



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**¿Es la mortalidad atribuible a  
*Candida auris* mayor que la  
mortalidad atribuible a otras  
especies de *Candida spp.* en  
pacientes con candidemia en  
Colombia?**

**Cynthia Ortiz Roa**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Bogotá D.C., Colombia

2023



# ¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida spp.* en pacientes con candidemia en Colombia?

**Cynthia Ortiz Roa**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de:

**Especialista en Infectología**

Director (a):

Dr. Jorge Alberto Cortés Luna

Codirector (a):

Dr. Carlos Arturo Álvarez Moreno

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá D.C., Colombia

2023



*A los seres que amo*



## Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

A handwritten signature in black ink that reads "CYNTHIA ORTIZ R". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

Cynthia Ortiz Roa CC: 1030531691

Fecha 03/02/2023

## **Agradecimientos**

- Jefe Mónica Rocío Aguilera Lozano. Jefe de epidemiología, control y prevención de infecciones asociadas a la atención en salud. Hospital Universitario Nacional de Colombia
- Jefe Diana Paola Vergara Guerra. Auxiliar de investigación. Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E
- Anggie Diaz Rojas. Auxiliar de Investigación. Subred Integrada de Servicios de Salud Sur E.S.E. UMHES Tunal
- Sharon Hassbleidy Ochoa Ramírez. Bacterióloga. Microbiología. Subred Integrada de Servicios de Salud Sur E.S.E. UMHES Tunal
- Amparo Vásquez Morales. Bacterióloga. Microbiología. Hospital Universitario Nacional de Colombia
- Gloria Inés Gallo Tibaduiza. Microbiología. Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E. Hospital Simón Bolívar
- María Eugenia Downs Burgos. Microbiología. Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E. Hospital Simón Bolívar



## Resumen

**¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida spp.* en pacientes con candidemia en Colombia?**

### Objetivos

Determinar la mortalidad por *Candida auris* en comparación con otras especies de *Candida spp.* en pacientes adultos con candidemia.

### Métodos

Se realizó una cohorte retrospectiva de adultos con candidemia en 7 instituciones de Colombia entre 2016 y 2021. El desenlace primario fue la mortalidad a 30 días y el secundario la estancia hospitalaria entre los supervivientes. Se realizó el ajuste de las variables de confusión utilizando pesos de la probabilidad inversa del puntaje de propensión de la exposición (candidemia por *C. auris*), modelos de supervivencia (Weibull) y de conteo binomial negativo.

### Resultados

De 512 pacientes con candidemia, 244 (47.6%) fallecieron en los primeros 30 días. La mortalidad cruda en *C. auris* fue 38.1% vs. 51.1% en las otras especies (CNA). En el modelo de Weibull, la mortalidad en el grupo con *C. auris* fue menor (HR ajustado – aHR- 0.69, IC 95%: 0.53 -0.90). El tratamiento antimicótico también tuvo un efecto en disminución de la mortalidad, aHR 0.36 (IC 95%: 0.27 -0.47), mientras que la presencia de choque séptico en la evolución del paciente la aumentó, aHR: 1.73 (IC 95% 1.41 – 2.13). En los pacientes que sobrevivieron, no se identificó un efecto de *C. auris* sobre la estancia hospitalaria, con una razón de tasas de incidencia de 0.92 (IC95%: 0.68-1.22).

### Conclusiones

La mortalidad en pacientes con candidemia por *C. auris* parece ser menor, al ajustar por numerosas variables confundidoras, el tratamiento y la presencia de choque en la evolución del paciente. No se identificó un efecto significativo de *C. auris* sobre la estancia hospitalaria en los pacientes que sobrevivieron.

**Palabras clave:** *Candida auris*, candidemia, antimicóticos, cuidado intensivo, Colombia

## Abstract

**Is the mortality attributable to *Candida auris* greater than the mortality attributable to other *Candida spp.* in patients with candidemia in Colombia?**

### Objective

To determine the mortality due to *Candida auris* in comparison with other species of *Candida spp.* in adult patients with candidemia.

### Methods

A retrospective cohort of adults with candidemia was conducted at 7 institutions in Colombia between 2016 and 2021. The primary outcome was 30-day mortality, and the secondary was the survivor's hospital stay. Adjustment for confounding variables was performed using inverse probability weights of exposure propensity score (*C. auris* candidemia), survival (Weibull) and negative binomial count models.

### Results

Of 512 patients with candidemia, 244 (47.6%) died in the first 30 days. Crude mortality in *C. auris* was 38.1% vs. 51.1% in other species (CNA). In the Weibull model, mortality in the *C. auris* group was lower (adjusted HR – aHR- 0.69, 95% CI: 0.53 -0.90). Antifungal treatment also had an effect in reducing mortality, aHR 0.36 (95% CI: 0.27 -0.47), while the presence of septic shock in the patient's evolution increased it, aHR: 1.73 (95% CI 1.41 – 2.13). In surviving patients, no effect of *C. auris* on hospital stay was identified, with an incidence rate ratio of 0.92 (95% CI: 0.68-1.22).

### Conclusions

Mortality in patients with candidemia due to *C. auris* appears to be lower, when adjusting for numerous confounding variables, treatment, and the presence of shock in the patient's evolution. No significant effect of *C. auris* on hospital stay was identified in surviving patients.

