



Departamento de Medicina Clínica

Máster en Investigación en Medicina Clínica 2023-2024

# IMPACTO DEL MOMENTO DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO SOBRE LA MORTALIDAD EN LA CANDIDIASIS INVASIVA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Autor:** Joaquín Fernández López-Cuervo

**Tutor:** Gala Sánchez Sánchez

**Co-tutor académico:** Sergio Padilla Urrea

# ÍNDICE

1. Resumen / Palabras clave.....	3
2. Introducción.....	5
3. Justificación.....	7
4. Hipótesis.....	8
5. Objetivos.....	9
6. Metodología.....	10
A. Diseño.....	10
B. Población de estudio.....	10
C. Cálculo del tamaño muestral.....	10
D. Criterios de inclusión.....	10
E. Criterios de exclusión.....	10
F. Definición de pérdidas.....	11
G. Fuente de información.....	11
H. Variables a estudio.....	11
I. Análisis estadístico de los datos.....	14
J. Resultados.....	15
K. Dificultades y limitaciones.....	19
7. Aspectos éticos a tener en cuenta.....	20
8. Discusión.....	21
9. Presupuesto.....	23
10. Bibliografía más relevante.....	24

## 1. RESUMEN

**Introducción.** Durante las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de las infecciones por *Cándida spp.*, sobre todo en el ámbito nosocomial, debido al mayor número de pacientes susceptibles. A pesar del desarrollo de diferentes técnicas de diagnóstico microbiológico precoz y de agentes de espectro antifúngico extendido, no se ha conseguido el descenso de la mortalidad esperable.

**Objetivo principal.** Evaluar el efecto que tiene sobre la mortalidad el inicio de la terapia antifúngica dentro de las primeras 24 h desde la extracción de los cultivos.

**Material y métodos.** Estudio observacional de cohortes retrospectivo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de candidiasis invasiva ingresados en el Hospital Universitario de Torrevieja en el periodo comprendido entre diciembre de 2006 hasta diciembre de 2023. Se recogieron distintas variables potencialmente implicadas en la mortalidad de dichos pacientes, y se estudió el efecto del momento de inicio de antifúngicos en la misma.

**Resultados.** En nuestro estudio 184 pacientes presentaron candidiasis invasiva (141 (76,6%) candidemia y 43 (34,4%) otras formas de CI). En ellos, al cabo de 30 días, la mortalidad por cualquier causa fue del 35,9%. En aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento antifúngico en las primeras 24

horas, la mortalidad por cualquier causa fue del 50% y en los que lo iniciaron más tarde del 32,7% ( $p = 0,061$ ). Así mismo, en los que se inició tratamiento precoz, definido como antes de las 24 horas desde la extracción de los cultivos, la mortalidad específica por candidiasis invasiva fue del 23,5% frente a un 20% ( $p = 0,650$ ). Tampoco en el análisis multivariante se encontraron diferencias entre los grupos.

**Conclusiones.** Aunque se ha demostrado en diferentes estudios que un inicio temprano de la terapia antifúngica reduce la mortalidad hospitalaria, en nuestro estudio no encontramos que el inicio del tratamiento antifúngico antes de las 24 horas desde la extracción de los cultivos en candidiasis invasiva se asociara con disminución de la mortalidad.

**Palabras clave.** *Cándida*; infección; candidiasis invasiva; candidemia; mortalidad; tratamiento precoz.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

La candidiasis invasiva es una infección grave que supone la enfermedad fúngica más común en los hospitales de países de altos ingresos. Incluye formas clínicas como la candidemia y las infecciones por *Cándida* de tejido profundo, que surge de la diseminación de *Cándida* a un sitio corporal estéril (por ejemplo peritoneo, sistema nervioso central o hueso) (1).

La candidemia es la forma más común de candidiasis invasiva, siendo las puertas entrada más destacadas el tracto gastrointestinal y la piel y mucosas a través del uso de dispositivos. Aunque *Cándida albicans* es la causa más común de candidemia, en los últimos años ha aumentado el aislamiento de especies de *C.* no *albicans*, en particular la especie emergente, más patógena y resistente a antifúngicos, *C. auris* (5).

