

## Sépsis a Fungos em Recém-Nascidos < 1500 gr

PAULA SILVESTRE, JOSÉ NONA, TERESA COSTA, A. MARQUES VALIDO

*Serviço de Pediatria da Maternidade Dr. Alfredo da Costa  
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais*

### Resumo

A sépsis a fungos representa actualmente uma situação preocupante para o neonatologista, especialmente nos recém-nascidos (RN) de pré-termo de muito baixo peso admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

O objectivo do trabalho foi avaliar a incidência desta patologia nos recém-nascidos de muito baixo peso na nossa Unidade, determinar os factores de risco mais importantes e frequentes e avaliar a eficácia da terapêutica instituída.

Os autores realizaram uma revisão dos processos clínicos dos recém-nascidos de muito baixo peso, com diagnóstico de sépsis a fungos (total=17), no período de nove anos (1990 a 1998).

O diagnóstico foi efectuado em todos os casos por pelo menos uma hemocultura positiva para fungos.

A incidência global nos recém-nascidos de muito baixo peso foi de  $\pm 1,9\%$ .

Todos os recém-nascidos tinham factores predisponentes como seja: extrema prematuridade (< 28 semanas em 82%), extremo baixo peso ao nascer (<1000gr em 88%), múltiplas técnicas invasivas (88% a 94% catéteres centrais), múltiplos ciclos de antibióticos (88%  $\geq$  três ciclos), alimentação parentérica total, ventilação e internamento prolongados.

A idade máxima na altura do diagnóstico foi de 69 dias (mediana = 25 dias).

O fungo isolado foi em todos os casos: *Candida albicans*.

Todos os doentes foram tratados com Anfotericina B. Apenas houve registo de um caso de toxicidade hepática grave (com a utilização da Anfotericina B convencional).

A mortalidade foi de 17,6%. Um alto índice de suspeição, a rapidez no diagnóstico e o início precoce da terapêutica antifúngica, são condições essenciais para o sucesso terapêutico e prognóstico das infecções fúngicas sistémicas.

**Palavras-Chave:** RN de Muito Baixo Peso, MBP, Candidemia, Sépsis a fungos, Infecção sistémica a fungos, Sépsis a *Candida Albicans*, Infecção fúngica disseminada.

### Summary

#### Fungal Sepsis in Very Low Birth Weight Newborns

Disseminated fungal infections are a major problem in high risk neonates specially in very low birth weight (VLBW) newborns (NB) hospitalized in a neonatal intensive care.

Our aim was the determination of the incidence of this pathology in the VLBW in our Unit, to verify the commonest and significant risk factors and at the same time the analysis of the therapy efficacy.

We have done a retrospective analysis of all NB < 1500 g. with the diagnosis of disseminated fungal infection (total=17 NB) concerning a period of the last nine years (1990 to 1998).

Diagnosis was made in all of them by fungus growth in one or more blood cultures.

The global incidence was 1,9%. All of the NB had multiple risk factors; extremely prematurity ( $\leq 28$  weeks), extremely low birth weight (<1000 g in 88%), use of central arterial and venous catheters, use of broad-spectrum antimicrobial agents repeated courses, prolonged parental nutrition, a long ventilation time and a long length of stay.

In all the NB the fungus which grew in the blood cultures was always the same: *Candida albicans*.

All of them were treated with amphotericin B and we have registered only one case of hepatic toxicity. The mortality was 17,6%.

We must have a high index of diagnosis suspicion and begin the therapy early in order to achieve the best therapeutic results and a better prognosis.

**Key-Words:** Very Low Birth Weight Newborns, Candidemia, Fungal Sepsis, Fungal Systemic Infection, *Candida Albicans* Sepsis, Disseminated Fungal Infection.

### Introdução

A sépsis a fungos é uma patologia grave com elevada morbidade e mortalidade nos recém-nascidos de pré-termo, especialmente nos de muito baixo peso internados numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (1, 2, 3).

