

Artículo original

Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo

Dres. Lidia Pooli*, Miguel Nocetti Fasolino*, Rosanna Pereda**, María J. Rial** y Gloria Califano***

RESUMEN

Introducción. En las últimas décadas, la frecuencia de micosis sistémicas se incrementó al aumentar la supervivencia de los neonatos de alto riesgo. Nuestro objetivo fue determinar la incidencia, mortalidad, factores de riesgo de candidemia y especies de *Candida* involucradas en neonatos internados en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Población, material y métodos. Estudio retrospectivo llevado a cabo entre el 01/01/98 y el 31/12/01, en una cohorte de neonatos que egresaron de una unidad de cuidados intensivos neonatales y que hubieran permanecido en ella más de tres días. Se definió como candidemia a la obtención de por lo menos un hemocultivo positivo para *Candida*.

Resultados. Ingresaron al estudio 872 pacientes, con peso promedio de 3.200 g y edad gestacional promedio de 38 semanas. Requhirieron cirugía 180, asistencia respiratoria mecánica 189 y nutrición parenteral total 162. La incidencia de candidemia fue de 4,6% (40/872). El análisis multivariado mostró como factores de riesgo independientes al peso al ingreso ≤ 1.500 g (OR: 33,3; IC 95%= 6,6-168,8), cirugía (OR: 4,2; IC 95%=1,6-10,9), asistencia respiratoria mecánica (OR: 4,3; IC 95%= 1,5-12,3) y nutrición parenteral total (OR: 10,4; IC 95%= 3,3-32,4). La mortalidad fue 27,5% (11/40). Las especies de *Candida* identificadas fueron: *albicans* (22), *parapsilosis* (10), *tropicalis* (7) y *guilliermondii* (1).

Conclusiones. La incidencia de candidemia observada fue de 4,6% con una elevada mortalidad. Las especies más frecuentes fueron *C. albicans* y *C. parapsilosis*.

Palabras clave: candidemia, factores de riesgo, unidad de cuidados intensivos neonatales, incidencia.

SUMMARY

Introduction. In the last decades, systemic fungal infections have become more frequent as the survival of high risk newborns increased. Our aim was to determine the incidence and mortality of, as well as risk factors for candidemia, and to identify the *Candida* species involved in patients staying in a neonatal intensive care unit.

Population, material and methods. A retrospective study was performed between 1/01/98 and 31/12/01 with a cohort of newborns discharged from a NICU, including only those patients who stayed more than three days. A case of candidemia was defined as those patients with at least one blood culture positive for *Candida*.

Results. 872 patients were enrolled with a mean weight of 3,200 g, and a mean gestational age of 38 weeks; 180 required surgery; 189, mechanical ventilatory assistance and 162, total parenteral

nutrition. The incidence of candidemia was 4.6% (40/872). Mortality in patients with candidemia was 27.5% (11/40). Multivariate logistic regression analysis showed as independent risk factors: weight at admission (AW) $\leq 1,500$ g (OR 33.3; CI 95%= 6.6-168.8); surgery (OR 4.2; CI 95%= 1.6-10.9); MAV (OR 4.3; CI 95%= 1.5-12.3) and TPN (OR 10.4; CI 95%= 3.3-32.4). *Candida* species involved were: *albicans* (22), *parapsilosis* (10); *tropicalis* (7) and *guilliermondii* (1).

Conclusions. The incidence of candidemia was 4.6% with a high mortality rate. Species most frequently involved were *C. albicans* and *C. parapsilosis*.

Key words: candidemia, risk factors, neonatal intensive care unit, incidence.

INTRODUCCIÓN

Los importantes avances médicos y tecnológicos experimentados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en las dos últimas décadas condujeron a un significativo aumento de la supervivencia de neonatos pretérmino y con patologías que requieren asistencia de alta complejidad.

