

Sepsis fungica neonatal a propósito de un caso

Dra. Gloria Laime Ramos

glainez91@gmail.com

Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Dra. Martha García González

dragarciagonzalez@hotmail.com

Hospital Dr Francisco Icaza Bustamante

Dra Wendy Mejia Castañeda

dramejia20@hotmail.com

Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Dr. Hamilton Reyna Aguiño

Hera_43679@hotmail.com

Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Dra. Carmen Arreaga Sotomayor

Carmen_alicia-a@hotmail.com

Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Dra. Mónica Ponce

monicpon@hotmail.es

Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante

Servicio de Neonatología, Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Guayaquil-Ecuador

RESUMEN

Las infecciones fúngicas neonatales en las unidades de cuidado intensivos (UCIN), se han convertido en un problema frecuente, debido a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, sin mencionar a la supervivencia de los recién nacidos.

Objetivo: Identificar las infecciones fúngicas en neonatos, establecer una estrategia local de vigilancia, prevención, diagnóstico y tratamiento.

Descripción del caso. Se presenta caso clínico, se revisa literatura para poder definir el diagnóstico de infecciones fúngicas neonatales.

Nuestro caso se trata de un neonato que ingresa referido como código rojo. Presenta cuadro clínico caracterizado por distensión abdominal, vómitos, además de una imagen radiográfica sugestiva de megacolon congénito, por lo que es valorado por cirugía pediátrica para resolución quirúrgica.

Paciente de larga estancia hospitalaria que durante su evolución completa tratamiento antibiótico de triple esquema, durante su estancia se 2 procedimientos quirúrgicos, el primero una laparotomía exploratoria la cual confirmó diagnóstico de megacolon congénito, realizó una ileostomía, y el segundo procedimiento colocación de vía central. A los 25 días aproximadamente de ingreso, realiza picos febriles, presentar clínica de SIRS (distermia irritabilidad, piel marmórea, deterioro clínico, con exámenes de laboratorio normales. Se inicia tratamiento antibiótico meropenem y amikacina, más antifúngico (fluconazol).

A las 25 horas de enviar cultivos reportan levaduras, por lo que se retiran todo dispositivo, confirmación positivo para *Candida* en sangre, se inicia tratamiento con anfotericina B.

Conclusiones: El paciente de nuestro caso, presento una sepsis neonatal de inicio tardío, Con factor de importante para sepsis, presencia de catéter venoso central, hiperalimentación, procedimientos invasivos, ventilación mecánica, factores que nuestro paciente cumple, ya que fue intervenido por 3 ocasiones, tuvo vía central, alimentación parenteral, además de ventilación mecánica al inicio de su ingreso y por los procedimientos quirúrgicos antes mencionados.

Palabras claves: recién nacido; *Candida* neonatal; *Candida* sp; unidad de cuidados intensivos neonatales.

Artículo recibido: 03 marzo 2022

Aceptado para publicación: 20 marzo 2022

Correspondencia: glainez91@gmail.com

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Neonatal fungal sepsis about a case

ABSTRACT

Neonatal fungal infections in intensive care units (NICU) have become a frequent problem. due to diagnostic and therapeutic procedures, not to mention the survival of newborns.

Objective: Identify fungal infections in neonates, establish a local surveillance, prevention, diagnosis and treatment strategy.

A clinical case is presented, the literature is reviewed to be able to define the diagnosis of neonatal fungal infections.

Our case is a neonate who enters referred as code red. He presents a clinical picture characterized by abdominal distention, vomiting, in addition to a radiographic image suggestive of congenital megacolon, for which he is evaluated by pediatric surgery for surgical resolution.

Long-term hospital patient who, during his evolution, completes triple-scheme antibiotic treatment, during his stay he underwent 2 surgical procedures, the first an exploratory laparotomy, which confirmed the diagnosis of congenital megacolon, performed an ileostomy, and the second procedure, placement of a central line.

