6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas*

La presente investigación no usará datos sensibles ni muestras biológicas.

#### *6.9 Plan análisis de datos*

Las variables cuantitativas se reportarán con medida de tendencia central: el promedio y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico dependiendo de la normalidad de la variable, evaluada a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Para las variables cualitativas se reportarán frecuencias absolutas y relativas de las características clínicas, paraclínicas y sociodemográficas.

Todos los análisis estadísticos serán realizados en el software R versión 4.2.1.

#### *6.10 Alcances y límites de la investigación*

La presente investigación permitirá describir y caracterizar por primera vez en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, la población de pacientes con infección intrahospitalaria por *Candida auris* en el periodo 2018 al 2023. Lo anterior va a permitir conocer los desenlaces y tratamiento para esta infección, además de la evaluación del desempeño de los programas de control de infecciones, vigilancia epidemiológica y perfil de

resistencia institucional. Al ser una serie de casos, la experiencia en esta institución, no se puede extrapolar para otras instituciones de salud, incluso en la misma ciudad. Sin embargo, puede ser útil comparar la experiencia de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología con respecto a otros centros.

Con el fin de aportar información epidemiológica relevante en una patología de interés público, se propone enviar los resultados del estudio a las asociaciones nacionales correspondientes: Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI) y Asociación Colombiana de Infectología (ACIN).

## **7. Aspectos éticos**

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (34).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (35).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo, dado que la información se obtiene a partir de revisión de historias clínicas, sin intervención o modificación intencionada de los individuos que participan en el estudio. De igual forma, se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores principales según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud (35).

La base de datos donde queda guardada la información está diseñada en un formato Excel, los datos de los pacientes están configurados con identidad anónima, con el serial consecutivo CA-001 al CA-009, evitando el uso de nombres o documento de identidad o de historias clínicas; esta información sólo se guardará por 1 año (hasta junio de 2024) y posteriormente será destruida por parte del investigador principal.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## 8. Administración del proyecto

### 8.1 Presupuesto

Rubros/Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor individual	Valor total
Personal				
Investigadores principales	3 personas	Construcción del protocolo, digitación de la información	\$ 0,00	\$ 0,00
Papelería				
Lapiceros	10	-----	1000	10000
Papel carta	10 Redmas	-----	5000	50000
Folders	5	-----	1000	5000
USB	1	-----	30000	30000

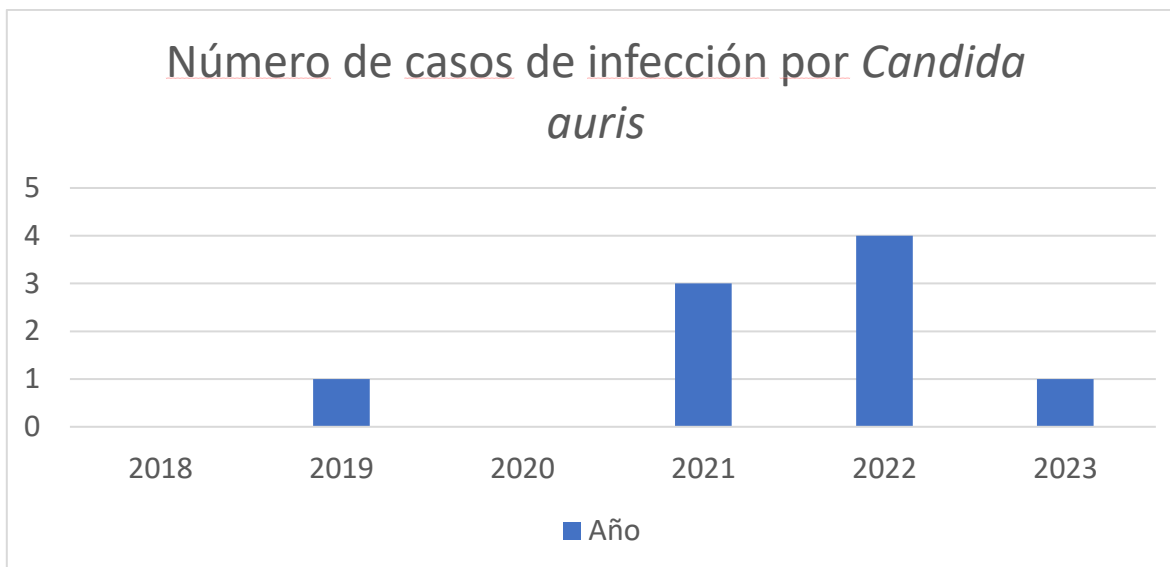
Sellos	3	-----	20000	60000
Marcadores	3	-----	1500	4500
Clips	1 Caja	-----	5000	5000
<b>TOTAL</b>			<b>63.500</b>	<b>155.500</b>

