



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Farmacoeconomía del tratamiento de las candidiasis invasoras

Santiago Grau-Cerrato\* y Olivia Ferrández-Quirante

Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 26 de enero de 2009

Aceptado el 13 de febrero de 2009

*Palabras clave:*

Candidiasis invasora

Costes

Estancia hospitalaria

### RESUMEN

**Antecedentes:** Con los años, los episodios de candidiasis invasora se han incrementado y se han asociado con ratios elevados de mortalidad bruta. Los antifúngicos introducidos durante la pasada década no han producido una disminución significativa de la mortalidad relacionada con esta enfermedad infecciosa. Los costes de adquisición de los antifúngicos suponen una gran preocupación en la gestión de los costes de farmacia.

**Objetivos:** Desarrollar una revisión de los principales estudios efectuados, estratificados por grupos de edad, para evaluar las distintas variables que afectan a la carga económica, así como los costes ocasionados por la candidiasis invasora.

**Métodos:** Búsqueda sistemática de bases de datos Medline, PubMed y EMBASE.

**Resultados:** Los estudios efectuados en pacientes con candidiasis invasora muestran que la estancia hospitalaria es la variable con más impacto en el incremento de los costes relacionados con esta infección fúngica. El coste de adquisición de los antifúngicos representa un porcentaje muy inferior al de otras variables analizadas.

**Conclusiones:** El análisis farmacoeconómico de la candidiasis invasora requiere la inclusión del estudio de los costes directos e indirectos que lleva asociados, y no tan sólo, el de los costes de adquisición de los antifúngicos. Estos últimos representan una pequeña parte del coste total de esta enfermedad. Es preciso efectuar nuevos análisis farmacoeconómicos que unifiquen las definiciones utilizadas en los estudios con el fin de disminuir su impacto en la interpretación de los resultados.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Pharmacoeconomics of therapy in invasive candidiasis

#### ABSTRACT

**Background:** Invasive candidiasis episodes have increased during last years and they have been related with high rates of crude mortality. Invasive candidiasis-related deaths have not diminished significantly with the introduction of antifungals in the past decade. Financial managers are worried about extra costs from acquisition of new antifungal agents.

**Aim:** This review includes the main studies age-stratified to assess different variables related to the economic burden of invasive candidiasis.

**Methods:** Systematic review of biomedic databases including Medline, PubMed and EMBASE.

**Results:** The studies show hospital stay as the main variable related with higher impact in the increase of invasive candidiasis costs. Acquisition costs of antifungals have a very low impact in the invasive candidiasis costs.

**Conclusions:** Pharmacoeconomics applied in candidiasis invasive therapy must avoid assessing acquisition costs of antifungals exclusively, needing to include both direct and indirect costs associated with this fungal infection. The cost of antifungal acquisition represents a low impact in the overall economic burden of this fungal infection. Further pharmacoeconomics evaluations should be performed including similar definitions to decrease the possible bias in results interpretation.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Keywords:*

Cost

Hospital stay

Invasive candidiasis

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgrau@imas.imim.es (S. Grau Cerrato).

**Tabla 1**

Incidencia de candidiasis invasora en Estados Unidos

Parámetro	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Incidencia de candidiasis invasora por 100.000 habitantes estadounidenses	23	22	22	24	23	22	23	29
Incidencia de candidiasis invasora por 10.000 altas hospitalarias	20	19	19	20	20	19	20	24

Los porcentajes de cada casilla se refieren al total de los pacientes del estudio (n = 487; 258 mujeres y 229 varones).

**Tabla 2**Principales estudios que han analizado los costes y/o la estancia hospitalaria asociada a infección por *Candida*