Durante las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de las infecciones por *Cándida spp*, sobre todo en el ámbito nosocomial, debido al mayor número de pacientes susceptibles (neoplasias, trasplantes y otras enfermedades crónicas debilitantes), incremento de procedimientos invasivos como el uso de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, el empleo de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia antineoplásica e inmunosupresores más potentes y la realización de procedimientos quirúrgicos complejos (7).

El gold standard para el diagnóstico es cultivo, por lo que su aislamiento en sangre nunca debe ser tomada en cuenta como un contaminante y siempre

debe provocar la búsqueda del foco infeccioso (8).

A pesar de que en las últimas dos décadas se han desarrollado diferentes técnicas microbiológicas y agentes de espectro extendido para la terapia antifúngica estos avances no se han traducido en un descenso de la mortalidad. La candidiasis nosocomial tiene una de las tasas más altas de letalidad por infecciones adquiridas en el hospital, siendo a los 30 días del diagnóstico entre 40% y 55% (7), con la importante carga clínica y de consumo de recursos para el sistema sanitario, y cuyos factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la severidad de la afección, el uso de medicamentos inmunosupresores, las comorbilidades, la retención del catéter venoso y el tratamiento antifúngico específico (2).

Aunque en la mayoría de los estudios se ha demostrado que el inicio temprano de la terapia antifúngica reduce la mortalidad hospitalaria (10), con el desafío que esto conlleva debido al tiempo prolongado hasta la positividad de los hemocultivos y al bajo rendimiento de las pruebas de diagnóstico de cultivo para la candidiasis profundamente arraigada, otros estudios, a pesar de que confirman el hecho de que el tratamiento antifúngico empírico reduce el riesgo de infección fúngica invasiva, no demuestran la reducción de la mortalidad por todas las causas (11,15).

### 3. JUSTIFICACIÓN:

*Cándida* sigue siendo uno de los principales patógenos fúngicos responsables de procesos infecciosos en ocasiones graves. Las especies no *albicans*, así como las infecciones por *Cándida* multirresistentes, se detectan cada vez más en entornos clínicos (1).

Actualmente, las pruebas de diagnóstico y las herramientas de puntuación de riesgos disponibles tienen una capacidad limitada para informar el tratamiento adecuado y mejorar los resultados clínicos debido principalmente al tiempo prolongado de positividad de los cultivos de sangre( 12).

Las diferencias existentes entre los distintos estudios sobre la influencia que pueda tener el momento de inicio en el tratamiento antifúngico (6,10,11) hace necesario valorar la correlación entre el inicio de la terapia antifúngica empírica y la mortalidad en estos pacientes. Así mismo, es importante conocer qué factores de riesgo son los más prevalentes en nuestro medio y si un plan de tratamiento precoz podría intentar disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a este tipo de infecciones.

#### **4. HIPÓTESIS**

El retraso, en el inicio del tratamiento antifúngico empírico apropiado, entendido como aquel que se inicia más allá de las 24 horas de la toma de muestras de cultivos, en pacientes con candidiasis invasiva provoca un aumento en la mortalidad a los 30 días.



## 5. OBJETIVOS

**1. Objetivo principal:** comparar la tasa de mortalidad en los pacientes con candidiasis invasiva en los que se inicia tratamiento antifúngico apropiado en las primeras 24 h y en los que se empieza más allá.

**2. Objetivos secundarios:**

- a. Describir las características clínicas y epidemiológicas de ambos grupos de pacientes.
- b. Analizar las variables asociadas a la mortalidad en la cohorte definida como muerte de cualquier causa antes de los 30 días a partir del diagnóstico de candidiasis invasiva.
- c. Evaluar los objetivos previos en función de la especie de *Cándida* (*C. albicans* vs. *C. no albicans*).
- d. Estudiar los patrones de sensibilidad a fármacos antifúngicos de las *Cándida spp.* aisladas en hemocultivos en dicha cohorte y su efecto en la mortalidad.