## 8.2 Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Realización de Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																			
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																		
Piloto de formatos de recolección de información							■	■																
Recolección de información									■	■	■													
Tabulación de los datos												■	■	■	■									
Análisis de los datos																■	■	■						
Redacción de informe final																			■	■				
Entrega de primer borrador de artículo																					■	■		
Entrega Artículo final																							■	■

## 9. Resultados

Se incluyeron en total 9 pacientes, luego de descartar 1 paciente que no cumplía con los criterios de inclusión (hacía parte del servicio de pediatría). Del total de pacientes analizados, el 100% correspondían al sexo masculino y la media de edad fue de 52 años. **Ver figura 1**



El 88,8% de los pacientes eran personas nacidas en Colombia y el 11,1% había nacido en el extranjero (Estados Unidos). Adicionalmente, el 33,3% eran remitidos desde otra institución, mientras que el 66,6% habían ingresado desde el domicilio. El área del hospital donde se presentaron más infecciones por *C. auris* fue en UCI (66,6%) comparado con la estancia en piso (33,3%).

Dentro de las comorbilidades más frecuentemente presentadas, el 44,4% tenían antecedente de hipertensión arterial, el 44,4% infección por COVID-19 y el 33% enfermedad cardíaca, por el contrario, sólo el 11,1% no tenían comorbilidad; no se encontró aislamientos en pacientes con antecedente de diabetes mellitus.

En relación con el uso de dispositivos invasivos, el 55,5% de los pacientes tenía inserción de catéter venoso central, el 44,4% inserción de catéter vesical, el 55,5% requirió nutrición enteral y el 33,3% tenían inserción de tubo orotraqueal. El 33,3% habían sido llevados a cirugía gastrointestinal; no se encontraron pacientes con inserción de catéter peritoneal de diálisis.

En cuanto a la exposición previa a medicamentos, el 88,8% habían recibido antibióticos durante la hospitalización, de manera previa al aislamiento de *C. auris* y el 22,2% habían estado expuesto a la administración de antifúngicos. Otros medicamentos como los corticoides, se encontraron en el 55,5% de los pacientes, mientras que el tratamiento con quimioterapia se encontró en el 11,1%. **Ver tabla 1.**

**Tabla 1.** Características socio-demográficas y clínicas de los pacientes con infección por *Candida auris* en Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología en 2.018 a 2.023