*Correspondência:* Paula Silvestre  
Urbanização Quinta Granja, Lote 152 5.º Dto.  
6000 Castelo Branco

Aceite para publicação em 16/03/2000.  
Entregue para publicação em 01/03/2000.

As espécies mais frequentemente isoladas são a *Candida albicans* seguida da *Candida parapsilosis*, sendo que nalguns trabalhos mais recentes <sup>(4,5)</sup> a *Candida parapsilosis* tem sido a espécie predominante, associada a uma mortalidade significativamente menor.

A incidência da sépsis a *Candida albicans* numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, é cerca de 1%, de acordo com dados recentes encontrados na literatura <sup>(5,6)</sup>, registando-se segundo Kossoff e col. <sup>(5)</sup> um aumento do n.º casos por cada 1000 desde o início dos anos 80.

A sua apresentação clínica pode muitas vezes confundir-se com a sépsis bacteriana o que torna extremamente difícil a escolha do tratamento, que deve ser em ambos os casos precoce e efectivo <sup>(1,3,7)</sup>.

Os autores tiveram como objectivo avaliar a incidência da sépsis a fungos nos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), analisar os factores de risco envolvidos e a eficácia da terapêutica instituída.

### Material e Métodos

Foi efectuada a análise retrospectiva dos processos clínicos dos RNMBP admitidos na UCIN, durante um período de nove anos – 1 de Janeiro de 1990 a 31 de Dezembro de 1998 – com o diagnóstico de sépsis a fungos.

Foi critério de inclusão a positividade de pelo menos uma hemocultura para fungos, associada a sinais clínicos de sépsis.

Analisaram-se os seguintes parâmetros: distribuição anual, parto, idade gestacional, peso de nascimento, sexo, factores de risco, índices de gravidade, patologia associada, diagnóstico, terapêutica e mortalidade.

### Resultados

No período de tempo referido (nove anos), foram diagnosticados 17 casos de sépsis a fungos em RNMBP na UCIN da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, o que correspondeu a 1,9% dos internamentos.

A incidência anual média foi de 1,9 casos/ano, verificando-se um maior número de casos (41,2%) no último ano (Fig. 1).

A gravidez não foi vigiada em 4 casos, registando-se como factor de risco na gravidez um caso de infecção urogenital pré-parto e seis casos de rotura prolongada de membranas ( $\geq 24$  horas).

Das 17 recém-nascidos, quatro (23,5%) nasceram noutros hospitais, e 70% dos partos foram distócicos (11 cesarianas e um forceps).

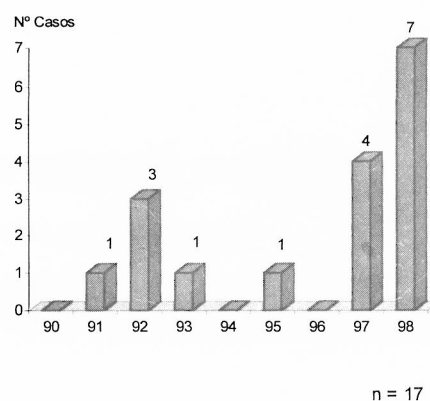


FIG. 1 – Distribuição Anual.

O tempo de gestação foi de 24 a 30 semanas, tendo 82% dos RN idade gestacional inferior a 28 semanas (Fig. 2).

A mediana do peso ao nascer foi de 860 gr., e 88% dos RN apresentaram peso inferior a 1000 gr. (Fig. 3). Verificou-se um predomínio do sexo feminino (Fig. 4).

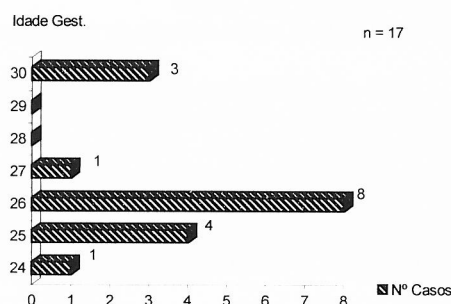


FIG. 2 – Idade Gestacional.