Approximately 25 days after admission, he had fever peaks, presenting symptoms of SIRS (irritability, dysthermia, marbled skin, clinical deterioration, with normal laboratory tests. Antibiotic treatment meropenem and amikacin, plus antifungal (fluconazole), was started.

25 hours after sending cultures, yeasts were reported, so all devices were removed, positive confirmation for candida in blood, treatment with amphotericin B.

Conclusions: The patient in our case presented a late-onset neonatal sepsis, with an important factor for sepsis, presence of central venous catheter, hyperalimentation, invasive procedures, mechanical ventilation, factors that our patient complies with, since he was operated on 3 occasions, had central route, parenteral feeding, in addition to mechanical ventilation at the beginning of admission and for the aforementioned surgical procedures

Key words: newborn, candida sp, neonatal candidiasis, ,neonatal intensive care unit.

1.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades fúngicas invasoras se han incrementado en los últimos años y las originadas por especies del género *Candida* son las de etiología más común. *Candida Albicans* continúa siendo la especie aislada más frecuentemente, seguida de *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, aunque el uso del fluconazol ha favorecido el aumento de las especies resistentes como *Candida glabrata* y *Candida Kruser*. Estas cinco especies son las responsables del 90% de las infecciones fúngicas y se asocian a un aumento de la mortalidad en pacientes neonatales.

Los factores de riesgo más frecuentes que aumentan la probabilidad de presentar candidiasis invasiva son estar ingresado en la Unidad de cuidados intensivos (UCI), un catéter venoso central, nutrición parenteral, antibioticoterapia de amplio espectro, daño de mucosa gastrointestinal, procedimientos invasivos: Ventilación mecánica

Incidencia

Candida es la principal causa de infecciones invasivas por hongos en la UCIN y es tercer microorganismo más comúnmente aislado en hemocultivos e sepsis neonatal tardía. Se estima que es la causa del 2-4% de las infecciones en sepsis neonatal temprana y del 10 al 12% en sepsis neonatal tardía. (14-18)

La candidiasis neonatal incrementa la mortalidad y morbilidad de manera significativa, con una tasa de mortalidad entre 15 a 60%, siendo más alta en los neonatos de extremo bajo peso al nacer EBPN (menor e igual a 1000 g). (15-19 -20)

La incidencia de candidemia ha aumentado progresivamente y las especies de *Candida* son una causa importante de morbimortalidad infecciosa UCIN (9-10). La incidencia acumulada de candidemia en los recién nacidos de extremadamente bajos de peso al nacer (< 1000 gramos) es de 4% a 15% y la infección por *Candida* se asocia con una mortalidad atribuible de 38% y una mortalidad bruta 30% a 75% (10-11). El diagnóstico rápido e iniciación temprana de la terapia antimicótica son cruciales para la supervivencia. (5)

En un compendio de reportes, la candidiasis más frecuente es la *C. albicans* (55%), le siguen la *C. parapsilosis* y *C. glabrata* con 13% cada una y en cuarta posición está la *C. tropicalis* con 9%.

El objetivo de este documento es sugerir acciones de vigilancia, prevención farmacológica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las CI en RN.

Definiciones

- *Recién nacido pre-término de muy bajo peso de nacimiento* (RNpret MBPN): < 32 semanas y/o <1.500 g².
- *Recién nacido pre-término extremo* (RNpret extremo): < 1.000 g².
- *Candidiasis invasora* (CI): Aislamiento de *Candida* spp desde un sitio estéril, siendo la sangre (candidemia) el principal lugar de aislamiento (70%); le siguen en frecuencia: orina (candiduria) (15%) (por punción suprapúbica con una colonia o con cateterismo vesical, con un recuento > de 10.000 ufc/ml), líquido céfalo-raquídeo (LCR) (10%) y otros fluidos corporales (líquido peritoneal, articular, etc) (5%).
- *Candidemia persistente*: Persistencia de hemocultivos (HCs) positivos a las 72 h del inicio de un tratamiento antifúngico efectivo. Ocurre en 10-30% de las infecciones invasoras por *Candida* spp³⁻⁵.