## **6. METODOLOGÍA**

### **A. DISEÑO.**

Estudio observacional de cohortes retrospectivo.

### **B. POBLACIÓN A ESTUDIO.**

Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de candidiasis invasiva ingresados en el Hospital Universitario de Torrevieja durante un periodo de más de 15 años (diciembre de 2006 hasta diciembre de 2023).

### **C. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.**

Se han recogido todos los casos posibles de candidiasis invasiva en el periodo. Con dicho tamaño muestral se estimará el poder estadístico de dicho estudio para encontrar diferencias de mortalidad entre los distintos grupos de estudio.

### **D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Edad  $\geq$  18 años
2. Pacientes ingresados en planta de hospitalización o de Unidades de Críticos
3. Cultivo en líquidos estériles (hemocultivos, cultivo de líquido peritoneal o de líquido cefalorraquídeo) positivo para cualquier especie de *Cándida*.

### **E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes procedentes de consultas externas o Atención Primaria.
- Pacientes que recibieron terapia antifúngica al menos 5 días antes del diagnóstico de candidiasis invasiva.

- Pacientes codificados erróneamente con diagnóstico de candidiasis invasiva que no cumplen criterios de infección tras revisión de la historia clínica.

## **F. DEFINICIÓN DE PÉRDIDAS.**

- Pacientes que cumplen criterios de inclusión en los que no es posible recopilar adecuadamente los siguientes datos de la historia clínica
- Tratamiento antifúngico administrado no registrado.
- Antecedentes personales incorrectamente registrados en la historia clínica.

## **G. FUENTE DE INFORMACIÓN.**

El Departamento de documentación clínica nos aportó el número de historia clínica de cada uno de los pacientes con los siguientes códigos de diagnóstico de los informes de alta hospitalaria: B37.5 (*meningitis por cándidas*), B37.6 (*endocarditis por cándidas*), B37.7 (*sepsis por Cándida*) y B37.9 (*candidiasis, no especificada*) y utilizamos el sistema informático Cynara Care del Hospital Universitario de Torrevieja desde el que se puede acceder a los antecedentes personales médico-quirúrgicos, resultados de estudios microbiológicos e historial farmacoterapéutico para determinar qué pacientes cumplían los criterios de inclusión descritos previamente.

## **H. VARIABLES A ESTUDIO.**

1. **Variable principal.** Inicio de terapia antifúngica en el periodo desde la sospecha diagnóstica de infección hasta antes de las 24 h desde que se extraen los hemocultivos o cultivos en un sitio corporal estéril

(por ejemplo, peritoneo u líquido cefalorraquídeo) y cuando se retrasa.

Tipo de variable: cualitativa.

- a. Resultado de hemocultivo: *Cándida* spp.
- b. Resultado de cultivo de líquido peritoneal: *Cándida* spp.
- c. Resultado de cultivo de líquido cefalorraquídeo: *Cándida* spp.

## **2. Variables sociodemográficas.**

- a. Sexo.
- b. Edad.

**3. Variable secundaria (objetivos secundarios I,II y II):** factores de riesgo conocidos para la infección por *Cándida* y variables asociadas a mortalidad.

- a. **Presencia de neoplasia activa hematológica.** Diagnóstico previamente establecido de cualquier neoplasia hematológica que no se encuentre en remisión.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

- b. **Neutropenia grave.** Recuento absoluto de neutrófilos <500 células/microL en el momento del diagnóstico de infección.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

- c. **Quimioterapia.** Haber recibido quimioterapia antineoplásica en los últimos tres meses.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

- d. **Toma de antibióticos de amplio espectro reciente.** Empleo de antibióticos que actúan contra una amplia gama de bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas, por cualquier motivo en los tres meses previos al diagnóstico de infección por *Cándida spp.*  
Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- e. **Terapia con corticoesteroides.** Vía oral o parenteral, por cualquier motivo en el último mes previo al diagnóstico de infección.  
Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- f. **Uso de diálisis peritoneal o hemodiálisis.** Ser portador de catéter de diálisis peritoneal, hemodiálisis convencional o de técnicas continuas de reemplazo renal.  
Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- g. **Usuario de drogas por vía parenteral.**  
Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- h. **Uso de vía central ya sea port-a-cath o vía central de inserción periférica.** Portar acceso venoso central > 24 h después del momento de extracción de los cultivos.  
Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- i. **Desarrollar endocarditis.** Diagnóstico de endocarditis infecciosa durante el ingreso hospitalario.  
Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