**Keywords:** *Candida auris*, Candidemia, Antifungals, Intensive Care, Colombia





# Contenido

	Pág.
<b>Resumen.....</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras .....</b>	<b>XIV</b>
<b>Lista de tablas.....</b>	<b>XV</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas.....</b>	<b>XVI</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Capítulo 1: Materiales y Métodos.....</b>	<b>3</b>
1.1 Diseño del estudio y población.....	3
1.2 Consideraciones éticas .....	4
1.3 Información Microbiológica.....	5
1.4 Exposición .....	5
1.5 Desenlaces.....	6
1.6 Análisis Estadístico .....	6
<b>2. Capítulo 2: Resultados.....</b>	<b>9</b>
2.1 Tratamiento y mortalidad.....	12
2.2 Estancia hospitalaria .....	15
<b>3. Capítulo 3: Discusión.....</b>	<b>17</b>
<b>4. Capítulo 4: Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>23</b>
4.1 Conclusiones.....	23
4.2 Recomendaciones.....	23
<b>Bibliografía .....</b>	<b>29</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 2-1:</b> Diagrama de flujo de inclusión de pacientes.....	9
<b>Figura 2-2:</b> Modelo de supervivencia multivariable Weibull .....	14

## Lista de tablas

	Pág.
<b>Tabla 2-1:</b> Especies de <i>Candida</i> identificadas y tiempo de reporte .....	10
<b>Tabla 2-2:</b> Características demográficas, clínicas y exposición .....	10
<b>Tabla 2-3:</b> Tratamiento y desenlaces no ajustados .....	13

# Lista de Símbolos y abreviaturas

## Abreviaturas

### Abreviatura Término

<i>CDC</i>	del inglés, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<i>UCI</i>	Unidad de cuidados intensivos
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>INS</i>	Instituto Nacional de Salud Colombia
<i>SOFA</i>	Sequential Organ Failure Assessment
<i>DME</i>	Diferencia media estandarizada
<i>CNA</i>	<i>Candida No auris</i>
<i>RIC</i>	Rango intercuartílico
<i>SD</i>	Desviación estándar



# Introducción

La candidemia es una de las infecciones más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos, con una mortalidad asociada alrededor de un 47% y que puede ser mayor en pacientes con choque séptico (1). *C. auris* es una especie descrita por primera vez en Japón en el 2009 (2), y, a partir del 2011, empezaron a aparecer casos esporádicos y brotes, principalmente de infección del torrente sanguíneo, en distintas regiones geográficas. *C. auris* difiere respecto a las otras especies identificadas de *Candida spp*, por una mayor facilidad para transmitirse de forma cruzada (3) y mayor resistencia a los antifúngicos (4). Los primeros casos de infección reportados de manera simultánea en el mundo ocurrieron en 5 países: Japón, Pakistán, India, Sudáfrica y Venezuela (5)(6).

En el año 2019 los CDC (del inglés, *Centers for Disease Control and Prevention*) incluyeron a *C. auris* dentro de la lista de patógenos que representan una amenaza urgente dado el perfil de resistencia antifúngica, la capacidad de causar infecciones invasivas y la muerte (7), lo cual fue refrendado por la Organización Mundial de la Salud, que ubicó a esta especie entre los patógenos fúngicos de prioridad para guiar la investigación, el desarrollo y la acción en salud pública (8).

Las infecciones por *C. auris* representan un reto para el clínico debido a las dificultades en su identificación microbiológica, el perfil de resistencia antifúngica, la capacidad de persistencia y diseminación a través de las superficies (9). La tasa cruda de mortalidad en infecciones por *C. auris* parece ser comparativamente más alta que para otras especies de *Candida spp*. y ha sido documentada del 33% al 72% (10). Una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó casos entre el 2009 y el 2019 de distintos países, reportó una mortalidad cruda promedio de 45% (IC 95%: 39 – 51%) para la candidemia por *C. auris* (11). Sin embargo, la mortalidad atribuible a *C. auris* permanece sin ser aclarada. No se ha demostrado que los pacientes con infecciones invasivas por *C. auris* tengan mayor

probabilidad de morir que los pacientes infectados con otras especies de *Candida spp.* (12).

Los datos comparativos son limitados, teniendo en cuenta que frecuentemente los pacientes que desarrollan candidemia, presentan múltiples comorbilidades que inciden en el pronóstico, representando potenciales factores confundidores. Por lo tanto, además de los problemas asociados a la multiresistencia y la capacidad para generar brotes, no es claro el impacto clínico sobre los pacientes individuales.

El presente estudio tiene el objetivo de determinar la mortalidad de *C. auris* en comparación con otras especies de *Candida spp.* a través de una cohorte de pacientes adultos con candidemia, ajustando por medio de un análisis de pesos inversos del puntaje de propensión.

# 1. Capítulo 1: Materiales y Métodos

## 1.1 Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva. Se incluyeron casos de candidemias de pacientes con edad  $\geq 18$  años con al menos un hemocultivo positivo para cualquier especie de *Candida spp.* en 7 instituciones de alta complejidad de Colombia, ubicadas en las ciudades de Bogotá D.C y Valledupar. Se invitaron a participar en el estudio a estas instituciones debido a que son instituciones de referencia, que por su complejidad han identificado una relativa alta frecuencia de infecciones por *Candida spp.*, usualmente porque atienden pacientes de alto riesgo como pacientes oncológicos, pacientes de cirugía abdominal y larga estancia en UCI, entre otros. Para la selección de los pacientes potenciales, se partió de la información reportada por los laboratorios institucionales y filtrada a través del sistema Whonet (OMS, ver 5.6) para identificar las candidemias durante los años 2016 a 2021 en cada institución. Se revisaron los casos de las candidemias identificadas por reporte de laboratorio y se incluyeron los casos correspondientes al primer hemocultivo positivo para una especie de *Candida spp.*, excluyéndose los datos de pacientes repetidos, los pacientes sin historia clínica electrónica disponible, los aislamientos correspondientes a muestras diferentes a hemocultivos y otras levaduras diferentes a *Candida spp.* en la identificación final, obteniéndose el listado final de pacientes a incluir en la recolección de datos. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron como los que no recibieron tratamiento antifúngico.

Se revisaron las historias clínicas de cada uno de los casos identificados y la información de interés fue consignada en un formulario en línea empleando REDCap ( Vanderbilt University, EEUU). Las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas fueron

#### 4 ¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida* spp. en pacientes con candidemia en Colombia?

---

recolectadas a partir de las historias clínicas disponibles en medio electrónico y fueron consignadas en la plataforma.