Referencia	Número de pacientes	Enfermedad infecciosa	Número de pacientes con enfermedad infecciosa	EH (días)	Costes	Coste medio por hospitalización
<i>Pediátricos</i>						
Zaoutis et al <sup>17</sup>	9.746 neonatos con peso < 1.000 g	Candidiasis	252	Δ NS (85 en los neonatos con candidiasis frente a 83 en los neonatos sin la infección)	Δ 39.045,45 \$ (IC del 95%, 1.374-76.715)	NA
Zaoutis et al <sup>17</sup>	164.793 neonatos con peso ≥ 1.000 g	Candidiasis	133	Δ 16 (IC del 95%, 8-24)	NA	NA
Zaoutis et al <sup>16</sup>	3.180 pacientes pediátricos	Candidemia	1.118	Δ 21,1 días (IC del 95%, 14,4-27,8)	Δ 92.266 \$ (IC del 95%, 65.058-119.474)	NA
<i>Adultos</i>						
Zaoutis et al <sup>16</sup>	26.216 adultos	Candidemia	8.949	Δ 10,1 días (IC del 95%, 8,9-11,3)	Δ 39.331 \$ (IC del 95%, 33.604-45.602)	NA
Slavin et al <sup>12</sup>	-	Candidiasis invasora	11.885 episodios	16,7	154 millones AUS\$	12.954 AUS\$
Slavin et al <sup>12</sup>	-	Candidiasis diseminada	533 episodios	30,7	17,7 millones AUS\$	33.274 AUS\$
Slavin et al <sup>12</sup>	-	Candidiasis no invasora	45.340 episodios	12	348,8 millones AUS\$	7.694 AUS\$
Wey et al <sup>14</sup>	176	Candidemia	88 casos 88 controles	*Casos: 48 *Controles: 40 (p = 0,006)	NA	NA
Olaechea et al <sup>8</sup>	1.600	Colonización por <i>Candida</i> .	880	Δ 8,57 (OR = 1,27; IC del 95%, 1,16-1,40; p < 0,001)	Δ 8.126 €	NA
Olaechea et al <sup>8</sup>	825	Infección por <i>Candida</i>	105	Δ 15,5 días (OR = 1,23; IC del 95%, 0,99-1,52; p = 0,060)	Δ 15.803 €	NA

AUS\$: dólares australianos; EH: estancia hospitalaria; IC: intervalo de confianza; NA: no analizado; NS: no significativo; OR: odds ratio; Δ: incremento; \*: mediana.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el número de episodios de sepsis causada por hongos ha aumentado más de un 200% entre los años 1979 y 2000<sup>9</sup>. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, Canadá, América Latina y Europa durante el período 1997-1999, *Candida* resultó ser el cuarto microorganismo aislado con más frecuencia de hemocultivos<sup>10</sup>. Mientras que *Candida albicans* fue la especie aislada con más frecuencia en las 4 regiones geográficas, el resto de especies variaron dependiendo de la zona. La incidencia de candidiasis invasiva por 100.000 habitantes en Estados Unidos osciló desde 23 en el año 1996, hasta 29 en el año 2003, mientras que la incidencia de candidiasis invasiva por 10.000 altas hospitalarias osciló desde 20 en el año 1996, hasta 24 en el año 2003, de acuerdo con la información procedente del National Hospital Discharge Survey (tabla 1)<sup>9</sup>. De forma paralela a los resultados mencionados previamente, *Candida* ocupó el cuarto lugar entre los microorganismos aislados de hemocultivos en diversos estudios llevados a cabo en Estados Unidos<sup>3,7,15</sup>. Nuevamente, *C. albicans* resultó la especie aislada con más frecuencia, seguida de *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*<sup>6,15</sup>. Un estudio prospectivo europeo analizó 2.089 episodios de candidemia en pacientes de 106 instituciones procedentes de Austria, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y el Reino Unido<sup>13</sup>. *C. albicans* se identificó en poco más de la mitad de los casos, seguida de *C. glabrata* y *C. parapsilosis* en una proporción cercana al 10% y, por último, *C. tropicalis*.

En España y de acuerdo con los resultados del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) llevado a cabo en servicios de medicina intensiva de abril a junio de 2007, *C. albicans* ocupó

el décimo lugar entre los microorganismos aislados de 342 pacientes con bacteriemia primaria y/o bacteriemia asociada a catéter, la cual se identificó en el 3,22% de los 404 microorganismos aislados<sup>5</sup>. Si se consideran únicamente las especies de hongos, *C. albicans* fue la especie aislada con más frecuencia, que se diagnosticó en casi un 60% de los casos, seguida de *C. parapsilosis* en, aproximadamente, un 20% de los casos y de *C. tropicalis* que se acercó al 10%. Asimismo, en un estudio español, se informó una incidencia media anual de candidemia de 4,3 casos por 100.000 pacientes y un ratio anual medio de candidemia de 0,53 episodios por 1.000 altas y de 0,73 episodios por 10.000 pacientes/día<sup>1</sup>. La candidiasis invasora y la candidemia se han asociado con ratios elevados de mortalidad cruda que oscilan entre un 30 y un 81%<sup>2</sup>. Adicionalmente, la introducción de nuevos antifúngicos durante la pasada década no ha llevado consigo una disminución significativa de estos porcentajes<sup>4</sup>. Por ello, desde el punto de vista clínico, la incorporación reciente de otros antifúngicos ha generado grandes expectativas, a pesar del incremento en los costes de farmacia que su adquisición puede llevar consigo. Sin embargo, este apartado representa tan sólo una pequeña parte del montante económico ocasionado por la candidiasis invasora. Desde el punto de vista farmacoeconómico, los costes directos ocasionados por los pacientes con candidiasis invasora incluyen, mayoritariamente, los derivados de su ingreso en el hospital. Entre ellos, la prolongación de la estancia hospitalaria desempeña el papel más relevante y, en menor grado, los costes de la medicación antifúngica. Los costes indirectos son también un factor a tener en cuenta y suelen derivarse de los efectos adversos producidos por determinados antifúngicos, principalmente anfotericina B desoxicolato.