- j. **Cirugía abdominal reciente.** Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas que afecten a la cavidad abdominal en el último mes. Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- k. **Mortalidad.** Se define mortalidad por candidiasis invasiva como ausencia de otras causas concomitantes potencialmente mortales en el momento del fallecimiento del paciente. Se define mortalidad por cualquier causa la acontecida por cualquier motivo incluyendo por candidiasis invasiva.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

**4. Variable secundaria (objetivo secundario IV):** Susceptibilidad antimicrobiana a azoles de cada una de las especies de *Cándida* según los criterios estandarizados de EUCAST.

## **I. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.**

Los datos se analizaron en base al registro realizado mediante una hoja de recogida sistemática de datos (ver anexo). Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes y de la presencia o ausencia de los factores de riesgo conocidos para candidiasis invasiva. Se realizaron tablas de contingencia y se llevó a cabo un análisis univariante. Las variables cuantitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y se calculó la Odds ratio para estimar la magnitud del riesgo. Para ello se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS versión 19. Se consideraron estadís

ticamente significativos aquellos valores de  $p < 0.05$ .

## **J. RESULTADOS.**

Se incluyeron 184 pacientes ingresados con desarrollo en algún momento del mismo de candidiasis invasiva, 115 varones (62,5%) y 69 mujeres (37,5%) con una mediana (Q1, Q3) de edad de 69 años (58,25 - 75).

Se excluyeron 423 pacientes del análisis: 394 (93,1%) que no cumplen criterios de infección invasiva tras revisión de la historia clínica, 6 (1,7%) por no haber registrado el tratamiento antifúngico que se administró y 22 (5,2%) al no haber documentado correctamente los antecedentes personales en la historia clínica. De ellos, 141 (76,6%) presentaron candidemia (aislamiento de *Cándida spp.* en sangre), y 43 otras formas de candidiasis invasiva: 41 (22,3%) peritonitis (incluyendo tanto bacteriana espontánea como secundaria y terciaria) y 2 (1,1%) meningitis por *Cándida*.

Se inició tratamiento antifúngico empírico antes de las 24 horas desde que se extraen los cultivos en 34 pacientes (18,5%), presentando similares resultados en mortalidad a los 30 días por candidiasis invasiva (23.5% frente a un 20% [ $p=0.650$ ]) entre los pacientes que iniciaron el tratamiento precoz frente a los que no, sin significación estadística. Así mismo, la mortalidad, cuando se consideró cualquier causa de mortalidad, fue superior en los pacientes en los que se inició tratamiento antes de las 24 horas (50% vs 32,7%; ( $p = 0,061$ )).

El poder estadístico de nuestro estudio es de 68%. Con una muestra de 300 pacientes el poder estadístico de nuestro estudio sería de 80% para detectar al menos diferencias de mortalidad.