Paralelamente, asistimos a un aumento en la incidencia de las infecciones nosocomiales y, específicamente, de las candidiasis invasivas. En un estudio multicéntrico de sepsis tardía en neonatos, *Candida spp* fue el agente causante del 9% de los episodios¹ y en un informe del National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) *Candida spp* fue el tercer agente aislado en hemocultivos en pacientes de UCIN con sepsis tardía.²

Las micosis sistémicas son actualmente una causa frecuente de infección en recién nacidos pretérmino (RNPT). Además de prematuridad, otros factores de riesgo identificados son bajo peso, internaciones prolongadas, antibioterapia, uso de corticoides, intubación endotraqueal, nutrición parenteral, catéteres centrales, colonización fúngica y cirugía abdominal.³ En neonatos con peso mayor de 2.500 g las malfor-

* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
** Sección Microbiología.
*** División de Promoción y Protección.
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

Correspondencia:
Dra. Lidia Pooli.
lpooli@intramed.net.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno para declarar.

maciones congénitas son un antecedente frecuente.⁴

Si bien *C. albicans* es la especie más frecuente, *C. parapsilosis* es también un patógeno significativo y en menor proporción se encuentran *C. tropicalis*, *lusitanae*, *krusei* y *glabrata*.^{5,6}

La colonización fúngica en neonatos internados y el riesgo de asociación con infecciones invasivas es bien conocida.⁷ La detección de *Candida* en el tubo endotraqueal, sobre todo en RNPT, se correlacionó con candidiasis invasiva.⁸ *C. albicans* se vincula con mecanismos de transmisión vertical y *C. parapsilosis*, con transmisión horizontal en las UCIN, especialmente a partir de las manos del personal; recientes estudios jerarquizan la colonización nosocomial y posterior infección.^{5,9,10}

Los informes sobre epidemiología, factores de riesgo, presentación clínica y tratamiento de neonatos con candidiasis se refieren principalmente al grupo de los pretérmino.^{3,5,7,11} Encontramos menos información en relación con candidiasis en neonatos a término.⁴

Nuestra Unidad de Neonatología pertenece a un Hospital Pediátrico sin maternidad. El 20% de los egresos del sector de cuidados intensivos corresponde a pacientes quirúrgicos, el 17,8% a niños pretérmino (en general con patologías asociadas) que requieren internaciones prolongadas, antibioterapia, estudios y procedimientos invasivos.

El presente trabajo tiene como propósito informar las características de nuestros pacientes con candidemia y analizar sus factores de riesgo a fin de identificar grupos vulnerables y establecer medidas tendientes a la prevención y control de esta patología.

OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de candidemia en los pacientes asistidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) entre el 01/01/1998 y el 31/12/2001.
2. Tipificar las especies de *Candida* involucradas.
3. Determinar la mortalidad de los pacientes afectados.
4. Evaluar si bajo peso, necesidad de cirugía, uso de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y nutrición parenteral total (NPT) son factores de riesgo de candidemia.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de todos los neonatos egresados de la UCIN y que permanecieron internados en ella más de 3 días; se excluyeron los fallecidos en los tres primeros días o los que tuvieron internaciones más breves por patologías de menor gravedad.

Se definió como caso de candidemia a todo neonato que presentó durante la internación en nuestra unidad uno o más hemocultivos positivos para *Candida spp*, utilizando el método de lisis centrifugación con saponina al 5%. A los efectos del presente estudio se definió como bajo peso a todo recién nacido (RN) con peso de ingreso ≤ 1.500 g; cirugía: haber recibido cualquier tipo de cirugía con anestesia general; asistencia respiratoria mecánica (ARM): haber recibido ARM de cualquier tipo y duración; nutrición parenteral total (NPT): haber recibido NPT durante cualquier período de tiempo; recién nacido pretérmino (RNPT): edad gestacional (EG) < 37 semanas.

La información se obtuvo de nuestra base electrónica de datos. Se registraron el peso de ingreso (PI), edad gestacional (EG), edad al ingreso (EI), enfermedad principal, otros diagnósticos, procedimientos quirúrgicos, duración (en días) de la internación, ARM y NPT. Se analizó la mortalidad global del grupo en estudio y luego, por separado, la de los neonatos con candidemia y sin ella, a fin de calcular el riesgo relativo (RR) para mortalidad. De los registros del sector Micología del Laboratorio de Bacteriología se recogió la información correspondiente. Se analizaron como variables dicotómicas: cirugía, peso al ingreso ≤ 1.500 g, uso de ARM y NPT. Se calcularon los riesgos relativos (RR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%; se determinó el χ^2 por medio de la prueba de Mantel-Haenszel. El peso de ingreso y la EG se estratificaron en tres categorías cada uno y se calculó el OR y el χ^2 por tendencia lineal. Todas las variables se incluyeron en un modelo de regresión logística. Se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$ para las dos colas. Los datos se archivaron y procesaron por medio del EPIINFO 3.2 (CDC, 2004).