Factores de riesgo

Las especies de *Candida* son organismos comensales, que colonizan la piel, el tracto gastrointestinal y el tracto genitourinario femeninos.

Estudios que evalúan la colonización del tracto gastrointestinal con *Candida* documentan que aproximadamente se colonizan el 5% de todos los neonatos a la admisión a la UCIN, hasta un 50% finales de la primera semana y casi tres cuartas partes finales del primer mes de vida. (9-10-11).

Usando técnicas que determinan el grupo molecular, se ha documentado transmisión vertical de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, y *C. glabrata* en los recién nacidos a término y prematuros. La alimentación al seno puede producir transmisión de hongos presentes desde la piel materna a la mucosa oral del recién nacido y se ha recuperado especies de *Candida* de leche materna extraída. (10)

Aunque la transmisión vertical materna es más común, la adquisición de *Candida* por personal de salud puede ocurrir y puede ser la modalidad inicial de transmisión para *C. parapsilosis* (11).

Las infecciones diseminadas pueden ser el resultado de translocación en el epitelio del tracto gastrointestinal de especies comensales de *Candida*. Sin embargo la colonización

no lleva inevitablemente a enfermedad y la infección puede ocurrir en ausencia de colonización clara. La transmisión directa de *Candida* a los recién nacidos de las UCIN se ha documentado llevada en las manos del personal hospitalario o se ha encontrado en los equipos. Este último hecho resalta la importancia del cuidado para prevenir infecciones asociadas al cuidado de la salud expuestas en la selección correspondiente. (11-13).

Los factores más importantes del paciente para riesgo de candidiasis son:

- Carga alta de colonización con especies de *Candida*.
- Prematuridad, < 28 semanas de edad gestacional sobre todo < 25 semanas.
- De muy bajo peso (< 1500 gramos).
- Alimentación parenteral total > 5 días
- Emulsión lipídica intravenosa > 7 días
- Intubación
- Exposición a bloqueadores H₂
- Cirugía abdominal.
- Enterocolitis necrotizante
- Perforación intestinal espontánea
- Cirugía cardíaca
- Hospitalización prolongada > 7 días
- Terapia con esteroides
- Neutropenia
- Hiperglicemia
- Trombocitopenia
- Carbapenem.

Las manifestaciones clínicas de *Candida* Las infecciones en el recién nacido varían, desde infecciones localizadas de la piel y membranas mucosas hasta infecciones sistémicas potencialmente mortales con insuficiencia orgánica multisistémica. Los factores de riesgo del huésped, como la prematuridad y el uso de procedimientos invasivos, son determinantes importantes que influyen en la gravedad y el tipo de enfermedad neonatal.

Las manifestaciones clínicas de *Candida* La infección en el recién

Hay dos grandes categorías de Candida infecciones en recién nacidos:

- Candidiasis mucocutánea, que incluye afectación orofaríngea (aftas) y dermatitis del pañal)
- Infecciones invasivas, que pueden afectar el torrente sanguíneo, el tracto urinario, el sistema nervioso central, y otros sitios focales (ver 'Infección invasiva') A pesar de que Candida albicans es la principal especie aislada de neonatos con Candida infección, otras especies como Candida parapsilosis, Candida tropicalis, y fluconazoleresista Candida glabrata también puede causar una infección neonatal (7)
- El diagnóstico de candidemia se realiza aislando un Candida especies del hemocultivo.
- El diagnóstico de Candida La UTI se basa en un urocultivo positivo (> 1000 unidades formadoras de colonias por ml [UFC / ml] en una muestra recolectada por aspiración suprapúbica o $> 10,000$ UFC / mL en una muestra cateterizada).
- El diagnóstico de Candida La infección del SNC se produce al aislar un Candida especies en cultivo de LCR. Los hallazgos en el LCR (p. Ej., Recuento celular, química) son variables; los hallazgos normales en el LCR sí No excluye la afectación del SNC porque la respuesta inflamatoria puede ser limitada o retrasada. (18)