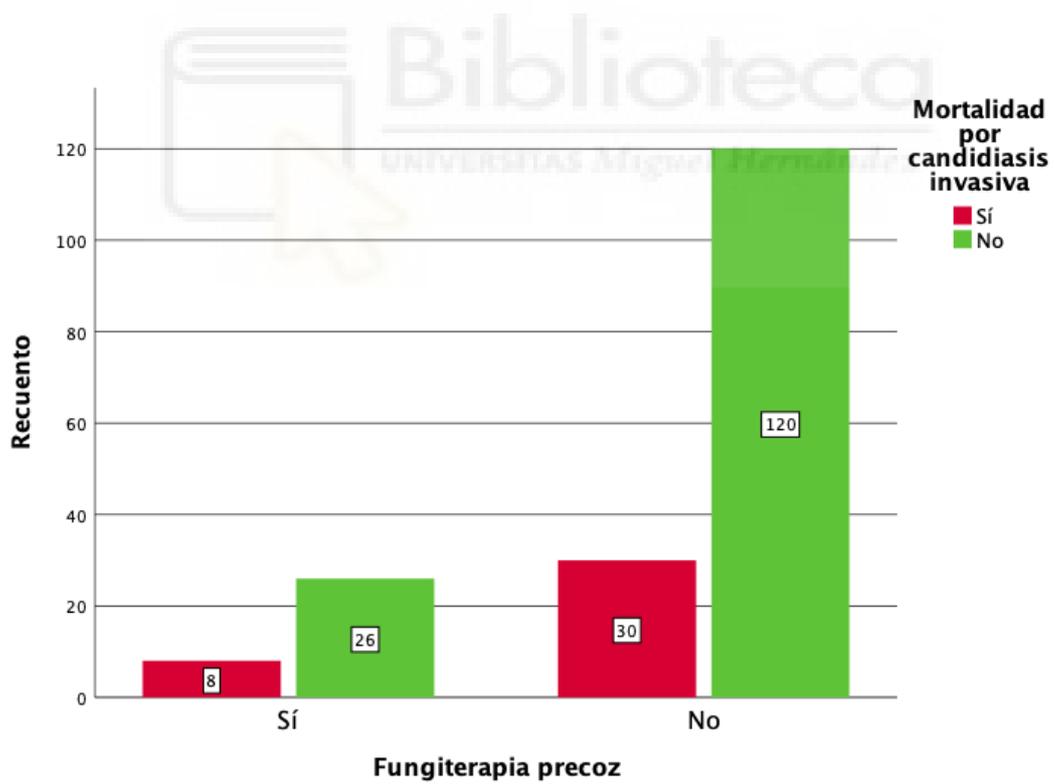
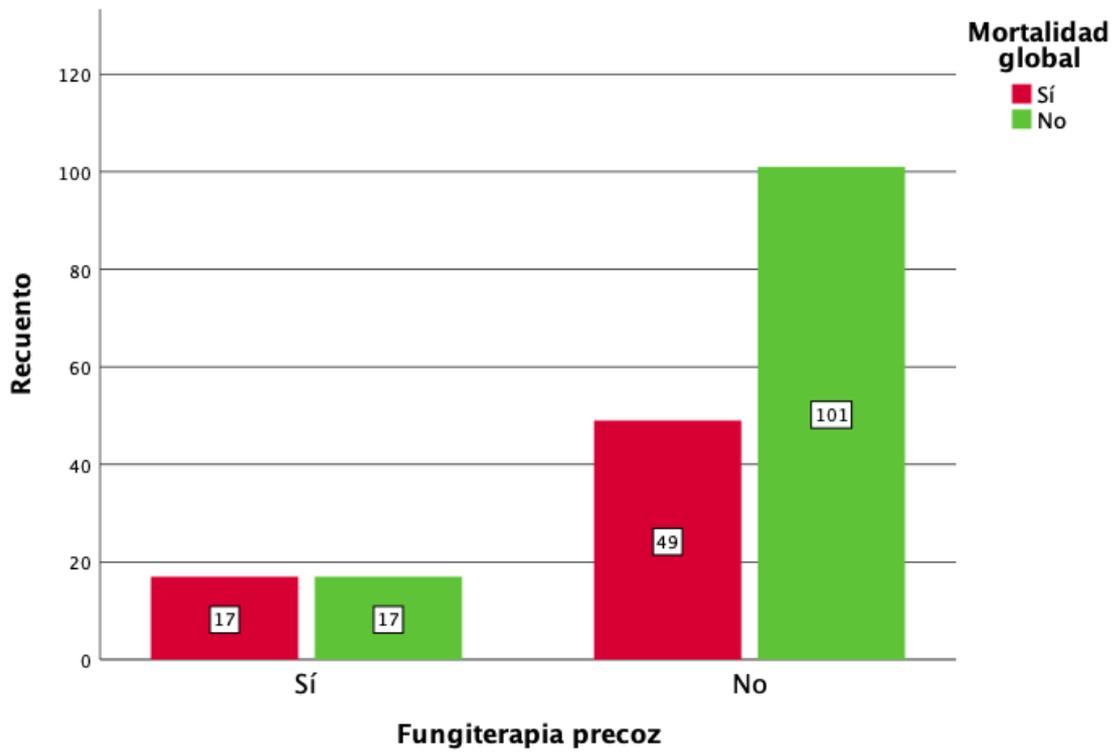
Se encontró implicación de los siguientes factores de riesgo asociados a mortalidad por cualquier causa: neoplasia hematológica activa ( $p = 0,043$ ) y recibir cirugía abdominal reciente ( $p = 0,004$ ). Y a por mortalidad específica por candidiasis invasiva: ser usuario de drogas por vía parenteral ( $p = 0,025$ ) y toma de corticoterapia en el último mes ( $p = 0,004$ ).