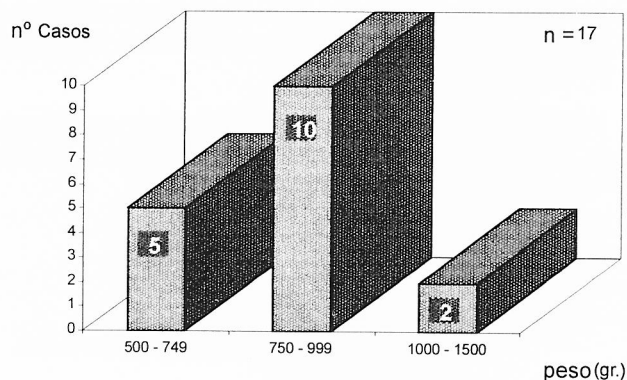


FIG. 3 – Peso de Nascimento.

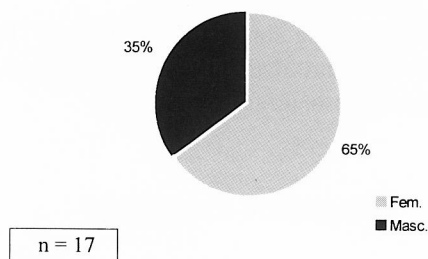


FIG. 4 – Sexo.

Os diagnósticos de admissão na UCIN foram: extrema prematuridade, extremo baixo peso ao nascer e o Síndrome de Dificuldade Respiratória com necessidade de ventilação mecânica.

Encontrámos como factores de risco associados à sépsis a fungos:

#### – Ventilação mecânica prolongada:

Todos os recém-nascidos estiveram ventilados. A mediana do tempo de ventilação foi de 21 dias com um máximo de 41 dias.

#### – Catéteres centrais:

Em dezasseis recém-nascidos (94%) foi efectuado cateterismo da artéria umbilical, cujo tempo máximo de permanência foi de 16 dias (mediana=4 dias). O cateterismo venoso umbilical foi efectuado em 15 recém-nascidos (88%) com duração máxima de 11 dias (mediana=5 dias).

Também em 15 recém-nascidos (88%) houve necessidade de colocar catéter epicutâneo-cavo. O tempo de permanência máxima (por cada um) deste tipo de catéter foi de 30 dias (mediana=9,5 dias).

Três recém-nascidos (18%) tiveram outros catéteres centrais com duração máxima de 17 dias (mediana=16 dias).

#### – Cirurgia gastrointestinal:

Dois recém-nascidos com o diagnóstico de enterocolite necrosante foram submetidos a intervenção cirúrgica abdominal.

#### – Alimentação parentérica total prolongada:

Antes do diagnóstico de sépsis a fungos, todos os recém-nascidos, à excepção de um (94%), receberam alimentação parentérica total por um período máximo de 30 dias (mediana=14 dias).

#### – Múltiplos ciclos de antibióticos:

Todos os recém-nascidos efectuaram pelo menos um ciclo de antibióticos. Contudo 76% dos RN (13 casos) efectuaram 3 ciclos de antibioticoterapia e 12% (2 RN) 4 ciclos.

#### – Outras terapêuticas:

Em 5 recém-nascidos foi prescrito corticoterapia e.v..

#### – Internamento prolongado:

A mediana do tempo de internamento até à data do diagnóstico foi de 25 dias. A duração máxima foi de 69 dias.

Avaliámos os índices de gravidade – CRIB e TISS – dos recém-nascidos a partir de 1995 (total=11). Oito recém-nascidos (72,7%) tiveram um CRIB  $\geq 6$ , e nove (81,1%) tiveram um TISS  $\geq 20$ .

A patologia infecciosa foi a que mais frequentemente se encontrou associada à sépsis a fungos nos doentes estudados. Registou-se um caso de sépsis precoce (antes das 72 horas) em que o agente isolado foi a *Escherichia coli*; e 11 casos de sépsis tardia (após as 72 horas) com culturas de sangue positivas para *Staphylococcus epidermis* (três casos), *Staphylococcus aureus* (um caso) e *Pseudomonas* (um caso). Em seis recém-nascidos as hemoculturas foram negativas.