Las instituciones participantes de Bogotá fueron: Hospital Universitario Nacional (HUN); Hospital Simón Bolívar, Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E. (HSB); Hospital de Suroccidente Kennedy, Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E. (HOK); Hospital El Tunal, Subred Integrada de Servicios de Salud Sur E.S.E (HET) (). De Valledupar fueron: Clínica Integral de Emergencias Laura Daniela (CELD); Instituto Cardiovascular del Cesar (ICVC); Clínica Alta Complejidad del Caribe (CACC).

Se consideró tratamiento oportuno el inicio de tratamiento entre el día 0 y el día +2, tomando como día 0, la fecha de la toma del hemocultivo, y tratamiento tardío, aquel administrado a partir del día +3. La mortalidad inmediata corresponde a los fallecimientos ocurridos entre el día 0 y el día +2, mortalidad temprana entre el día 0 y el día +7 y mortalidad tardía entre el día +8 al día +30. Se considero estancia en UCI si la candidemia había ocurrido en los 14 días antes o después del ingreso a la unidad de cuidado intensivo (UCI).

## 1.2 Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue presentado y aprobado por los comités de ética de cada una de las instituciones participantes (HUN: CEI-2021-09-04, acta 2021-09; HOK: CEI-2022-03-17, acta No 02 de 2.022; HSB: CEI-2022-09-03, acta No 56; HET: CEI -2022-05-11, registro 214; CELD: CI- 2022-03-22; ICVC: CI-2022-03-29; CACC: CI-2022-03-28). Dado que se trató de un estudio retrospectivo considerado sin riesgo se realizó una excepción para el consentimiento informado por parte de todas las instituciones. El análisis se realizó de forma anónima.

### 1.3 Información Microbiológica

Los datos derivados del procesamiento de las muestras de hemocultivos, la detección de candidemia y la identificación de la especie de *Candida spp.* se tomaron a partir de los registros de laboratorio de las instituciones participantes, cuyos procesos fueron realizados acorde a los protocolos de cada institución, según los métodos disponibles de identificación microbiológica para el periodo incluido en el estudio entre 2016 y 2021. No se incluyeron datos en relación con las pruebas de susceptibilidad antifúngica debido a la no disponibilidad de estas en todas las instituciones ni durante todo el periodo comprendido entre 2016 a 2021.

Una proporción de los aislamientos de *C. auris* fue confirmada en el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), mediante MALDI-TOF MS Biotyper (Bruker Daltonics, USA) MBT versión 4.1.80 y/o PCR, métodos considerados como el “gold standard” para la identificación de *C. auris* (13)(14). Los aislamientos identificados en Valledupar fueron confirmados empleando tecnología MALDI-TOF MS y de forma complementaria las muestras fueron enviadas a la Universidad de Nantes en Francia para secuenciación. En Bogotá una de las instituciones participantes cuenta con tecnología MALDI-TOF MS como método de identificación microbiológica desde el año 2017 (HOK), las otras 3 instituciones emplearon métodos de identificación fenotípicos como MicroScan Walkaway® (HET) y BD Phoenix® (HET, HUN, HSB).

### 1.4 Exposición

Se consideró como exposición la identificación de *C. auris*. Los aislamientos de *C. auris* incluyeron aquellas muestras identificadas como *C. auris*, *C. auris/haemulonii* y *C. haemulonii*, tanto aquellas cuyas muestras fueron enviadas al INS como las que no, teniendo en cuenta el algoritmo de identificación inicial de *C. auris* basado en métodos fenotípicos de los CDC (14). De los aislamientos incluidos en el estudio como *C. auris*, 58 fueron enviados al INS, de los cuales 56 (96.6%) fueron confirmados como *C. auris* y 2

## 6 ¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida spp.* en pacientes con candidemia en Colombia?

---

fueron descartados e identificados como *Candida spp.* Estos dos últimos casos fueron asignados al grupo de *Candida No auris* (CNA) de acuerdo con su identificación final. Tres casos fueron identificados en su primer hemocultivo como CNA (*C. albicans*, *C. utilis*, *C. parapsilosis*), sin embargo, el hemocultivo de seguimiento fue positivo con identificación de *C. auris/haemulonii*; se consideraron como candidemias mixtas y se asignaron al grupo de *C. auris*. El grupo de control correspondió a aquellos con identificación de cualquier aislamiento de *Candida spp.* diferente a *C. auris* (CNA).

### 1.5 Desenlaces

El desenlace primario fue la mortalidad a 30 días a partir del primer hemocultivo positivo para una especie de *Candida spp.* El secundario fue la duración de la estancia hospitalaria, la cual se consideró en los pacientes que habían sobrevivido.

### 1.6 Análisis Estadístico

La estadística descriptiva se realizó con frecuencias relativas y absolutas y se calcularon las medias y su desviación estándar, y las medianas y los cuartiles 25 a 75, según su distribución. Para algunos datos faltantes, se realizaron imputaciones utilizando la media, o utilizando los valores esperados de acuerdo con el contexto clínico.

Se realizó un análisis utilizando pesos de la probabilidad inversa de la exposición, obtenidos mediante puntajes de propensión, los cuales permitieron balancear de manera similar las variables en el grupo expuesto y el control. Se calculó un puntaje de propensión de ser expuesto para controlar las variables confundidoras utilizando un modelo de regresión logística para el que el desenlace fue la candidemia por *C. auris*. Se incluyeron en el modelo 27 variables: estancia previa en UCI, creatinina, razón entre la fracción inspirada y la presión arterial de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno, disfunción orgánica, sepsis, diálisis, nutrición parenteral, puntaje SOFA, uso de vasoactivo, ventilación mecánica, cirugía previa (3 meses), antifúngico previo, uso previo de antibiótico, bacteriemia previa, tiempo a candidemia (desde el ingreso), puntaje de Charlson,

presencia de cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, COVID -19, edad, género y los dos hospitales que aportaron el mayor número de pacientes (HET, HSB). A los individuos expuestos se les asignó un peso de  $1/\text{puntaje de propensión} \times \text{prevalencia de exposición}$ , mientras que a los individuos no expuestos el peso fue equivalente a  $1/(1-\text{puntaje de propensión}) \times \text{prevalencia de no-exposición}$ . El balance de las variables fue evaluado visualmente graficando la distribución de éstas y también mediante el cálculo de las desviaciones medias estandarizadas (DME) después de la asignación de pesos.