La presente revisión se ha orientado a destacar los principales estudios efectuados para evaluar la estancia hospitalaria y los costes ocasionados por la candidiasis invasora, estratificados por grupos de edad (tabla 2).

### Pacientes pediátricos

Un estudio retrospectivo incluyó a 9.746 neonatos con un peso inferior a 1.000 g y a 164.793 neonatos con un peso igual o superior a 1.000 g durante el año 2003, procedentes de 3.438 hospitales estadounidenses<sup>17</sup>. De ellos, 252 y 133, respectivamente, presentaron candidiasis. Tras el ajuste por gravedad en los neonatos con un peso inferior a 1.000 g, se observó un aumento en la mortalidad del 11,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,4-18,3) atribuible a presentar candidiasis, pero no se observaron diferencias en la estancia hospitalaria. Contrariamente a lo observado en este grupo, en los neonatos con candidiasis y un peso igual o superior a 1.000 g, se observó un aumento en la estancia hospitalaria y, en cambio, esta asociación no se pudo hallar cuando se analizó la mortalidad (el 2% en los neonatos con candidiasis frente al 7% en los neonatos sin candidiasis). Finalmente, se observó un aumento en los costes atribuibles a presentar candidiasis, tanto en los neonatos con un peso inferior a 1.000 g como en aquellos con un peso igual o superior a 1.000 g.

En otro estudio retrospectivo de cohortes, en el que se comparó a 1.118 pacientes pediátricos con candidemia y 2.062 pacientes pediátricos sin la infección, se observó un aumento en la mortalidad del 10% (IC del 95%, 6,2-13,8)<sup>16</sup>. Adicionalmente, se indicó una prolongación en la estancia hospitalaria y un aumento en los costes atribuibles a presentar candidemia.

### Adultos

En un estudio retrospectivo de cohortes efectuado en 8.949 adultos con candidemia frente a 17.267 adultos que no presentaron esta infección, se observó un aumento del 14,5% en la mortalidad (IC del 95%, 12,1-16,9)<sup>16</sup>. Adicionalmente, se observó un aumento en la estancia hospitalaria y en los costes atribuibles a presentar esta infección fúngica.

El valor de la estancia hospitalaria resultó casi 4 veces superior al observado en el total de hospitalizaciones por procesos agudos (4,2 días) en una experiencia llevada a cabo en Australia que incluyó 11.885 episodios de candidiasis invasora durante el período 1995-1997<sup>12</sup>. De forma paralela, la estancia hospitalaria resultó 7,3 veces superior a la observada en el total de hospitalizaciones por procesos agudos en 533 episodios de candidiasis diseminada. Finalmente, la estancia hospitalaria resultó casi 3 veces superior a la observada en el total de hospitalizaciones por procesos agudos en 45.340 episodios de candidiasis no invasora. No se observaron diferencias significativas entre los años de estudio al analizar la tendencia anual de los valores de la estancia hospitalaria media correspondiente a los episodios de candidiasis invasora. Sin embargo, se observó un incremento anual del 13,2% ( $p = 0,01$ ) y del 3,4% ( $p = 0,02$ ) en esta variable cuando se analizaron los episodios de candidiasis diseminada y no invasora (rango 24,9-36,9 días; rango 11,4-12,7 días), respectivamente. De igual modo, el incremento en los costes fue del 5,7% ( $p = 0,23$ ) y del 3,1% ( $p = 0,13$ ) en los episodios de candidiasis invasora y no invasora, respectivamente. No obstante, estas diferencias no se atribuyeron a tendencias sistemáticas. Por otra parte, se observó un aumento significativo del 23,4% ( $p = 0,01$ ) en el coste medio anual por hospitalización cuando se consideraron los episodios de candidiasis diseminada, desde 22.624 hasta 46.786 dólares australianos (un euro equivale a aproximadamente 2 dólares australianos).