Depois, e por ordem decrescente, encontrámos as seguintes patologias:

– Persistência de canal arterial (n=12), com necessidade de laqueação cirúrgica num doente.

– Enterocolite necrosante (n=9), com necessidade de intervenção cirúrgica em dois casos.

– Doença das membranas hialinas de grau III e IV em 7 doentes.

– Hipertensão pulmonar grave em 2 RN.

– Insuficiência renal aguda transitória (n=2).

– Trombose da aorta abdominal (n=1).

A idade máxima dos RN na altura do diagnóstico foi de 69 dias (mediana = 25 dias). O diagnóstico foi clínico e laboratorial. Em todos os recém-nascidos houve registo de pelo menos uma hemocultura positiva para *Candida Albicans*. Não se isolou qualquer outro fungo, nem espécie de *Candida*.

As uroculturas foram positivas em nove recém-nascidos (52,9%).

Em nenhum dos oito recém-nascidos em que foi realizada punção lombar, a cultura do líquido cefalorraquidiano foi positiva.

Verificou-se a existência de *Candida albicans* nos catéteres epicutâneo-cavos de quatro recém-nascidos (27%).

A cultura de secreções brônquicas foi positiva em um caso.

O diagnóstico de candidíase mucocutânea foi efectuado em três recém-nascidos (17,6%).

Em nenhum recém-nascido houve evidência de envolvimento multiorgânico, nomeadamente a nível do coração, rim, fígado e olhos. O desquite foi efectuado através respectivamente de ecocardiografia, ecografia renal e abdominal e exame oftalmológico.

Todos os recém-nascidos, à excepção de um que faleceu antes de iniciar a terapêutica, foram medicados com anfotericina B (convencional), anfotericina B lipossômica (ambisome), ou complexo lipídico de anfotericina B (abelcet).

A **anfotericina B convencional** foi usada em seis recém-nascidos (de 1991 a 1995). A dose inicial de 0,25 mg/kg era diariamente aumentada, se tolerada, até ao máximo de 1 mg/kg/dia. A duração do tratamento foi de 14 a 30 dias (mediana=21 dias), com excepção de um recém-nascido que faleceu dois dias após ter iniciado a terapêutica.

Verificaram-se efeitos de toxicidade hepática (subida dos valores das transaminases) em quatro RN, com necessidade de diminuição da dose diária num doente e suspensão da medicação noutro doente. Não se registou toxicidade renal.

A **anfotericina B lipossômica** foi prescrita desde 1997 até Abril de 1998, em seis recém-nascidos. A dose inicial de 1 mg/kg/dia era progressivamente aumentada até 2 mg/kg/dia. A duração do tratamento variou de 22 a 38 dias (mediana=27 dias), com excepção de um recém-nascido que faleceu quando tinha completado apenas cinco dias de terapêutica. Não se verificou a presença de toxicidade renal ou hepática.

De Maio a Dezembro de 1998 os quatro recém-nascidos com o diagnóstico de sépsis a *Candida albicans* foram tratados com o **complexo lipídico de anfotericina B** na dose de 5 mg/kg/dia. A mediana dos dias de tratamento foi de 23,5 dias, com duração mínima de 21 dias e máxima de 27 dias. Em nenhum recém-nascido se verificaram sinais de toxicidade.

A nistatina oral foi prescrita em sete recém-nascidos (41%). A duração do tratamento variou de 10 a 25 dias (mediana=20 dias). Em quatro casos o tratamento foi iniciado simultaneamente com a anfotericina B, em apenas dois casos a nistatina oral foi iniciada antes, e num recém-nascido só foi dada após o início da terapêutica antifúngica.

O controlo da terapêutica foi efectuado através de hemoculturas seriadas. Em 11 dos casos a hemocultura de controlo foi negativa, após o que todos efectuaram pelo menos mais 7 a 14 dias de tratamento. Em três casos não se encontrou registo de hemoculturas de con-

trolo. Dois doentes faleceram antes do controlo laboratorial.