<b>Variab</b> les	<b>Pacientes (N=9)</b>
Edad, años	
Media	52 (20.67)
Rangos de edad, n(%)	
Adulto 18-44 años	3 (33,33)
Adulto 45-60 años	2 (22,22)
Adulto >60 años	4 (44,44)
Sexo, n(%)	
Hombre	9 (100)
Mujer	0 (0)
Procedencia, n(%)	
Bogotá	5 (55,55)
Otros nacionales	3 (33,33)
Extranjero	1 (11,11)
Sitio de hospitalización, n (%)	
Piso hospitalización	3 (33,33)
Unidad de cuidados intensivos	6 (66,66)
Índice de masa corporal	
Media, kg/m <sup>2</sup>	25,03 (7.72)
Condición nutricional, n(%)	
Desnutrición (IMC<18)	2 (22,22)
Normopeso (IMC 18-25)	2 (22,22)
Sobrepeso (IMC 25-30)	4 (44,44)
Obesidad (IMC >30)	1 (11,11)
Comorbilidades, n(%)	
EPOC	2 (22,22)
Hipertensión arterial	4 (44,44)
Diabetes mellitus	0 (0)
Enfermedad renal crónica	1 (11,11)
VIH	0 (0)
Enfermedad reumatológica	1 (11,11)
Enfermedad hematológica	2 (11,11)
Enfermedad oncológica	1 (11,11)
Enfermedad trombótica	2 (22,22)

Enfermedad cardíaca	3 (33,33)
Enfermedad cerebral	2 (22,22)
Enfermedad hepática	1 (11,11)
Trasplante de órgano sólido	1 (11,11)
COVID-19	4 (44,44)
Presencia de elementos invasivos, n(%)	
CVC	5 (55,55%)
Sonda vesical	4 (44,44%)
IOT	3 (33,33%)
Nutrición enteral	5 (55,55%)
Nutrición parenteral	2 (22,22%)
Hemodiálisis	1 (11,11%)
Diálisis peritoneal	0 (0)
Cirugía gastrointestinal	3 (33,33%)
Exposición previa a medicamentos, n(%)	
Corticoides	5 (55,55%)
Quimioterapia	1 (11,11%)
Exposición a antifúngicos	2 (22,22%)
Exposición a antibióticos	8 (88,88%)

La manifestación clínica más frecuente fue fungemia asociada a catéter (44,4%), de las cuales el 75% fue asociada a catéter central y el 25% fue asociada a catéter vesical. El 22,2% de los pacientes, presentaron fungemia no asociada a catéter y en el 33,3% de los pacientes se obtuvo aislamiento en urocultivo, lo cual se consideró como colonización. No se obtuvieron aislamientos compatibles con infección intraabdominal, endocarditis, osteomielitis u otras infecciones invasivas.

Los aislamientos se remitieron al Hospital San Ignacio para la realización de la susceptibilidad a los antifúngicos. Teniendo en cuenta los puntos de corte de MIC indicados por CDC, se encontró resistencia a fluconazol en el 88,8% de los aislamientos, al igual que para voriconazol, dado que se debe considerar como un subrogado. Anfotericina B fue resistente en el 28,5%, mientras que caspofungina fue sensible en el 100% de los aislamientos. **Ver tabla 2.**

**Tabla 2.** Características microbiológicas de los casos de infecciones por *Candida auris* en Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología de 2.018 a 2.023

Aislamiento	Origen aislamiento	de Medición resistencia	Perfil de resistencia			
			Fluconazol (MIC)	Voriconazol (MIC)	Anfotericina B (MIC)	Caspofungina (MIC)
1	Fungemia asociada catéter	a Microdilución	256	8	1	0,25
2	Orina	E-Test	256	32	8	0,32
3	Orina	E-Test	32	2	8	0,25
4	Sangre	E-Test	256	32	NA	0,032
5	Fungemia asociada catéter	a E-Test	256	32	0,25	0,32
6	Orina	E-Test	256	32	0,38	0,47
7	Fungemia de origen urinario	E-Test	1,5	0,016	0,38	0,47
8	Sangre	E-Test	256	32	0,38	0,19
9	Fungemia asociada catéter	a E-Test	256	32	NA	0,032

El 66,6% de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico y el 33.3% fue considerado colonización. El antifúngico más empleado fue caspofungina (55,5%), mientras que anfotericina B fue utilizado en el 11,1% de los casos; no se encontró uso de azoles como tratamiento dada la elevada resistencia asociada. Respecto al desenlace de mortalidad, fue de 11,1%. **Ver tabla 3.**