Tratamiento

Se inicia un tratamiento adecuado una vez se sospecha la infección por Candida en RN en especial los pretérmino de muy bajo peso al nacer. Cuando se demuestra presencia de levaduras en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo, el tratamiento debe enfocarse a la erradicación de las mismas a fin de impactar en la mortalidad que genera y además de ello en los trastornos del neurodesarrollo que se presentan .Aunque tiene una baja sensibilidad de los cultivos para detectar el microorganismo en el torrente sanguíneo que son positivos en 28% y la toma pequeña de 0.1 a 1 ml.28,8 Se recomienda el inicio de anfotericina B deoxicolato a dosis de 1mg/k/día en RN, en especial menores de 1.500 g. (11-12)

Algunos estudios clínicos han mostrado que el uso de anfotericina B como terapia dirigida contra Candida en RN ha disminuido la mortalidad y los eventos adversos en el neurodesarrollo, aunque no se ha demostrado que el inicio precoz de la terapia con

anfotericina o fluconazol impacte la mortalidad o los desenlaces asociados con la enfermedad.² Se recomienda tratamiento por 14 días desde el momento en que se documenten cultivos negativos (13-14)

El tratamiento se realiza cuando aisla *C. albicans*, *C. parapsilosis* o *C. tropicalis* se pueden utilizar anfotericina B o fluconazol.(15-16)

Ante la presencia de *C. Glabrata*: la anfotericina B es la primera elección.(16-17).

La segunda opción de manejo es fluconazol en especial en los pacientes menos críticos.

Cuando se aisla *C. krusei*, tratar con anfotericina. Para *C. lusitaniae* se trata solo con fluconazol.

¿Cómo debería ser el tratamiento en ciertas situaciones específicas de infección por Candida en recién nacidos? Candidemia:

- a) Se indica tratamiento prolongado de tres semanas después del último hemocultivo negativo. La anfotericina B puede cambiarse por fluconazol para completarlo por vías parenteral u oral según el patrón de sensibilidad. Se deben retirar los catéteres intravasculares existentes en todos los casos de hemocultivos positivos para cualquier especie de *Candida*.
- b) Realizar al menos una valoración por oftalmología para descartar endoftalmitis (18-19-20)

2.-ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS.

La investigación se enmarcó en la modalidad bibliográfica documental, al realizarse una revisión de literatura en diferentes revista científicas y documentales, que aportaron en la fundamentación teórica .Además fue de campo se realizó Hospital Dr.Francisco Icaza Bustamente, de esta forma se recolectó la información.

El tipo de investigación aplicado fue el descriptivo, porque la Historia Clínica obtenida del área de Neonatología del Hospital Dr Francisco Icaza Bustamante ubicado en la provincia de Guayas, Cantón Guayaquil se ´profundización en el caso clínico de un recién nacida que presentó Sepsis por *Candida*

3. DESCRIPCIÓN DEL CASO

Caso Clínico

Se trata Neonato cursa 5días de vida extrauterina procedencia Empalme, con Fecha de Nacimiento 15 de julio 2020 ,sexo masculino . Antropometría Peso 2620 gramos Talla 44 centímetro, Perímetro cefálico 31 centímetro, perímetro Torácico 30 centímetro,

perímetro abdominal 35 centímetro Antecedentes Prenatales - Natales - Postnatales: Producto de tercera gesta a término por cesárea segmentaria. (38 semanas de gestación) Antecedentes Personales : no relevantes, antecedentes familiares : Madre (Epilepsia con Tratamiento).

Acude al centro hospitalario donde es ingresada 20/07/2020, con Cuadro clínico que presenta 5 días de evolución caracterizado por **distensión abdominal**. En su tercer día antes de su ingreso se agrega al cuadro clínico **vómitos** postprandiales. Lo que más llama la atención a los familiares, ausencia de material fecal. (**Estreñimiento**). Con Sospecha **Diagnóstica Abdomen Obstructivo + Megacolon a descartar**.