Posteriormente, se comparó la mortalidad, mediante un modelo de regresión paramétrico de supervivencia Weibull teniendo en cuenta que las variables no cumplían con el supuesto de proporcionalidad. Las variables de desenlace (dependiente) fue la muerte a 30 días y la variable predictora fue la candidemia por *C. auris*. Se realizaron ajustes para variables potencialmente confundidoras de eventos que ocurrieron posteriormente a la identificación de la candidemia. Las comparaciones se realizaron por medio curvas de Kaplan Meier utilizando la pseudopoblación con pesos inversos y usando de la prueba Wald ( $\chi^2$ ). Para el desenlace de estancia se utilizó un modelo de conteo con distribución binomial negativa. Para los resultados, se tuvo en cuenta una  $p < 0.05$  para ser considerada significativa estadísticamente y se utilizaron errores robustos para el reporte de los intervalos de confianza.

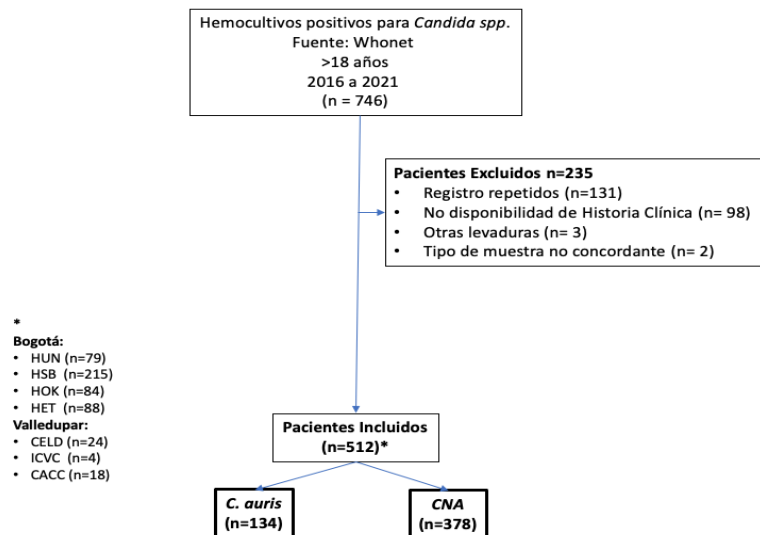




## 2. Capítulo 2: Resultados

Se identificaron 512 casos de candidemia, 134 (26.1%) *C. auris* y 378 (74%) CNA (Figura 2-1). La Tabla 2-1 muestra la frecuencia de las diferentes especies de *Candida spp.* identificadas. Entre otras se encuentran 4 aislamientos de *Candida spp.*, 2 de *C. melibiosica*, 2 de *C. guilliermondii*, y uno de cada una de las siguientes especies: *C. firmetaria*, *C. lusitaniae*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa* y *C. sake*. Se identificaron 3 casos de candidemia mixta por *C. auris*, cada uno con un aislamiento de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. utilis*. La comparación de las características de cada grupo se muestra en la Tabla 2-2.

**Figura 2-1:** Diagrama de flujo de inclusión de pacientes.



10 ¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida* spp. en pacientes con candidemia en Colombia?

---

**Tabla 2-1:** Especies de *Candida* identificadas y tiempo de reporte

<b>Especie Identificada</b>	<b>n (%)</b>	<b>Tiempo de reporte Mediana en días (RIC)</b>
<b><i>C. auris</i></b>	134 (26.1)	4 (3 – 6)
<b>CNA</b>	378 (73.8)	
<i>C. albicans</i>	187 (36.5)	5 (3-6)
<i>C. parapsilosis</i>	97 (18.9)	4.5 (3-7)
<i>C. tropicalis</i>	45 (8.7)	4 (2-5)
<i>C. glabrata</i>	27 (5.3)	3 (2-5)
<i>C. dubliniensis</i>	5 (0.9)	
<i>C. krusei</i>	4 (0.7)	
Otras	13 (2.5)	

CNA: *Candida No auris*. RIC: Rango intercuartílico.

**Tabla 2-2:** Características demográficas, clínicas y exposición.

<b>Característica</b>	<b>Todos n= 512</b>	<b><i>C. auris</i> n= 134</b>	<b>CNA n=378</b>	<b>DME</b>
Género, masculino (%)	317 (61.9)	86 (64.2)	231 (61.1)	0.063
Edad, años (mean (SD))	68.5(17.7)	54.3 (17.1)	60.0 (17.6)	0.331
COVID - 19 (%)	166 (32.4)	47 (35.1)	119 (31.5)	0.076
Falla cardíaca congestiva (%)	43 (8.3)	7 (5.2)	36 (9.5)	0.165
Enfermedad cardiovascular (%)	195 (38.0)	44 (32.8)	151 (39.9)	0.148
EPOC (%)	66 (12.8)	12 (9.0)	54 (14.3)	0.167