**Tabla 3.** Tratamiento antifúngico recibido en los pacientes con infección por *Candida auris* en Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología de 2.018 a 2.023

Tratamiento antifúngico, n (%)	
Si	6 (66,66%)
No	3 (33,33%)
Clase antifúngico, n (%)	
Azoles	0 (0)
Equinocandinas	5 (55,55%)

Anfotericina B	1 (11,11%)
Desenlace hospitalización, n (%)	
Vivo	8 (88,88%)
Muerto	1 (11,11%)

## 10. Discusión

*C. auris* es una levadura emergente multirresistente con elevada mortalidad. El aumento de los casos por este microorganismo se debe al mayor número de población inmunosuprimida y al mayor uso de dispositivos invasivos, especialmente en la UCI. En Colombia se han publicado algunos estudios, los cuales son retrospectivos e informan la identificación errónea de la especie, la fungemia como presentación clínica más frecuente, la multirresistencia antifúngica y la mortalidad aproximada de 40%.

Este estudio encontró que las comorbilidades más relacionadas fueron hipertensión arterial, enfermedad cardíaca y COVID-19, probablemente, porque se trata de un centro de referencia cardiovascular. La mayoría de los aislamientos se obtuvieron en 2021 y 2022 posterior al aumento de casos de la pandemia por SARS-CoV-2, lo cual plantea que la disfunción inmune secundaria puede estar asociada al uso de corticoides y a la infección viral concurrente. Los factores de riesgo encontrados para esta coinfección son múltiples e incluyen: edad avanzada, uso de dispositivos invasivos, administración de antibióticos de amplio espectro y comorbilidades como diabetes mellitus o falla renal. Se han descrito brotes de esta coinfección en India, Reino Unido, Colombia, Suráfrica y Estados Unidos (36); sin embargo, ninguno de nuestros pacientes con esta coinfección se asoció a brote.

La mayoría de los pacientes tenía inserción de dispositivo invasivo, como se ha reportado en estudios previos (9, 18, 26); también se encontró elevada exposición a uso de antibióticos de amplio espectro (88,8%), similar a lo que ha sido reportado, entre 55% a 92.8% de los pacientes con aislamiento de *C. auris* (11, 37, 38). Respecto al uso de corticoides (55,5%), fue mayor en nuestro estudio comparado con un estudio retrospectivo de *C. auris* a nivel mundial, el cual fue de 10% (38). La manifestación clínica más frecuente fue fungemia (66,6%), en concordancia con los datos publicados previamente (33 a 76%) (11, 12, 14).

Encontramos que el 88,8% de los aislamientos fueron resistentes a fluconazol y el 28,5% a anfotericina B, similar a lo que se ha descrito en la literatura mundial (90% y 30% respectivamente) (9, 38), aunque en los estudios realizados en Colombia, la resistencia a fluconazol es de 18-30% (14, 26). No encontramos resistencia a caspofungina, lo cual es concordante con la baja resistencia a equinocandinas en el país y en el mundo (9, 14, 26).

El desenlace de mortalidad fue de 11,11%, pero teniendo en cuenta que no todos los pacientes recibieron tratamiento (33,33% se consideraron como colonización), la mortalidad calculada entre los pacientes que sí recibieron antifúngico fue de 16%, la cual es inferior a la reportada en la literatura. En un estudio multicéntrico en Estados Unidos fue de 30% a 30 días (37) y en otro estudio retrospectivo que incluyó 912 cepas aisladas a nivel mundial (recolectadas de 2.009 a 2.020), fue de 47.5% (38). En comparación con los estudios realizados en Colombia, la mortalidad ha sido estimada en 34-38% (8), 43% a 30 días (26) y 66% (12).