Em nenhum recém-nascido foi efectuada hemocultura de controlo pós terapêutica.

A mortalidade registada foi de 17,6%. Todos os recém-nascidos tinham idade gestacional inferior ou igual a 26 semanas, e peso inferior a 900 gr.

## Discussão e Conclusões:

No nosso estudo, a sépsis a *Candida albicans* nos RNMBP, ocorreu em 1,9% dos recém-nascidos internados na UCIN, sendo este valor ligeiramente superior aos encontrados noutros trabalhos<sup>(5, 6)</sup>. Contudo, estes dizem respeito a todos os recém-nascidos com o diagnóstico de sépsis a *Candida* internados numa UCIN, independentemente do peso e idade gestacional.

De acordo com a literatura, a maioria dos estudos revela um aumento do número de casos ao longo dos anos, o que está de acordo com a nossa casuística, sendo que 41,2% dos casos registaram-se no último ano (1998), tendo havido alguma tendência crescente já no ano anterior (1997). Esta situação será provavelmente compatível numa das suas vertentes com picos de incidência esporádicos, situação verificada noutras Unidades e de etiologia multifactorial. Contudo, é também necessário referir que na nossa Unidade tem vindo a haver um acréscimo de RN de extremo baixo peso, o que sem dúvida aumenta de forma significativa o risco, dados todos os condicionalismos e técnicas inerentes ao RN de extrema imaturidade.

Todos os RN eram de pré-termo de muito baixo peso. A idade gestacional em 82% dos casos foi inferior a 28 semanas (extrema prematuridade), e em 88% dos recém-nascidos o peso foi inferior a 1000 gr. (extremo baixo peso). A extrema prematuridade e o extremo baixo peso ao nascer são segundo a maioria dos autores dois dos factores de risco mais importantes para a probabilidade de sépsis a fungos<sup>(1, 2, 3, 8, 9)</sup>.

Os factores a seguir referidos são também particularmente importantes como factores predisponentes na incidência de sépsis a *Candida*:

– Ventilação mecânica prolongada<sup>(1, 3, 6, 7)</sup> – todos os recém-nascidos foram ventilados e o período máximo de ventilação foi de 41 dias (mediana = 21 dias), resultados semelhantes aos descritos na literatura<sup>(3)</sup>;

– Uso de catéteres centrais<sup>(1, 6, 7, 15)</sup> – 88% a 94% dos recém-nascidos tiveram catéteres centrais, valores ligeiramente superiores aos encontrados por alguns autores<sup>(3)</sup>. Nos casos de candidemia está indicado retirar todos os catéteres intravasculares, e iniciar de imediato terapêutica antifúngica<sup>(15)</sup>;

– Múltiplos ciclos de antibióticos <sup>(1, 3, 6, 7, 10, 15)</sup> – todos os recém-nascidos foram submetidos a pelo menos um ciclo de antibióticos e em 88% dos casos foram prescritos três ou mais ciclos de antibióticos. A patologia mais frequentemente associada ao diagnóstico de sépsis a *Candida* foi a patologia infecciosa (sépsis bacteriana), com isolamento de agente em 6 casos. Smith e Congdon <sup>(3)</sup> descrevem que todos os recém-nascidos estudados foram submetidos a vários cursos de antibióticos de amplo espectro por suspeita de sépsis bacteriana;

– Alimentação parentérica total <sup>(3, 6, 7)</sup> – 94% dos recém-nascidos receberam alimentação parentérica total por um período máximo de 30 dias (mediana = 14 dias), valor inferior ao encontrado no estudo de Smith e Congdon <sup>(3)</sup>;

– Internamento prolongado – a duração do internamento foi no máximo de 69 dias (mediana = 25 dias); ao contrário da maioria dos autores, Sharp e col. <sup>(8)</sup> constataram que a duração do internamento numa UCIN não influencia grandemente a contaminação por fungos;

– a corticoterapia – Mullett e col. <sup>(10)</sup> referem que os corticóides não são um factor de risco para o diagnóstico de sépsis nosocomial nos recém-nascidos com peso  $\leq 1500$  grs.;

– Cirurgia gastrointestinal <sup>(1)</sup> – apenas dois RN foram submetidos a intervenção cirúrgica abdominal por enterocolite necrosante. Segundo Smith e col. <sup>(11)</sup> a presença de enterocolite necrosante é um factor de risco específico de sépsis a fungos.