RESULTADOS

En el período estudiado egresaron de la UCIN, luego de permanecer internados más de tres días, 872 pacientes. La edad promedio al ingreso fue de $17 \pm 14,5$ días (rango 0-29). El peso de ingreso varió entre 650 y 4.400 gramos, con una media de 3.200 ± 800 g. La edad gestacional media fue de $38 \pm 2,6$ semanas; el 82,2% de los RN fueron de término y el 5,5% ≤ 32 semanas.

De la cohorte de 872 RN estudiados, 180 requirieron al menos una intervención quirúrgica, recibieron ARM 189 neonatos, con una duración promedio de 12 días y NPT, 162 durante 18 días, en promedio. Del grupo de pacientes quirúrgicos, 8 presentaron más de una patología que requirió cirugía o complicaciones que motivaron intervenciones posteriores (Tabla 1).

La media de días de internación fue de 22 (mediana 14, rango: 4-199). La mortalidad fue de 6,5% (57 de 872 pacientes).

En el mismo período, 40 pacientes presentaron candidemia (incidencia 4,6%). El promedio de días de estada previos al diagnóstico de candidemia fue de 34, con un mínimo de 8 y un máximo de 153.

Las especies de *Candida* halladas fueron *albicans* (22), *parapsilosis* (10), *tropicalis* (7) y *guilliermondii* (1).

Los 40 pacientes con candidemia presentaron en promedio edad al ingreso: 8,7 días (mediana 2; rango: 1-55); peso al ingreso: 2.170 ± 979 g; edad gestacional: 35,2 ± 4,8 semanas; recibieron ARM 36 pacientes, por una media de 21 días; NPT, 35 neonatos durante un promedio de 28,6 días; en 31 de los 40 se realizó al menos una cirugía. El promedio de estadía de este grupo fue de 77 días (mediana 70; rango 9-199).

De los 40 neonatos con candidemia, 19 eran pretérmino. La tasa de incidencia de candidemia aumentó significativamente al estratificar según peso al ingreso (≤ 1.500 g: 33,3%; 1.501-2.500 g: 6,9%; > 2.500 g: 2,4% y EG ≤ 32 sem: 29,2%; 33-36 sem: 4,6%; ≥ 37 sem: 2,9%). Los valores de OR por tendencia lineal fueron significativamente mayores en las categorías de menor peso al ingreso y menor EG (Figuras 1 y 2).

Todos los neonatos con candidemia requirieron catéter venoso central con una media de 38 días, esta información no estuvo disponible en relación con el grupo sin candidemia.

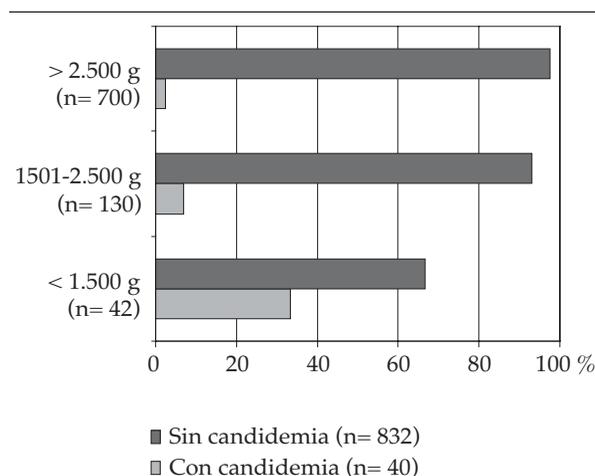
La mortalidad fue significativamente más ele-

vada en los pacientes con candidemia: 27,5% (11 de 40) contra los que no la presentaron 5,5% (46 de 832) (RR: 4,9; IC 95% = 2,8-8,8). Cabe consignar que tres pacientes fallecieron dentro de las 72 horas posteriores al diagnóstico.

Se estudiaron en análisis univariado variables cualitativas en forma dicotómica. El peso al ingreso ≤ 1.500 g, el haber requerido cirugía, el recibir ARM o NPT se asociaron significativamente con candidemia (Tabla 2).