En otro estudio retrospectivo de cohortes llevado a cabo en un hospital de Iowa (Estados Unidos) desde julio de 1983 a diciembre de 1986, se incluyó a 88 pacientes que presentaron candidemia de adquisición nosocomial con el objetivo de analizar las posibles dife-

rencias en la estancia hospitalaria entre este grupo y otro integrado por 88 controles<sup>14</sup>. La mediana de estancia hospitalaria fue de 70 días en los 34 casos que sobrevivieron y de 40 días en los controles correspondientes ( $p < 0,0001$ ).

En Estados Unidos se llevó a cabo un estudio de casos y controles con el objetivo de analizar el impacto de la candidemia en la estancia y los costes hospitalarios<sup>11</sup>. Se incluyeron 1.624 pacientes con candidemia y se compararon frente a 4.870 controles. Por una parte, se estimó la estancia hospitalaria en ambos grupos estratificada por categoría de diagnóstico. De acuerdo con los resultados, la estancia hospitalaria en los casos (pacientes con bacteriemia) fue superior a la observada en los controles de forma significativa para todos los diagnósticos. Así, fue de  $23 \pm 36,7$  días en los casos y de  $11,1 \pm 13,1$  días en los controles ( $p = 0,0001$ ) en el diagnóstico de enfermedades infecciosas; de  $42,9 \pm 30,8$  días en los casos y de  $21,2 \pm 28,3$  días en los controles ( $p = 0,0000$ ) para enfermedades circulatorias; de  $41 \pm 28,0$  días en los casos y de  $14,9 \pm 17,2$  días en los controles ( $p = 0,0001$ ) para neoplasias; de  $41 \pm 33,7$  días en los casos y de  $14,7 \pm 22,7$  días en los controles ( $p = 0,0001$ ) para enfermedades gastrointestinales; de  $49 \pm 77,3$  días en los casos y de  $18,5 \pm 28,4$  días en los controles ( $p = 0,0001$ ) para enfermedades respiratorias; de  $33,7 \pm 33,8$  días en los casos y de  $15,7 \pm 22,9$  días en los controles ( $p = 0,0001$ ) para el diagnóstico de heridas e intoxicaciones, y de  $39,7 \pm 36,4$  días en los casos y de  $13,8 \pm 26,5$  días en los controles ( $p = 0,0001$ ) para enfermedades misceláneas. Cuando se consideró el conjunto de grupos de diagnósticos, la estancia hospitalaria fue de  $36,3 \pm 41,4$  días en los casos y de  $15,1 \pm 22,4$  días en los controles ( $p = 0,0001$ ). Finalmente, la estancia hospitalaria media ponderada fue de 36,3 días en los casos y de 14,7 días en los controles, con un incremento marginal de 21,6 días en los primeros. Por otra parte, se estimó el impacto de presentar candidemia en la estancia hospitalaria utilizando un análisis de regresión. De acuerdo con los resultados, los pacientes con candidemia presentaron una estancia hospitalaria media superior a la observada en los controles en más de 34 días ( $34,31 \pm 0,03$  días;  $p < 0,0001$ ). Otros factores asociados a un aumento en la estancia hospitalaria fueron la edad ( $7,48 \pm 0,01$ ;  $p < 0,0001$ ), no haber fallecido al alta ( $-6,82 \pm 0,04$ ;  $p < 0,0001$ ), presentar enfermedades circulatorias ( $6,44 \pm 0,05$ ;  $p < 0,0001$ ), neoplasias ( $5,91 \pm 0,04$ ;  $p < 0,0001$ ), enfermedades gastrointestinales ( $4,32 \pm 0,05$ ;  $p < 0,0001$ ), respiratorias ( $6,67 \pm 0,05$ ;  $p < 0,0001$ ) y heridas e intoxicaciones ( $2,43 \pm 0,05$ ;  $p = 0,015$ ). Por otra parte, se evaluó por separado el coste correspondiente a la asistencia sanitaria pública (Medicare) y el coste asociado a la asistencia sanitaria privada (tabla 3). El 85-90% del coste total fue atribuible al aumento en la estancia hospitalaria asociado a candidemia. El segundo factor con un mayor impacto económico fue el tratamiento antifúngico y contribuyó entre un 7 y un 11% sobre el coste total. Adicionalmente, se observó que el coste de la asistencia sanitaria privada resultó un 30% superior al correspondiente a la asistencia sanitaria pública. Esta diferencia fue atribuible mayoritariamente al coste de la estancia hospitalaria y al coste del tratamiento antifúngico. En general, se estimó que presentar candidemia resultó en un coste adicional de entre 216 y 218 millones de dólares al año.