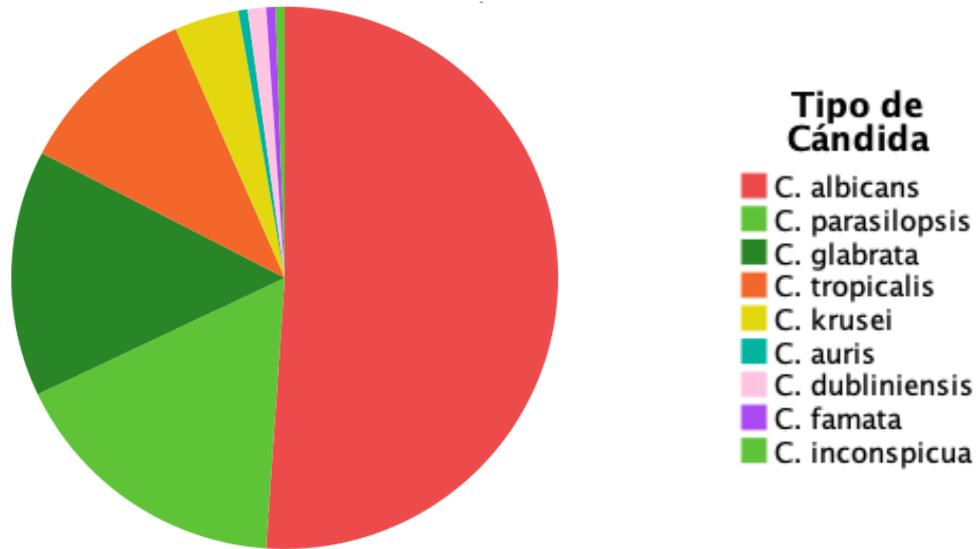
De los 41 (22,3%) pacientes en los que se aisló *Cándida spp.* en líquido peritoneal el 97,5% (40 pacientes) recibieron cirugía abdominal.

La especie de *cándida* más frecuente fue *C. albicans* con 94 pacientes (51,1%), seguida de *C. parasilopsis* con 31 pacientes (16,8%) y *C. glabrata* con 27 pacientes (14,7%). No hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas en los pacientes con aislamiento de *Cándida albicans* 20,2% (19 pacientes) frente a las especies de *C. no albicans* 21,1% (19 pacientes). Pero *Cándida tropicalis* sí se asoció con mayor mortalidad: 30% (6 pacientes) respecto al resto.

El 94% (90 pacientes) de los pacientes con aislamiento de *Cándida albicans* fue sensible a azoles, frente al 26,7% (19 pacientes) de los pacientes con aislamiento de *Cándida no albicans* que fue resistente a azoles.

En el subgrupo de pacientes con candidiasis invasiva por especies sensibles a azoles, no hubo diferencias en la mortalidad atribuida a CI (19,9%;  $p = 0,502$ ) pero sí a la mortalidad debida a otras causas diferentes (17,4%;  $p = 0,004$ ).