Examen Físico

Neonato que está cursando 5 días de vía extrauterina, con tubo endotraqueal N 3 fijado 8.5 centímetro por lo que se encuentra en Ventilación mecánica modulo Sincronizado. FR 45 TI0.35 PEEP 4 PIP17 FIO2 60%. , se encuentra febril, hipoactivo, luce icterico Zona Kramer III.

Cabeza: microcefalia, fontanela anterior normotensa, pupilas isocóricas reactivas a luz Boca y Mucosas orales semihúmedas.

Tórax: elasticidad y Expansibilidad conservada, a la auscultación no presenta ruidos sobregregados. Corazón: no se auscultan ruidos patológicos.

Abdomen distendido, con perímetro abdominal de 35 cm; a la auscultación ruidos hidroaéreos presentes. Presencia de circulación colateral

.Extremidades: simétricas, móviles, tono y fuerza muscular conservado.

Exámenes Complementarios

Exámenes de laboratorio a su ingreso: leucocitos 6200, segmentados 44.6%, linfocitos 28.7%, monocitos 25.4% hemoglobina 14.8g/dl, hematocrito 46.10% plaquetas 422000, PCR 0.4, Glucosa 104. Bilirrubina total 8.05, bilirrubina directa 1.1, calcio 8,5, sodio 152, cloro 118, AST 36, ALT 7, Albumina 3., proteínas totales 4.9, urea 40.6, creatinina 0.39.

Se realiza radiografía de abdomen donde se observa asas intestinales distendidas con gran edema interesas, no aire en ampolla rectal y niveles hidroaéreos Figura 1 y 2



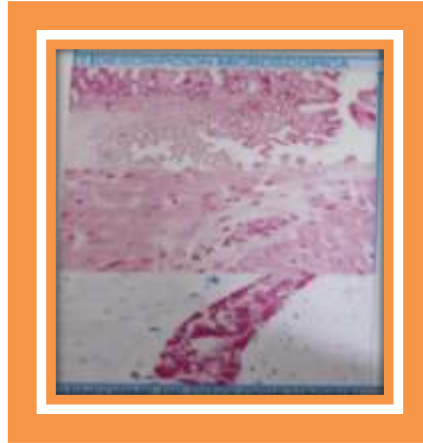
Figura 1.- *Radiografía Toraco-Abdominal :silueta cardiaca normal , buen volumen pulmonar .Niveles hidroaereos , no hay aire en ampolla rectal.*

Figura 2.. *Radiografía de Abdomen con edema interasas, asas intestinales presentes y no hay aire en ampolla rectal.*

Evolución

21 de Julio- 22 de Julio

- **1.** Paciente es ingresado para resolución quirúrgica por abdomen obstructivo y sospecha de megacolon congénito
- Durante inducción anestésica, paciente realiza deposición de gran cantidad de tipo meconial, procedimiento queda diferido. Al llegar a sala perímetro abdominal disminuyo 2 cm.
- **2.** Durante 12 horas, progreso de perímetro abdominal (35,5 cm, realiza Laparotomía Exploratoria+ vaciamiento intestinal retrogrado y anterógrado+ Biopsias colonicas + ileostomía tio Brooke +Biopsia transrectal: colon ascendente, transverso, descendente y sigmoideo dilatado, abundante contenido de meconio en colon.



Presencia de células ganglionares y filetes nerviosos en plexo mesentérico

Durante sus primeros días de postquirúrgico, sin novedades...En la parte infecciosa con terapia antibiótica triple esquema (ampicilina + amikacina + clindamicina) Biometría normal, reactantes de fase aguda normales, cultivos negativos.