O diagnóstico de sépsis a *Candida* foi clínico e laboratorial.

Na nossa casuística a idade máxima dos recém-nascidos na altura do diagnóstico foi de 69 dias (mediana = 25 dias), idade semelhante ou até inferior à encontrada em trabalhos efectuados por outros autores <sup>(3, 6, 7)</sup>.

Em todos os RN houve registo de pelo menos uma hemocultura positiva para *Candida albicans*. Não foi isolada qualquer outra espécie de *Candida*, em contraste com outros trabalhos referenciados <sup>(4, 5, 9)</sup>.

Na maioria dos trabalhos revistos, a *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente isolada. Trabalhos recentes apontam, no entanto, para um aumento da prevalência da *Candida parapsilosis* em detrimento da *Candida albicans*, associada a uma diminuição da mortalidade <sup>(4, 5)</sup>. Contudo, Saxen e col. <sup>(9)</sup>, apresentam no seu trabalho uma mortalidade elevada nas infecções a *Candida parapsilosis*.

As uroculturas foram positivas em 52,9% dos recém-nascidos. Smith e Congdon <sup>(3)</sup> defendem que a punção suprapúbica deve ser efectuada em todos os recém-nascidos com suspeita de infecção fúngica. O crescimento de leveduras ou a presença de hifas é fortemente sugestivo de infecção sistémica, pelo que o tratamento antifún-

gico deve ser imediatamente iniciado, enquanto se aguarda os resultados das culturas de urina, sangue e outras.

O diagnóstico de candidíase mucocutânea foi efectuado em apenas três recém-nascidos (17,6%).

É de referir que em nenhum caso houve envolvimento de outros órgãos ou sistemas, nomeadamente não houve registo de casos de meningite.

Em todos os casos o tratamento efectuado foi a anfotericina B. Não houve necessidade de associar qualquer outro antifúngico. De 1991 a 1998 foram usadas: a anfotericina B convencional, a anfotericina B lipossómica e o complexo lipídico de anfotericina B. As doses usadas foram as doses universalmente recomendadas.

A anfotericina B nas suas novas formulações, é a droga de eleição no tratamento da sépsis a *Candida*, dada a sua elevada eficácia e o seu alto nível de segurança <sup>(1, 6, 13, 14)</sup>. Num trabalho publicado por Padovani e col. <sup>(1)</sup> a associação anfotericina B + 5 flucytosina revelou-se eficaz e bem tolerada nas sépsis a *Candida* severas.

O tempo mínimo de tratamento foi de 14 dias.

O controlo da terapêutica foi efectuado através de hemoculturas seriadas. Após hemocultura de controlo negativa todos os recém-nascidos efectuaram pelo menos mais 7 a 14 dias de tratamento, o tempo de tratamento considerado adequado por Donowitz e col. <sup>(15)</sup>, caso não haja envolvimento de outros órgãos. Para Smith e Congdon <sup>(3)</sup> em que o diagnóstico foi estabelecido através de culturas de amostras de urina obtidas por punção suprapúbica, o tratamento estaria completo 7 a 14 dias após três uroculturas consecutivas negativas, recomendado uroculturas periódicas por várias semanas.

A comprovar a elevada segurança do tratamento com a anfotericina B, temos apenas a registar no nosso trabalho um caso toxicidade hepática grave com o uso da anfotericina B convencional.

A nistatina oral foi prescrita em 41% dos casos.