En un estudio español prospectivo, de cohortes, observacional y multicéntrico, se incluyó a 1.765 pacientes adultos que habían estado ingresado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) durante al menos 7 días con el objetivo de comparar la estancia hospitalaria y el coste atribuible a presentar infección o colonización por *Candida* frente a pacientes sin la infección y/o colonización<sup>8</sup>. El análisis multivariado mostró en los pacientes colonizados una prolongación en la estancia hospitalaria global y en la de la UCI de 6,22 días (*odds ratio* [OR] = 1,69; IC del 95%, 1,53-1,87;  $p < 0,001$ ) frente a pacientes no colonizados ni infectados. De forma paralela, el análisis multivariado mostró en los pacientes infectados una prolongación en la estancia hospitalaria global y en la de la UCI de 12,7 días (OR = 2,13; IC del 95%, 1,72-2,64;  $p < 0,001$ ) frente a pacientes no colonizados ni infectados.

**Tabla 3**

Comparación del coste de la candidemia entre la asistencia sanitaria pública y la privada

Utilización de recursos	Por paciente		Por año	
	Asistencia sanitaria pública (\$)	Asistencia sanitaria privada (\$)	Asistencia sanitaria pública (\$)	Asistencia sanitaria privada (\$)
Pruebas diagnósticas	1.048	1.535	6.627.942	9.708.115
Tratamiento antifúngico	2.406	4.710	15.223.491	29.795.875
Estancia hospitalaria	30.274	37.681	191.510.464	238.370.402
Reacciones adversas por el tratamiento antifúngico	6	6	39.103	39.103
Coste asociado al cambio de tratamiento antifúngico por presentar reacciones adversas	389	604	2.462.999	3.818.473
Total	34.123	44.536	215.863.998	281.731.967

Adaptada de Rentz et al<sup>11</sup>.

## Conclusiones

Al igual que ocurre con otros procesos infecciosos, el análisis farmacoeconómico de la candidiasis invasora siempre debería realizarse incluyendo tanto los costes directos, como los indirectos, con el fin de averiguar cuál es la variable que se relaciona con un incremento mayor en los costes totales. Los estudios efectuados en pacientes de diversos grupos de edad con candidiasis invasora y/o candidemia muestran que la estancia hospitalaria es la variable con más impacto en el incremento de los costes relacionados con esta infección fúngica. El coste de adquisición de los antifúngicos representa un porcentaje muy inferior al de otras variables analizadas. Por ello, debería abandonarse la tendencia errónea a efectuar la valoración de los nuevos antifúngicos desde la perspectiva única del impacto que producen sus costes de adquisición. La inclusión de resultados clínicos junto con los económicos es esencial para efectuar una correcta valoración del verdadero impacto que ocasionan los nuevos antifúngicos en los costes hospitalarios. Una limitación observada en los estudios incluidos en esta revisión radica en el diseño de los trabajos y las definiciones utilizadas en ellos al poder variar de unos a otros, lo cual dificulta la cuantificación exacta de la repercusión de este tipo de infecciones en los costes.

## Declaraciones de los autores

Los autores no tienen nada que declarar.

## Bibliografía

- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodríguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A, and the Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-1835.
- Chang A, Neofytos D, Horn D. Candidemia in the 21st Century. *Future Microbiol*. 2008;3:463-472.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:239-244.
- Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1455-1460.
- Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI). Informe 2007; SEMICYUC.
- Horn DL, Fishman JA, Steinbach WJ, Anaissie EJ, Marr KA, Olyaei AJ, Pfaller MA, Weiss MA, Webster KM, Neofytos D. Presentation of the PATH Alliance® registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. *Diagnostic Microbiol Infect Dis*. 2007;59:407-414.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control*. 1999;27:520-532.
- Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, Álvarez-Lerma F, Jordá R, Nolla-Salas J, León-Regidor MA. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:323-330.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-163.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, Messer SA, Sentry Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3254-3259.
- Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis*. 1998;27:781-788.
- Slavin M, Fastenau J, Sukarom I, Mavros P, Crowley S, Gerth WC. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia. *Int J Infect Dis*. 2004;8:111-120.
- Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, Biraghi E, Canton E, Zimmerman K, Seaton S, Grillot R, the ECMM Working Group on Candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:317-322.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988;148:2642-2645.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-317.
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232-1239.
- Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1187-1193.