CULTIVOS	RESULTADOS	FECHA	REPORTE
HEMOCULTIVO	SIN CRECIMIENTO	20 de Julio	25 de Julio

28 de Julio

- Quirófano a colocación de vía central, para poder iniciar nutrición parenteral.
- Paciente presenta descompensación clínica, por lo que se rota antibiótico a piperazobactam y se continúa con clindamicina. Se toman Hemocultivos x 2 (negativos) y se actualiza control infeccioso con resultados reporte normal, PCR 2.48
- **13 de Agosto:** realiza alza térmica 38 centígrados. Examen físico luce toxico, pálido, frío al tacto. Vía central y herida quirúrgica sin datos de inflamación, ostomía funcional. Considerando sus datos de larga estancia hospitalaria, sus 3 actos quirúrgicos, su patología de base, se indica **policultivos** y **cobertura antibiótica para gram negativos y hongos** (Meropenem, Gentamicina y Fluconazol). Se inicia Anfotericina B

	11 agosto	17 de Agosto	21 de agosto	23 de agosto
LEUCOCITOS	9,90	27,700	28,000	14,900
NEUTROFILOS	67.00%	51.10%	86%	55.00%
LINFOCITOS	23.30%	27.30%	10%	45.00%
MONOCITOS	7.7	18.50%	2%	5.00%
HEMOGLOBINA	11	7.9	10.3	11.4
HEMATOCRITO	35.00%	25.11%	32%	36.00%
PLAQUETAS	497000	292000	336000	406000.00%
PCR	2.43	39.7	11.5	
PCT	0.2	0.09		

Ecocardiograma normal no se observa vegetaciones , ecosonografía abdominal normal, estudio de líquido cefalorraquídeo ausencia celularidad , proteínas 79mg/dl , glucosa 32 mg/dl. Cultivo sin crecimiento bacteriano.

HEMOCULTIVO	Candida sp Tropicalis (3 sep)	12 de Agosto	14 de Agosto/ 3 sep	Positivo a las 25 horas
Hemocultivo x 2	Sin crecimiento	17 de Agosto	2 de Agosto	
Hemocultivos 2	Sin crecimiento	23 de Agosto	28 de Agosto	

4. DISCUSION

- Cándida ha surgido como una causa común de infecciones en los bebés ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), en particular los bebés prematuros. El riesgo es mayor entre los bebés con peso extremadamente bajo al nacer y peso al nacer. (1). Siendo la Estadística de Candidemia en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Dr Francisco Icaza Bustamante durante el año 2018 con el 0.3% , 2019 con el 0.5% y 2020 durante la Pandemia Covid 19 observándose 4 neonatos con Hemocultivo positivo para candidas representa 2%.
- La candidiasis sistémica es cada vez más reconocida como causa de sepsis en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

- *Cándida albicans* la especie más frecuente, estudios recientes destacan la importancia clínica y epidemiológica de otras especies como *C.tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. lusitaniae* .(2)
- La candidiasis sistémica se considera una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal, afectando principalmente a recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, sometidos durante largo tiempo a ventilación mecánica ,nutrición parenteral a través de catéteres intravasculares y uso de antibióticos de amplio espectro(3-4)
- Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y en ocasiones difíciles de distinguir de una sepsis bacteriana. Los síntomas pueden incluir letargo, intolerancia alimentaria, hiperbilirrubinemia, apnea, inestabilidad cardiovascular y / o dificultad respiratoria. En casos graves se puede observar compromiso cardiorrespiratorio y falla multiorgánica. La combinación de hiperglucemia persistente y trombocitopenia en lactantes de ELBW está fuertemente asociada con candidemia y debe impulsar la evaluación de candidemia. (5-6)
- Factores predisponentes para Candidiasis en nuestro paciente : Via central (17 días),nutrición parenteral (16 días),antibioticoterapia de amplio espectro, daño de mucosa gastrointestinal , procedimiento invasivo x 2 y Ventilación mecánica (6)

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Cándida*, requiere de primera mano retiro de todo material extraño que pueda estar infectado, y la terapia iniciar es anfotericina B.