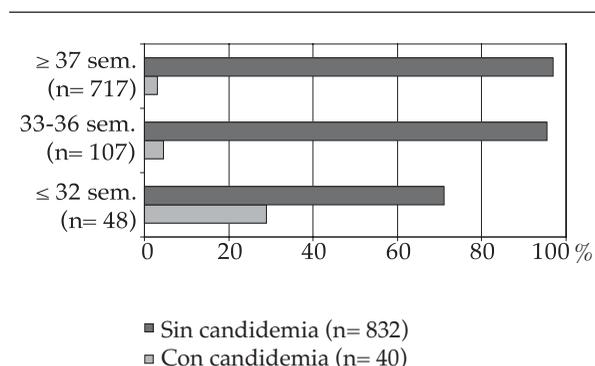
El análisis multivariado mostró que el peso ≤ 1.500 g, la cirugía, el uso de ARM y la NPT fueron factores de riesgo independientes (Tabla 3).

FIGURA 1. Riesgo de candidemia según el peso al ingreso. UCIN 1998-2001



Análisis por tendencia lineal
 χ^2 por tendencia lineal: 68,6 $p < 0,0001$
 OR: PI ≤ 1.500 g contra > 2.500 g = 20
 OR: PI 1.500-2.500 g contra > 2.500 g = 2,9

FIGURA 2. Riesgo de candidemia según edad gestacional. UCIN 1998-2001



Análisis por tendencia lineal
 χ^2 por tendencia lineal: 50,8 $p < 0,0001$
 OR: EG ≤ 32 sem contra ≥ 37 sem = 13,65
 OR: EG 33-36 sem contra ≥ 37 sem = 1,62

TABLA 1. Patologías quirúrgicas en los pacientes estudiados. UCIN 1998-2001

Patología	n
Atresia de intestino	21
Malformación de pared abdominal	21
Malformación anorrectal	20
Enterocolitis necrosante	17
Otras oclusiones intestinales	16
Atresia de esófago	15
Patología neuroquirúrgica	13
Poliartritis	11
Cardiopatías	10
Hernia diafragmática	9
Patología urológica	8
Hipertrofia de píloro	7
Hernia inguinal complicada	6
Otras	16

Total de pacientes sometidos a cirugía n = 180.

Total de intervenciones quirúrgicas n = 190.

DISCUSION

Candida sp es el segundo agente más frecuentemente aislado en hemocultivos de nuestros pacientes internados con sepsis nosocomial. La incidencia de candidemia en el período en estudio supera la referida en UCIN por otros autores.^{3,5,12} Las cifras publicadas varían entre 0,57 y 4%. Es difícil establecer comparaciones en función de la diversidad de instituciones cuyos informes analizamos (por infraestructura y perfil de los pacientes). En un estudio colaborativo de seis UCIN la incidencia osciló entre 0,68% y 2,84%.³ Los autores atribuyeron esta variabilidad a diferencias en las características de los pacientes y los centros.

Hay coincidencia en que, al estratificar por peso, la tasa de incidencia se incrementa a medida que éste disminuye.^{2,3,6,12,13} Las cifras para < 1.500 gramos oscilan entre 2,4 y 4%^{6,13} y para < 1.000 gramos ascienden a 5,5%.³ En nuestra serie encontramos la misma tendencia. Las tasas más elevadas posiblemente se expliquen por el hecho de que nuestros RNPT presentan graves patologías asociadas. Fairchild y col.,⁶ en una serie de 59 casos en dos centros con similar proporción de bajo peso, encontraron mayor incidencia en el que tenía pacientes quirúrgicos.

En neonatos con peso mayor a 2.500 gramos se ha encontrado como factor de riesgo asociado la presencia de malformaciones congénitas, especialmente gastrointestinales y el antecedente de internaciones prolongadas.⁴ El 42,5% de nuestros pacientes con candidemia tuvieron un peso mayor de 2.500 gramos, todos presentaron en común internaciones muy prolongadas y graves patologías de base; 31 de 40 se sometieron a por lo menos una cirugía. Para todas las edades la patología quirúrgica gastrointestinal y las malformaciones congénitas han sido señaladas como factores de riesgo. Las altas concentraciones de hongos en el tracto gastrointestinal, brechas en la barrera de células epiteliales o endoteliales

causadas por hipotensión o cirugía y la presencia de microabscesos pueden contribuir a la aparición de candidemia en un huésped vulnerable.^{3,14}

Tal como fue informado en la literatura, la incidencia de candidemia guarda una relación inversa con la EG.^{1,12,13,15} Al decrecer la EG aumentan las complicaciones médicas que prolongan la internación, más neonatos requieren ARM por síndrome de dificultad respiratoria relacionado con prematuridad y con displasia broncopulmonar; muchos requieren NPT y catéter venoso central, algunos de ellos reciben esteroides; cada uno de estos factores aumentan el riesgo de candidemia.