Atribuimos el escaso número de aislamientos debido a las medidas de prevención de control de infecciones. Las siguientes cifras constituyen el porcentaje de cumplimiento institucional:

- Precauciones de aislamiento en habitación individual de acuerdo con el código de colores institucional: cumplimiento de 85,3%. Este aislamiento individual se mantiene desde el aislamiento del microorganismo e incluso en hospitalizaciones posteriores.
- Lavado de manos: adherencia del 83% a los cinco momentos de higiene de manos.
- Prevención, vigilancia y control de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS): cumplimiento del 89,4%.
- Protocolos de limpieza y desinfección de acuerdo con el instructivo institucional y actividad observada: cumplimiento del 97,2%. Los desinfectantes utilizados para limpieza terminal en las habitaciones de pacientes con aislamiento de *C. auris* incluyen elementos clorados.

A pesar de las limitaciones del estudio, se puede inferir que la identificación rápida del microorganismo por métodos moleculares (en este caso, PCR) y el tratamiento temprano con una terapia efectiva (caspofungina), se asoció con una mayor supervivencia, constituyéndose como una excelente terapia de primera línea para infecciones invasivas por *C. auris*. Adicionalmente la adecuada práctica de las medidas de prevención y de control de

infecciones han logrado mantener a la institución con pocos aislamientos de esta levadura multirresistente, por lo que se debe incentivar su aceptación y su uso

## 11. Referencias

1. Brandt, M. E., & Park, B. J. (2013). Think fungus—prevention and control of fungal infections. *Emerging infectious diseases*, 19(10), 1688-1689.
2. Casadevall, A. (2017). Don't forget the fungi when considering global catastrophic biorisks. *Health security*, 15(4), 341-342.
3. Warnock, D. W. (2006). Fungal diseases: an evolving public health challenge. *Medical Mycology*, 44(8), 697-705.
4. Vazquez J.A., Miceli M.H., Alangaden G.: Invasive fungal infections in transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1: pp. 85-105
5. Cuenca-Estrella, M., Verweij, P. E., Arendrup, M. C., Arikan-Akdagli, S. E. V. T. A. P., Bille, J., Donnelly, J. P., ... & ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). (2012). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 9-18
6. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373:1445–56.
7. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009; 53:41–44
8. Du, H., Bing, J., Hu, T., Ennis, C. L., Nobile, C. J., & Huang, G. (2020). *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS pathogens*, 16(10), e1008921. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>
9. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *The Journal of infectious diseases*. 2017 Aug 15;216(suppl\_3):S445-51.
10. Johanna Rhodes, Matthew C Fisher, Global epidemiology of emerging *Candida auris*, *Current Opinion in Microbiology*, Volume 52, 2019, Pages 84-89, ISSN 1369-5274, <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.05.008>
11. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, Rodríguez JY. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerging infectious diseases*. 2017 Jan;23(1):162
12. Parra-Giraldo CM, Valderrama SL, Cortes-Fraile G, Garzón JR, Ariza BE, Morio F,

- Linares-Linares MY, Ceballos-Garzón A, de la Hoz A, Hernandez C, Alvarez-Moreno C. First report of sporadic cases of *Candida auris* in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018 Apr 1;69:63-7.
13. Grupo de Microbiología. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/ins-alerta-colombia-candida-auris.pdf>
  14. Escandón P, Cáceres DH, Espinosa-Bode A, Rivera S, Armstrong P, Vallabhaneni S, et al. Notes from the Field: Surveillance for *Candida auris* — Colombia, September 2016–May 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:459-60. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6715a6>
  15. Berrio I, Maldonado N, De Bedout C, Arango K, Cano LE, Valencia Y, et al. Comparative study of *Candida* spp. isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellín, Colombia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018; 13:254–60.
  16. Carvajal-Valencia S, Lizarazo D, Duarte C, Escadon P. Identificación de aislamientos de *Candida auris* recuperados a través de la vigilancia por laboratorio en Colombia: un reto para el diagnóstico. *Infectio* 2020; 24(4): 224-228
  17. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia por laboratorio de *Candida auris* en Colombia, 2018-2020. Disponible en <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/vigilancia-por-laboratorio-de-candida-auris-en-colombia-2018-2020.pdf>
  18. Berrio I, Cáceres D, Coronell W, Salcedo S, Mora L, Marin A et al. Bloodstream Infections With *Candida auris* Among Children in Colombia: Clinical Characteristics and Outcomes of 34 Cases. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2021;10(2):151–4.
  19. Gómez D., Características generales de los hongos e infecciones sistémicas y oportunistas de las micosis tropicales. Editorial Paranamericana.
  20. Vazquez, J. A., & Sobel, J. D. (2002). Mucosal candidiasis. *Infectious Disease Clinics*, 16(4), 793-820.
  21. Delaloye, J., & Calandra, T. (2014). Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*, 5(1), 161-169
  22. Andrea C., Giovanni M., Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. Cortegiani et al. *Journal of Intensive Care*.