Enfermedad renal crónica (%)	34 (6.6)	14 (10.4)	20 (5.3)	0.192
Diabetes (%)	97 (18.9)	30 (22.4)	67 (17.7)	0.117
Cáncer (%)	32 (6.25)	13 (9.7)	19 (5.0)	0.180
Cirugía abdominal	58 (11.3)	17 (12.3)	41 (10.8)	0.319
Bacteriemia 14 días previos	127 (24.8)	40 (29.8)	87 (23.0)	0.155
Antibiótico de amplio espectro 14 días previos	477 (93.2)	132 (98.5)	345 (91.8)	0.333
Índice de comorbilidad Charlson (mean (SD))	2.6 (2.2)	2.4 (2.1)	2.7 (2.2)	0.184
SOFA (mean (SD))	7.96 (3.9)	7.42 (3.3)	8.15 (4.07)	0.196
Unidad de Cuidados Intensivos (%)	267 ()	64 (47.8)	203 (53.7)	0.119
Tiempo a la candidemia (mean (SD))	20.0 (16.0)	22.9 (16.4)	19.1 (15.9)	0.231
Remitido de otro hospital (%)	81 (15.8)	21 (15.7)	60 (15.9)	0.006
Ventilación mecánica (%)	316 (61.7)	83 (61.9)	233 (61.6)	0.006
Nutrición parenteral total (%)	120 (23.4)	33 (24.6)	87 (23.0)	0.038
Diálisis (%)	73 (14.2)	18 (13.4)	55 (14.6)	0.032
Hipotensión (%)	48 (9.3)	15 (11.1)	33 (8.7)	0.082
Sepsis (%)	349 (68.1)	100 (74.6)	249 (65.8)	0.192
Choque (%)	140 (27.3)	32 (23.8)	108 (28.5)	0.107
Catéter venoso central (%)	444 (86.7)	117 (87.3)	327 (86.5)	0.024
FiO2 (mediana (RIQ))	40(32-50)	40(32-50)	40(32-50)	0.008
PaO2/FiO2 (mediana (RIQ))	188 (139.9 - 256.1)	202 (142.5 - 270.4)	184.5 (134.1 - 249.3)	0.522

CNA: *Candida no auris*. DME: Diferencia media estandarizada. SD: desviación estándar FiO2: fracción inspirada de oxígeno, PaO2: presión arterial de oxígeno.

El tiempo para el reporte de la identificación final de la especie de *Candida spp.*, fue similar para el grupo de *C. auris* vs. CNA, ambos con una mediana de 4 días (RIC: 3 - 6). El tiempo a la candidemia en cada especie se muestra en la Tabla 2. En el grupo de *C. auris*, 83 (62%) tuvieron al menos un hemocultivo de control mientras que en el grupo CNA 154 (41.2%) tuvieron al menos un hemocultivo de control durante el seguimiento, con una mediana para la toma del hemocultivo control de 7 días (RIC: 7 - 10) tanto en el grupo expuesto como no expuesto. Entre los pacientes con hemocultivo de control, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la persistencia microbiológica, siendo mayor en el grupo de *C. auris* 15 (18%) vs. en el grupo CNA 16 (10%,  $p=0.007$ ).

Se incluyeron en total 166 (32.4%) pacientes con COVID -19, 145 (28.3%) pacientes recibieron corticoides previo a la candidemia, 40 (29.9%) en el grupo *C. auris* y 105 (27.8%) sin diferencia significativa ( $p=0.72$ ).

## 2.1 Tratamiento y mortalidad

441 pacientes (86.1%) recibieron tratamiento antifúngico durante el episodio de candidemia y de ellos 175 (34.1%) lo recibieron de forma oportuna se muestra en la tabla 3. Así mismo previo al episodio de candidemia, 55 (10.7%) pacientes recibieron algún antifúngico durante la hospitalización. Se administró caspofungina en 204 pacientes, 88 (65.7%) casos con *C. auris* y 116 (30.7%) con CNA ( $p<0.001$ ); se utilizó fluconazol en 245 pacientes, 34 (25.4%) en *C. auris* y 211 (55.8%) en CNA ( $p <0.001$ ). También se observaron diferencias entre el uso oportuno de caspofungina: 39 casos (29.1%) en *C. auris*, 51 casos (13.5%) en CNA ( $p<0.001$ ).

**Tabla 2-3.** Tratamiento y desenlaces no ajustados

Desenlace	Todos n=512	<i>C. auris</i> n=134	CNA n=378	p
Recibieron antifúngico (%)	441 (86.1)	119 (88.8)	322 (85.2)	0.370
Previo (%) *	54 (10.5)	22 (16.4)	32 (8.5)	0.016
Oportuno (%) **	175 (34.2)	48 (35.8)	127 (33.6)	0.719
Tardío (%) ***	212 (41.4)	49 (36.6)	163 (43.1)	0.222
Mortalidad total (%)	288 (56.2)	66 (49.3)	222 (58.7)	0.072
Mortalidad a 30 días (%)	244 (47.6)	51 (38.1)	193 (51.1)	0.013
Inmediata (%) §	53 (18.4))	2 (3.0)	51 (23.0)	<0.001
Temprana (%)§§	122 (42.3)	19 (28.8)	103 (46.4)	0.016
Tardía (%)§§§	122 (42.3)	32 (48.5)	90 (40.5)	0.315
Mortalidad mayor a 30 días (%)	44 (15.2)	15 (22.7)	29 (13.1)	0.085
Estancia hospitalaria en días ^ (mediana y RIC)	30 (18.75-49.25)	32.5 (18.75 – 53.25)	28 (18.75 -49.0)	