Factor de riesgo	N total (%)	Mtl. CI, precoz	M CI, tardía	p	Mtl. total, precoz	M total, tardía	p
Neoplasia hematológica	6 (3,3%)	2 (33,3 %)	2 (33,3%)	0,514	4 (66,7 %)	4 (66,7 %)	0,043
Neutropenia grave	5 (2,7%)	-	-	-	2 (40%)	2 (40%)	0,058
Quimioterapia	23 (12,5%)	1 (36,8 %)	7 (25 %)	0,644	2 (50%)	10 (52,6%)	0,924
Antibioterapia de AE	164 (89,1%)	7 (22,5%)	26 (19,5 %)	0,708	15 (48,4 %)	44 (33%)	0,115
Corticoterapia	44 (23,9%)	4 (57,1 %)	7 (18,9 %)	0,045	5 (71,4 %)	18 (48,7 %)	0,261
Diálisis	35 (19%)	4 (28,5 %)	6 (28,5 %)	1	10 (71,4 %)	10 (47,6 %)	0,159
UDVP	5 (2,7%)	1 (100 %)	0 %	0,025	1 (100%)	1 (25%)	0,135
Uso de vía central	136 (73,9%)	7 (73,9 %)	19 (23,3 %)	0,514	15 (50 %)	34 (32%)	0,075
Cirugía abdominal	83 (45%)	6 (20,7 %)	7 (13%)	0,363	15 (51,7 %)	11 (20,4%)	0,004
Endocarditis	9 (4,9%)	1 (100%)	2 (25%)	0,117	1 (100%)	3 (37,5%)	0,182

CI.: candidiasis invasiva  
Mtl.: mortalidad.

## **K. DIFICULTADES Y LIMITACIONES**

La principal dificultad ha radicado en la imposibilidad de incluir a ciertos pacientes en el estudio por no disponer de un registro adecuado de los datos necesarios dentro de la historia clínica digitalizada. Este hecho era previsible al tratarse de un estudio retrospectivo.



## **7. ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA.**

Se preservó el anonimato de los pacientes ya que todos ellos quedan registrados mediante número de historia clínica, sin aparecer en el registro su nombre completo ni datos de filiación.

Los datos de la historia clínica se encuentran protegidos mediante contraseña, con acceso únicamente a facultativos especialistas y residentes del propio hospital, dentro del sistema informático Cynara Care.

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva para que la realización del estudio no interfiriera en la práctica habitual y manejo de los pacientes.

Se solicitó la aprobación por parte del comité de ética de nuestro centro.



## 8. DISCUSIÓN.

Aunque se ha demostrado en diferentes estudios que el inicio temprano de la terapia antifúngica, principalmente en pacientes críticos, se asocia a disminución de la mortalidad hospitalaria y cualquier retraso aumenta las probabilidades de mortalidad (1,10,13), en nuestra serie no se halló asociación estadísticamente significativa entre el inicio del tratamiento antifúngico empírico precoz y la disminución de la mortalidad por todas las causas ni directamente relacionada con la candidiasis invasiva, y el poder estadístico fue bajo.

Esto probablemente sucedió por falta de tamaño muestral y por la variabilidad de los grupos comparados, pues se trata de una población muy heterogénea entre los que se incluían pacientes ingresados en Cuidados Intensivos y en planta de hospitalización con diferentes condicionantes de gravedad.

Así como tampoco se consideraron las puntuaciones de riesgo de candidemia, por falta de datos en las historia clínicas para registrarlas. Igualmente, el hecho de que en nuestro estudio la mortalidad por cualquier causa fuese mayor en los que iniciaron el tratamiento antifúngico en las primeras 24 horas respecto a los que la iniciaron más tarde podría deberse a que en estos pacientes se comenzara el tratamiento precozmente dado que se encontraban de una situación más crítica que en el otro grupo.

El aumento de la mortalidad debida a otras causas diferentes de la candidiasis invasiva en especies sensibles a azoles podría deberse tanto a la adecuación de la terapia antifúngica como también al motivo descrito previamente de inclusión de pacientes ingresados en Medicina Intensiva y por tanto con mayor potencial de complicaciones durante su estancia en UCI.