(2018) 6:69

23. Katja Saris,b, Jacques F. Meis. *Candida auris*. *Curr Opin Infect Dis* 2018, 31:334–340
24. Magobo, R. E., Corcoran, C., Seetharam, S., & Govender, N. P. (2014). *Candida auris*–associated candidemia, South Africa. *Emerging infectious diseases*, 20(7), 1250.
25. Vallabhaneni, S., Kallen, A., Tsay, S., Chow, N., Welsh, R., Kerins, J., ... & Chiller, T. M. (2016). Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus—United States, May 2013–August 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(44), 1234-1237.
26. Armstrong P, Rivera S, Escandón P, Caceres D, Chow N, Stuckey M. Hospital-Associated Multicenter Outbreak of Emerging Fungus *Candida auris*, Colombia, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2019 Jul;25(7):1339-46
27. Carme Salvador García\*, Nuria Tormo Palo, Juan Vicente Mulet Bayona. *Candida auris*: descripción de un brote. *C. Salvador et al. / Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; 38(Supl 1):39-44)
28. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., ... & Sobel, J. D. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-e50.
29. Council of State and Territorial Epidemiologists. Standardized case definition for *Candida auris* causing clinical infection and colonization in people. (17-ID-03) Atlanta, GA: Council of State and Territorial Epidemiologists; 2017
30. Suhail A., Wadha A. *Candida auris*: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, Antifungal Susceptibility, and Infection Control Measures to Combat the Spread of Infections in Healthcare Facilities. *Microorganisms* 2021, 9, 807. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040807>
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html#:~:text=Recent%20pharmacokinetic%2Fpharmacodynamic%20analysis%20of,should%20now%20be%20considered%20resistant.>)
32. Ahmad S, Alfouzan W. *Candida auris*: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis,

- Antifungal Susceptibility, and Infection Control Measures to Combat the Spread of Infections in Healthcare Facilities. *Microorganisms* 2021, 9, 807.
33. Zuluaga-Rodríguez A. Candida auris: estrategias y retos para prevenir un brote. *Biomédica*. Volumen 40, No. 1 - Bogotá, D.C., Colombia - Marzo de 2020
  34. Declaración de Helsinki de la AMM – principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
  35. Salud ministerio de. Resolución número 8430 DE 1993. Ministerio de salud. 1993;1–19.
  36. Najeeb H, Siddiqui S, Anas Z, Hasan S, Rehman S, Usmani S. The Menace of Candida auris Epidemic Amidst the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Diseases* 2022, 10, 58
  37. Simon S, Li R, Silver M, Andrade J, Tharian B, Fu L & et al. Comparative Outcomes of Candida auris Bloodstream Infections: A Multicenter Retrospective Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*® 2023;76(3):e1436–e43
  38. Hu S, Zhu F, Jiang W, Wang Y, Quan Y, Zhan G et al (2021). Retrospective analysis of the clinical characteristics of Candida auris infection worldwide from 2009 to 2020. *Front. Microbiol.* 12:658329