Si bien en nuestra población estudiada sólo el 17,8% eran prematuros, el 47,7% de los pacientes con candidemia pertenecieron a esta categoría. La incidencia de candidemia guardó relación inversa con la EG en nuestra serie.

Hay factores de riesgo comunes a todas las sepsis tardías, pero las candidemias se asocian con mayor frecuencia a ARM y NPT.^{1,3,4,16-18} De acuerdo con los análisis de Saiman y col.,^{3,7} y Rowen y col.,⁸ la intubación endotraqueal es un factor de riesgo para candidiasis al alterar la depuración mucociliar normal. La presencia de ARM y NPT incrementaron significativamente el riesgo de candidemia en nuestros pacientes, ambos fueron factores de riesgos independientes.

En cuanto a los días de internación previos al diagnóstico de candidemia, encontramos cifras que variaron de 21,5 a 24 días al momento del diagnóstico, para niños de bajo peso.^{3,5,14,19} Nuestros pacientes con candidemia tenían, en promedio, 34 días de internación y 43 días de vida en el momento del diagnóstico. Baley²⁰ describió 10 neonatos pretérmino con candidiasis que presentaron síntomas cuando tenían una edad promedio de 33 días. En niños de peso superior a los 2.500 g, la edad media al momento del diagnóstico fue de 47 días.⁴ Kosoff y col.,⁵ compararon la

TABLA 2. Análisis univariado de factores de riesgo para candidemia. UCIN 1998-2001

Factor de riesgo	RN con candidemia (n= 40)	RN sin candidemia (n= 832)	Riesgo relativo (IC 95%)	X ² (Mantel-Haenszel)	P
Cirugía	31	149	13,2 (6,4-27,3)	82,6	< 0,0001
PI ≤ 1.500 g	14	28	10,6 (6-18,8)	83,2	< 0,0001
ARM	36	153	32,5 (11,7-90,2)	115,1	< 0,0001
NPT	35	127	30,6 (12,2-77)	131,5	< 0,0001

Total de pacientes estudiados: 872.

PI: Peso al ingreso.

ARM: Asistencia respiratoria mecánica.

NPT: Nutrición parenteral total.

IC: Intervalo de confianza.

edad al momento de la detección de pacientes con candidiasis causada por *C. albicans* y *C. parapsilosis* y no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

El análisis multivariado del citado estudio de Saiman y col.,³ concluyó, luego de ajustar por peso al nacer y cirugía abdominal, que fueron factores de riesgo independientes la edad gestacional < 32 semanas, el puntaje de Apgar < 5, el uso de NPT, el catéter venoso central, la intubación y el tiempo de estadía mayor de 7 días. En nuestra serie los factores de riesgo independientes fueron el peso al ingreso \leq 1.500 g, la cirugía, el uso de ARM y NPT.

La proporción de las distintas especies de *Candida* en neonatos coincidió con datos internacionales y locales.^{3,4,12,14,16}

La mortalidad en los RN con candidemia fue de 27,5%, valor que está dentro de los rangos publicados. En investigaciones nacionales^{14,16} varió entre 17 y 40%. Los autores extranjeros refirieron cifras que oscilan entre 10,2% y 59%.^{4,12-14,17,18,21} Tal como señalaron Saiman y col.,³ no hay consenso para determinar el impacto de la candidemia como causa de muerte en ese grupo de pacientes. Por esta razón informamos la mortalidad de los pacientes con candidemia y la comparamos con la de los neonatos sin candidemia. En el informe de Kossoff y col.,⁵ se afirmó que la candidemia contribuye a la muerte cuando ocurre dentro de los tres días del hemocultivo positivo para *Candida* o cuando hay evidencias anatomopatológicas. Otros estudios acotan este plazo a 48 horas.⁴

Nuestro estudio tiene potenciales limitaciones. La metodología fue retrospectiva y no logramos información completa en relación con el tipo y la duración de los accesos venosos de toda la población estudiada. El número de casos limitó la cantidad de variables a analizar: no estudiamos como factor de riesgo el tiempo de estadía ni el tipo y la duración de la antibioticoterapia previa.