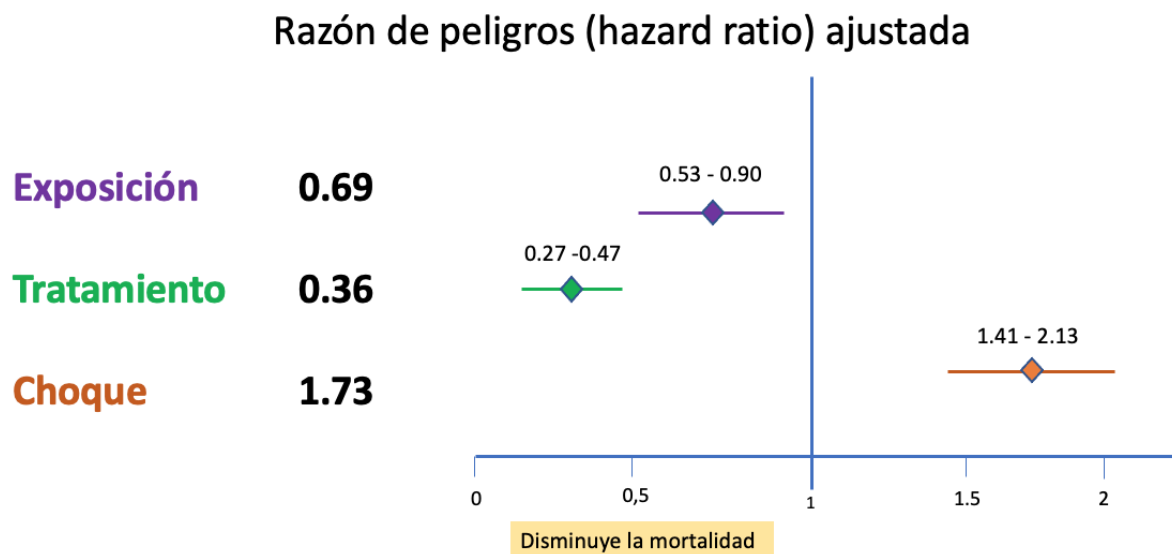
CNA: *Candida No auris*. DME: Diferencia Media Estandarizada. SD: desviación estándar. RIC: Rango Intercuartílico. ^ Pacientes que sobrevivieron. \*Recibieron antifúngico antes de la toma del hemocultivo. \*\*Iniciaron antifúngico entre el día 0 y el día +2. \*\*\*Iniciaron antifúngico a partir del día +3. § Muerte entre el día 0 y el día +2, respecto a la mortalidad total por grupo. §§ Muerte entre el día 0 y el día 7, respecto a la mortalidad total por grupo. §§§ Muerte entre al día +8 al día +30, respecto a la mortalidad total por grupo.

Del total de pacientes, fallecieron 288 (56,2%), 244 (47.6%) lo hicieron en los primeros 30 días. Los fallecimientos ocurrieron así: 53 (18.4%) de manera inmediata, 69 (13.4%) tempranamente, y 122 (42.3%) tardíamente. La distribución del tratamiento y los desenlaces no ajustados para cada grupo se muestran en la Tabla 3.

14 ¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida* spp. en pacientes con candidemia en Colombia?

Después de realizar el ajuste por puntajes de propensión y otras variables, la mortalidad a 30 días por *C. auris* fue menor que en el grupo CNA, HR ajustado 0.69 (IC 95% 0.53 - 0.90). Se encontró una menor mortalidad para los que recibieron tratamiento, HR ajustado 0.36 (IC 95% 0.27 - 0.47); y la mortalidad fue mayor en aquellos con choque séptico en la evolución, HR ajustado 1.73 (IC95% 1.41 - 2.13). La Figura 2 muestra el resultado del ajuste por el modelo de supervivencia multivariable de Weibull.

**Figura 2-2:** Modelo de supervivencia multivariable Weibull



n=512. IC 95% Robusto

## 2.2 Estancia hospitalaria

La estancia media fue de 30 días (RIC: 18.75 – 49.25). El tiempo máximo de egreso fue de 253 días. En los pacientes que sobrevivieron, la mediana de tiempo al egreso fue de 32.5 días (RIC: 18.75 – 53.25) para el grupo de *C. auris* y de 28 días (RIC: 18.75 -49.0) para el grupo de CNA ( $p=0.76$ ). Para la comparación ajustada de la estancia hospitalaria, se realizó un modelo de binomial negativo en el cual se incluyeron los 224 pacientes que sobrevivieron, 68 (30.3%) del grupo de *C. auris* y 156 (69.6%) del grupo de CNA. El efecto de la exposición (*C. auris*) sobre la estancia hospitalaria se evaluó mediante la razón de tasas de incidencia ajustada, fue de 0.92 (IC 95%: 0.69 – 1.22). Se realizó también la comparación ajustada a variables como el ingreso a UCI con RTIa de 1.29 (IC 95%: 0.98 – 1.70) y la cirugía previa con RTIa de 1.31 (IC 95%: 0.95 – 1.81).





### 3. Capítulo 3: Discusión

En este estudio de cohorte retrospectiva, en 7 hospitales de dos regiones de Colombia, se encontró que la mortalidad en el grupo de pacientes con *C. auris* fue menor, al compararla con el grupo de CNA, después de realizar un balance por pesos de la probabilidad inversa de la exposición, obtenidos mediante puntajes de propensión y haber ajustado por el tratamiento antifúngico y la presencia de choque en la evolución. No se identificó una diferencia en la estancia hospitalaria entre los pacientes sobrevivientes entre los dos grupos.

Estudios previos han comparado desenlaces entre pacientes con candidemia por *C. auris* y candidemia por otras especies de *Candida spp*, encontrando mortalidades no ajustadas similares entre los dos grupos y diferencias significativas en otros desenlaces no ajustados como mayor tiempo de hospitalización y mayor exposición a antifúngicos en el grupo de *C. auris* (15)(16). Dos estudios retrospectivos en Pakistán, encontraron mortalidades crudas similares entre los dos grupos, uno incluyó 38 *C. auris* y 101 CNA con una mortalidad de 42.3% vs. 32.2%, HR 0.65, 95% CI: 0.35–1.2,  $P=0.17$  (15) y otro estudio que incluyó un muestra más pequeña de candidemias en pacientes con COVID -19, 4 *C. auris* y 22 CNA, encontrando una tasa de mortalidad similar 67% en *C. auris* vs. 65% CNA (16).