Por otra parte, se debería tener en cuenta el aumento de incidencia de especies de *C. no albicans* y el hecho de portar acceso venoso central, ser UDVP, la toma de corticoterapia y haber recibido cirugía abdominal como factores de riesgo de mortalidad en este tipo de infecciones a la hora de decidir el inicio de la terapia antifúngica precoz.

Por tanto, como conclusión, a pesar de la evidencia disponible, en nuestro estudio no encontramos que el inicio del tratamiento antifúngico antes de las 24 horas desde la extracción de los cultivos en candidiasis invasiva se asocie con disminución de la mortalidad, aunque la potencia de nuestro estudio no permite descartar por completo esta asociación.



## **9. PRESUPUESTO.**

Para llevar a cabo el estudio, contamos con la participación desinteresada del Departamento de documentación clínica que cuenta con los recursos necesarios para llevar a cabo la recogida de datos necesarios para el análisis posterior.

Por lo tanto, no hemos precisado de la solicitud de apoyo económico para la realización del estudio.



## 10. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

1. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C, Pagotto A, Gonçalves- Bradley DC, Verweij PE. *Candidiasis invasiva: desafíos clínicos actuales y necesidades insatisfechas en poblaciones adultas*. J Antimicrob Chemother. 2023 Jul 5;78(7):1569-1585. doi: 10.1093/jac/dkad139. PMID: 37220664; PMCID: PMC10320127.
2. M. Salavert et al. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clinicoterapéuticas. 2006; Programa de control externo de calidad SEIMC.1-18.
3. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales [Microbiological diagnosis of intra-abdominal infections]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013 Apr;31(4):230-9. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2012.01.023. Epub 2012 Mar 10. PMID: 22409953.
4. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild MJGT, Bohlius J, Wisplinghoff H, Vehreschild JJ. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2019 Oct;25(10):1200-1212. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.024. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039444.

5. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A; Candida auris Incident Management Team; Manuel R, Brown CS. Candida auris: a Review of the Literature. Clin Microbiol Rev. 2017 Nov 15;31(1):e00029-17. doi: 10.1128/CMR.00029-17. PMID: 29142078; PMCID: PMC5740969.
6. Cortegiani A, Russotto V, Raineri SM, Gregoretti G, Giarratano A. Should we continue to use prediction tools to identify patients at risk of Candida spp. infection? If yes, why? Crit Care. 2016 Oct 30;20(1):351. doi: 10.1186/s13054-016-1521-0. PMID: 27794360; PMCID: PMC5086411.
7. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. N Engl J Med. 2015 Oct 8;373(15):1445-56. doi: 10.1056/NEJMr1315399. PMID: 26444731.
8. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2022 Feb;161(2):345-355. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.081. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673022; PMCID: PMC8941622.
9. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers. 2018 May 11;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26. PMID: 29749387.

10. Luis Ostrosky-Zeichner, Bart Jan Kullberg, Eric J. Bow, Susan Hadley, Cristóbal León, Marcio Nucci, Thomas F. Patterson, John R. Perfect, Early treatment of candidemia in adults: a review, *Medical Mycology*, Volume 49, Issue 2, February 2011, Pages 113–120.
11. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, Attanasio M, Naro AR, Raineri SM, Giarratano A. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 16;2016(1):CD004920. doi: 10.1002/14651858.CD004920.pub3. PMID: 26772902; PMCID: PMC6464510.
12. Neoh CF, Slavin M, Chen SC, Stewart K, Kong DC. Echinocandins in the treatment of candidaemia and invasive candidiasis: clinical and economic perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Mar;43(3):207-14. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.010. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24670423.
13. Kevin W. Garey, Milind Rege, Manjunath P. Pai, Dana E. Mingo, Katie J. Suda, Robin S. Turpin, David T. Bearden, Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 43, Issue 1, 1 July 2006, Pages 25–31

14. González de Molina, F.J., León, C., Ruiz-Santana, S. *et al.* Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care* 16, R105 (2012)
15. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, Klouche K, *et al.*; EMPIRICUS Trial Group. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Oct 18;316(15):1555-1564. doi: 10.1001/jama.2016.14655. PMID: 27706483.