La realización del presente estudio contribuyó

a implementar en nuestro servicio las medidas tendientes a un diagnóstico precoz y tratamiento más oportuno.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de candidemia en el grupo de pacientes estudiado fue de 4,6% (40 de 872).
2. La especie aislada con más frecuencia fue *C. albicans*.
3. La mortalidad de los pacientes con candidemia fue de 27,5% (11 de 40).
4. En el análisis multivariado por regresión logística fueron factores de riesgo independientes: peso al ingreso análisis \leq 1.500 g, cirugía, ARM y NPT.

Agradecimientos

Al Prof. Dr. Luis E. Voyer, al Prof. Dr. Fernando Ferrero y al Prof. Dr. Pablo Durán por la lectura crítica y las valiosas observaciones recibidas. A la Dra. Lidia Giudici por su irremplazable colaboración. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129:63-71.
2. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, et al. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98:357-361.
3. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al and The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-324.
4. Rabalais G, Samiec T, Bryant K, Lewis J. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2,500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:348-352.
5. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:504-8.
6. Fairchild K, Tomkoria S, Sharp E, Mena F. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:39-43.
7. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al and The National Epidemiology of Mycoses Study Group. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1119-24.
8. Rowen J, Rench M., Kozinetz C, Adams J, Baker C. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low weight neonates. *J Pediatr* 1994; 124:789-94.
9. Sánchez V, Vázquez JA, Barth-Jones D, Demby L, Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial acquisition of *Candida parapsilosis*: an epidemiologic study. *Am J Med* 1993; 94:577-82.
10. Reef S, Lasker B, Butcher D, Mc Neil M, et al. Nonperinatal nosocomial transmission of *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: Prospective study. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1255-1259.

TABLA 3. Análisis multivariado de factores de riesgo para candidemia. UCIN 1998-2001

Factor de riesgo	Odds ratio	IC 95%	P
Cirugía	4,2	1,6-10,9	< 0,002
PI \leq 1.500 g	33,3	6,6-168,8	< 0,0001
ARM	4,3	1,5-12,3	< 0,005
NPT	10,4	3,3-32,4	< 0,0001

PI: Peso al ingreso.

ARM: Asistencia respiratoria mecánica.

NPT: Nutrición parenteral total.

IC: Intervalo de confianza.

11. Makhoul IR, Kassis I, Smollkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: Further characterization. *Pediatrics* 2001; 107:61-66.
12. López Sastre J, Coto Cotallo G, Fernández Colomer B. Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20:153-64.
13. Benjamín D, Ross K, Mc Kinney R, Benjamin D, Auten R, Fisher R. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000; 106:712-718.
14. Cole G, Halawa A, Anaissie E. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Suppl 2):S73-88.
15. Santos P, Hochenfellner F, Castro G, Cordoba S, Casalis A, Vivot W, Ruboglio E, Rodero L. Neonatal candidiasis: nosocomial transmission of *Candida albicans*. 40th ICAAC. Toronto: Canada. September 17-20, 2000. Poster N° 213.
16. Enfedaque C, Gentile A, Del Valle H, Procopio A, Durante A. Estudio de las candidemias en una unidad de cuidados intensivos neonatales. 4to. Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Buenos Aires, 29-5 al 1-6 de 2002. Poster N° 54.
17. Chapman R. *Candida* infections in the neonate. *Cur Op Ped* 2003; 15:97-102.
18. Leibovitz E, Iuster-Reicher A, Amitai M, Mogilner B. Systemic candidal infections associated with the use of peripheral venous catheters in neonates: a 9-years experience. *Clin Infect Dis* 1992; 14:485-91.
19. Stamos JK, Rowley A. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis* 1995; 20:571-5.
20. Baley J, Kliegman R, Fanaroff A. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73:144-52.
21. Karlowicz M, Hashimoto L, Kelly R, Buescher E. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000; 106:e63.