Los hallazgos en relación con menor mortalidad en el grupo de *C. auris* después de realizar el ajuste por múltiples variables potencialmente confundidoras, sugiere que la patogenicidad de *C. auris* pudiera ser menor que la de otras especies de *Candida spp*. Un estudio multicéntrico, retrospectivo, de casos y controles, realizado en Nueva York (E.E.U.U) incluyó 196 pacientes, de los cuales 86 correspondían a candidemia por *C. auris* e identificó que la candidemia por *C. auris* no estuvo asociada con incremento de la mortalidad a 30 días o a 90 días, después de realizar un ajuste por propensión inversa (17).

18 ¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida* spp. en pacientes con candidemia en Colombia?

---

A pesar de que en *C. auris* se reconocen características únicas a nivel biológico, genético, epidemiológico, de resistencia y transmisión, múltiples factores de virulencia son compartidos con *C. albicans* (18). Sin embargo, modelos animales comparativos tanto murinos como invertebrados indican que *C. auris* es menos virulenta que *C. albicans* (19). A partir de estos modelos se ha planteado que la disminución en la virulencia está probablemente relacionada con la incapacidad de *C. auris* para desarrollar hifas o pseudohifas en mamíferos, las cuales representan un papel fundamental en la capacidad de invasión a los tejidos (20).

En nuestros hospitales, un 26.1% de los pacientes tuvieron un aislamiento de *C. auris*, lo que representa un cambio en el perfil epidemiológico observado en los últimos años y que concuerda con una disminución relativa de la frecuencia de aislamientos de *C. albicans* y un aumento progresivo de otras especies incluyendo *C. parapsilosis* y *C. glabrata* (21). El perfil epidemiológico de nuestros pacientes presenta una menor frecuencia de algunos grupos de alto riesgo, como cirugías mayores, nutrición parenteral total, cáncer, edad avanzada, tratamientos inmunosupresores o neutropenia (22), lo que sugiere que el factor más importante para la prevención de candidemias por *C. auris*, podría estar relacionado con una mejor adherencia a las medidas de prevención y control de infecciones en instituciones de alta complejidad. Los datos obtenidos a partir de los brotes de infecciones por *C. auris*, han mostrado una colonización rápida a partir del ingreso hospitalario y una viabilidad microbiológica prolongada (23) por esta razón las medidas recomendadas para en la prevención de infecciones incluyen: lavado de manos, aislamiento de contacto, elementos de protección personal, la obtención de la información del centro de origen en caso de pacientes remitidos así como aislamiento de los pacientes con antecedente de infección por *C. auris* que son readmitidos y énfasis en las estrategias de limpieza y desinfección, las cuales han mostrado eficacia en el control y prevención de las infecciones por *C. auris* (24) (25).

De acuerdo con los resultados obtenidos, *C. auris* parece no tener un efecto significativo en la duración de la estancia hospitalaria en comparación con otras CNA, este hallazgo podría explicarse porque los pacientes con candidemias tienen estancias prolongadas, asociadas a múltiples comorbilidades y otras condiciones patogénicas además de la candidemia como otros procesos infecciosos o complicaciones que no pueden controlarse con este tipo de diseño metodológico. En nuestro estudio, la persistencia microbiológica

fue significativamente mayor en el grupo de *C. auris* comparado con CNA, 18% y 10% respectivamente ( $p=0.007$ ), que coincide con lo observado por Simon et al., que encontró un mayor riesgo de recurrencia microbiológica dentro de 60 días en el grupo de pacientes con candidemia por *C. auris* (aOR 4.46) (17).

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen: el tamaño de muestra, el cual es alto en relación con estudios de candidemias publicados previamente; la inclusión de diferentes hospitales de alta complejidad y el empleo de un análisis de propensión por pesos inversos ajustando por variables de confusión. Dentro de las debilidades podemos mencionar que no fue posible confirmar el 43.3% de los aislamientos de *C. auris* (*C. auris/haemulonii*), los cuales fueron identificados por los métodos institucionales. Los métodos fenotípicos idealmente requieren de un método de identificación complementario (14)(26), entre los métodos fenotípicos, VITEK 2 ha reportado la mejor especificidad del 88.2% (27). La especificidad de la identificación de *C. auris* de los métodos institucionales disponibles fue del 96.5% (en referencia a la identificación realizada por el Instituto Nacional de Salud de Colombia).

El perfil de susceptibilidad estuvo disponible de manera parcial en nuestras instituciones (datos no incluidos en el estudio), es importante mencionar que la implementación de las pruebas de susceptibilidad antifúngica en la práctica clínica podría ayudar a orientar adecuadamente el tratamiento, en relación con la emergencia de la resistencia en las especies de *Candida spp.* (28). Sin embargo, aún presenta algunas limitaciones en su implementación que incluyen la interpretación, los puntos de corte clínicos, el tiempo a los resultados y la falta de datos confiables en el caso de algunas *Candida* No *albicans* como *C. auris* cuyos aislamientos deben probarse e interpretarse empleando puntos de corte clínicos derivados de otras *Candida spp.* (6).







## **4. Capítulo 4: Conclusiones y recomendaciones**

### **4.1 Conclusiones**

La mortalidad en pacientes con candidemia por *C. auris* parece ser menor, al ajustar por numerosas variables confundidoras, el tratamiento y la presencia de choque en la evolución del paciente. No se identificó un efecto significativo de *C. auris* sobre la estancia hospitalaria en los pacientes que sobrevivieron.

### **4.2 Recomendaciones**

En relación con las implicaciones para la práctica clínica, nuestros hallazgos refuerzan la importancia de la identificación temprana y la importancia de la vigilancia por laboratorio, esto en relación con la oportunidad de inicio del tratamiento, la instauración de medidas de prevención y control de infecciones, y su relación con la morbimortalidad. Observamos un bajo uso de equinocandinas en general en nuestra población pese a lo recomendado por las guías de tratamiento basadas en la evidencia (29 - 31) y a pesar de la disponibilidad de los medicamentos en Colombia. Diferentes estudios han mostrado previamente el impacto del tratamiento apropiado en la mortalidad (32) (33), lo que indica que se requiere reforzar las intervenciones institucionales para garantizar la adherencia a guías de práctica clínica.