Recomendaciones para la profilaxis de *Candida* en neonatos

Las principales factores de riesgo para identificar neonatos como candidatos para profilaxis son :

1. Bajo peso al nacer (< 1000 gramos) y prematuridad extrema (< 28 semanas).
2. Se recomienda profilaxis con fluconazol (3 mg/kilo/día) 2 veces a la semana durante 6 semanas) en neonatos con EBPN que están ingresado en una UCI neonatal con elevada incidencia noes conocida o si es < 5%,se debe considerar la profilaxis con fluconazol según los factores de riesgo.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Paciente con mayor riesgo aumentan susceptibilidad de candidiasis.
- La característica clínica séptica más relevante fue alza térmica.

- Importante abordaje adecuado al sospechar de sepsis fúngica, retiro de acceso invasivos.
- Iniciar tratamiento antifúngico a la sospecha.
- Disminuir estancia hospitalaria y uso de nutrición parenteral prolongado.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benjamin, D. K., Jr, DeLong, E. R., Steinbach, W. J., Cotton, C. M., Walsh, T. J., & Clark, R. H. (2003). Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*, *112*(3 Pt 1), 543-547. <https://doi.org/10.1542/peds.112.3.543>
- Botero-Calderon, L., Benjamin, D. K., Jr, & Cohen-Wolkowicz, M. (2015). Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *16*(7), 1035-1048. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1031108>
- Feja, K. N., Wu, F., Roberts, K., Loughrey, M., Nesin, M., Larson, E., Della-Latta, P., Haas, J., Cimiotti, J., & Saiman, L. (2005). Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *The Journal of Pediatrics*, *147*(2), 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.02.021>
- Fraser, V. J., Jones, M., Dunkel, J., Storfer, S., Medoff, G., & Dunagan, W. C. (1992). Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *15*(3), 414-421. <https://doi.org/10.1093/clind/15.3.414>
- Hammoud, M. S., Al-Taiar, A., Fouad, M., Raina, A., & Khan, Z. (2013). Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, *17*(8), e624-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.11.020>
- Izquierdo, G., & Santolaya, M. E. (2014). Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, *31*(1), 73-83. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100011>

- Kossoff, E. H., Buescher, E. S., & Karlowicz, M. G. (1998). Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(6), 504-508. <https://doi.org/10.1097/00006454-199806000-00014>
- Pittet, D., Monod, M., Suter, P. M., Frenk, E., & Auckenthaler, R. (1994). Candida colonization and subsequent infections in critically III surgical patients. *Annals of Surgery*, 220(6), 751-758. <https://doi.org/10.1097/00000658-199412000-00008>
- Santolaya, M. E., Alvarado Matute, T., de Queiroz Telles, F., Colombo, A. L., Zurita, J., Tiraboschi, I. N., Cortes, J. A., Thompson-Moya, L., Guzman-Blanco, M., Sifuentes, J., Echevarría, J., Nucci, M., & Grupo Proyecto Épico. (2013). Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina. *Revista iberoamericana de micología*, 30(3 Suppl 1), 158-170. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.06.002>
- Vasileiou, E., Apsemidou, A., Vyzantiadis, T.-A., & Tragiannidis, A. (2018). Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Current Medical Mycology*, 4(3), 28-33. <https://doi.org/10.18502/cmm.4.3.173>
- Chalmers C, Gaur S, Chew J, Wright T, Kumar A, Mathur S, et al. Epidemiology and management of candidaemia--a retrospective, multicentre study in five hospitals in the UK. *Mycoses*. 2011; 54(6):e795-800.
- Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2):367-89.
- Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20(3):485-506
- Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6:CD003953.
- Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev*. 2011; 87 Suppl 1:S75-6.
- Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr*. 2012; 58(1):25-30.

- Knowles SJ. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2009; 71(1):95-6.
- Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol.* 2011; 31(1):63-9.
- Manzoni P, Stolfi I, Pugin L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007; 356(24):2483-95.
- Cornely OA, Marty FM, Stucker F, Pappas PG, Ullmann AJ. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. *Mycoses.* 2011; 54(6):e838-47.
- Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, Lien RI, Luo J, Wang Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013: S1684-1182(13)00195-3.