En lo que respecta a investigaciones futuras, nuestro estudio sugiere que la mortalidad en el grupo de candidemia por *C. auris* es menor comparativamente a las candidemias por

24 ¿Es la mortalidad atribuible a *Candida auris* mayor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida* spp. en pacientes con candidemia en Colombia?

---

CNA; sin embargo, la mortalidad cruda sigue siendo elevada (38.1%) lo que concuerda con datos previamente publicados en estudios previos a nivel global entre el 30% al 72% (10) (11) (17), indicando que los esfuerzos se deben concentrar en la prevención de las infecciones, en el diagnóstico microbiológico precoz y el inicio oportuno del tratamiento antifúngico apropiado, idealmente guiado por susceptibilidad antifúngica.











## Bibliografía

1. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE; NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 1;37(5):634-43.
2. 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.
3. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, Vallabhaneni S. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*. 2019 Jan 1;57(1):1-12. Doi: 10.1093/mmy/myy054.
4. Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, Chettiar ST, Joshi S, Tatu US. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics* 2015; 16:686
5. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, Vallabhaneni S. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*. 2019 Jan 1;57(1):1-12. Doi: 10.1093/mmy/myy054.
6. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31;67(6):987]. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):134-140.
7. CDC. Antibiotic Resistant Threats in The United States 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Visitado: 02 de enero de 2023
8. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. ISBN 978-92-4-006024-1 Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>

9. Welsh RM, Bentz ML, Shams A et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic healthcare surface. *J Clin Microbiol*. 2017; 55: 2996–3005).
10. Lone SA, Ahmad A. *Candida auris*-the growing menace to global health. *Mycoses*. 2019 Aug;62(8):620-637.
11. Chen J, Tian S, Han X, Chu Y, Wang Q, Zhou B, Shang H. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 11;20(1):827.
12. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist*. 2017;10:155-165.
13. Carvajal-Valencia, Silvia K., Lizarazo, Diana, Duarte, Carolina, & Escandon, Patricia. (2020). Identificación de aislamientos de *Candida auris* recuperados a través de la vigilancia por laboratorio en Colombia: un reto para el diagnóstico. *Infectio*, 24(4), 224-228. <https://doi.org/10.22354/in.v24i4.880>
14. Algorithm to identify *Candida auris* based on phenotypic laboratory method and initial species identification. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention CDC. Last updated 9/11/19. Disponible en: [https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/pdf/Testing-algorithm\\_by-Method\\_508.pdf](https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/pdf/Testing-algorithm_by-Method_508.pdf)
15. 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*. 2020 Aug 1;58(6):721-729. doi: 10.1093/mmy/myz112
16. Moin S, Farooqi J, Rattani S, Nasir N, Zaka S, Jabeen K. *C. auris* and non-*C. auris* candidemia in hospitalized adult and pediatric COVID-19 patients; single center data from Pakistan. *Med Mycol*. 2021 Dec 3;59(12):1238-1242. doi: 10.1093/mmy/myab057
17. Simon SP, Li R, Silver M, Andrade J, Tharian B, Fu L, Villanueva D, Abascal DG, Mayer A, Truong J, Figueroa N, Ghitan M, Chapnick E, Lin YS. Comparative Outcomes of *Candida auris* Bloodstream Infections: A Multicenter Retrospective Case-control Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 5:ciac735. doi: 10.1093/cid/ciac735.
18. Watkins RR, Gowen R, Lionakis MS, Ghannoum M. Update on the Pathogenesis, Virulence, and Treatment of *Candida auris*. *Pathog Immun*. 2022 Oct 21;7(2):46-65. doi: 10.20411/pai.v7i2.535

19. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020 Oct 22;16(10):e1008921. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921.
20. Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H, et al. Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. *Emerg Microbes Infect*. 2018; 7(1):188. Epub 2018 Nov 30. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0187-x> PMID: 30482894.
21. Cortés JA, Ruiz JF, Melgarejo-Moreno LN, Lemos EV. Candidemia en Colombia. *Biomédica*. 2020;40:195-207.
22. Alba Ruiz-Gaitán, Héctor Martínez, Ana María Moret, Eva Calabuig, María Tacias, Ana Alastruey-Izquierdo, Óscar Zaragoza, Joan Mollar, Juan Frasset, Miguel Salavert-Lletí, Paula Ramírez, José Luis López-Hontangas & Javier Pemán (2019): 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 Review of Anti-infective Therapy*, DOI: 10.1080/14787210.2019.1592675
23. Schelenz, S., Hagen, F., Rhodes, J.L. *et al*. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 5, 35 (2016).
24. Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, Denning DW, Pemán J, Saris K, et al. Control of *Candida auris* in healthcare institutions: Outcome of an International Society for Antimicrobial Chemotherapy expert meeting. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 54:400-6.
25. Sayeed MA, Farooqi J, Jabeen K, Awan S, Mahmood SF. Clinical spectrum and factors impacting outcome of *Candida auris*: a single center study from Pakistan. *BMC Infect Dis*. 2019 May 6;19(1):384.
26. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, Hewitt C, Simner PJ, Carroll KC, Hayden RT, Zhang SX. Can Multidrug-Resistant *Candida auris* Be Reliably Identified in Clinical Microbiology Laboratories? *J Clin Microbiol*. 2017 Feb;55(2):638-640. doi: 10.1128/JCM.02202-16
27. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. *J Clin Microbiol* 2015;53:1823–30.

28. Lamoth F, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Role and Interpretation of Antifungal Susceptibility Testing for the Management of Invasive Fungal Infections. *J Fungi (Basel)*. 2020 Dec 30;7(1):17. doi: 10.3390/jof7010017.
29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933
30. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arıkan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37. doi: 10.1111/1469-0691.1203
31. Aslam S, Rotstein C; AST Infectious Disease Community of Practice. *Candida* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13623. doi: 10.1111/ctr.13623
32. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1739–46.
33. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1110–22