Após revisão da literatura, verificou-se que o uso de nistatina oral ou de miconazol gel oral como medida profiláctica na colonização/doença sistémica por *Candida* varia consoante a opinião dos diferentes autores. Smith e Congdon <sup>(3)</sup> defendem o uso de nistatina oral duas a quatro vezes ao dia, no entanto Sharp e col. <sup>(8)</sup>, verificaram que o seu uso não afectaria significativamente a taxa de colonização por *Candida*.

No trabalho publicado por el-Mohandes e col. <sup>(12)</sup>, a taxa de colonização gastrointestinal por *Candida* foi de 21% para a RNMBP. Para estes autores, a colonização gastrointestinal por *Candida parapsilosis* eleva grandemente o risco de doença invasiva, sendo o início precoce da alimentação entérica uma das medidas profiláticas mais importantes na prevenção da colonização por *Candida parapsilosis*.

Se considerarmos que, a colonização por *Candida* dos RN numa UCIN, pode efectuar-se por transmissão materna (transmissão vertical), e por transmissão nosocomial não perinatal (transmissão horizontal) <sup>(2)</sup>, e que a grande maioria dos autores defende que a principal via de transmissão «cross contamination» <sup>(2, 8, 9, 16)</sup> é através das mãos contaminadas do pessoal técnico ou mesmo através dos próprios pais, então, a prevenção das infecções fúngicas baseia-se fundamentalmente nas medidas de higiene do pessoal de saúde, como seja, a lavagem das mãos, e o manuseamento asséptico de catéteres intravasculares e soluções parentéricas.

A mortalidade verificada nos nossos doentes (17,6%), foi mais baixa que a referida por alguns autores (19% a 26%) <sup>(1, 3, 5, 6)</sup>.

Os três recém-nascidos falecidos tinham idade gestacional inferior a 27 semanas, e um peso inferior a 900 grs.

Os índices de gravidade – CRIB e TISS – foram avaliados desde 1995 num total de 11 recém-nascidos. Verificou-se um CRIB  $\geq 6$  em 72,7% dos recém-nascidos, e um TISS  $\geq 20$  em 81,1% dos recém-nascidos; revelando estes índices um alto risco de morbilidade e/ou mortalidade <sup>(17, 18)</sup>.

A hipótese de sépsis a *Candida* deve ser sempre considerada num recém-nascido que tem clínica de sépsis (por vezes de evolução lenta e insidiosa), principalmente se se tratar de um prematuro de extremo baixo peso com os múltiplos factores de risco predisponentes habituais.

Pensamos pois, que um alto índice de suspeição, a rapidez possível no diagnóstico e o início precoce de terapêutica antifúngica associada à remoção dos catéteres, podem reduzir significativamente a mortalidade e melhorar o prognóstico da sépsis a *Candida* neonatal.

#### Bibliografia

1. Padovani EM, Michielutti F, Dall'Agnola A, Dal Moro A, Khoory BJ. Sepsis da *Candida* nel periodo neonatale. *Pediatr Med Chir* 1997; 19(2): 83-8.
2. Reef SE, Lasker BA, Butcher DS, McNeil MM, Pruitt R, Keyserling H et al. Nonperinatal Nosocomial Transmission of *Candida albicans* in a Neonatal Intensive Care Unit: Prospective Study. *J Clin Microbiol* 1998; 36(5): 1255-9.
3. Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 365-9.
4. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1988; 26(5): 1086-8.
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* 1998; 17(6): 504-8.
6. Jaraba Caballero S, Jaraba Caballero MP, Fernandez Gutierrez F, Muriel Zafra I, Huertas Munoz MD, Aivarez Marcos R, et al. Estudio prospectivo de sepsis por *Candida* en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 1998; 48(6): 639-43.
7. Romero Reyes MC, Fernandez Gutierrez F, Poyato Dominguez JL, Parraga Quiles MJ, Huertas Munoz MD, Guzman Cabanas J, et al. Neonatal systemic candidiasis in the nineties. *An Esp Pediatr* 1996; 44(3): 257-61.
8. Sharp AM, Odds FC, Evans EGV. *Candida* strains from neonates in a special care baby unit. *Arch Dis Child* 1992; 76: 48-52.
9. Saxen H, Virtanen M, Carlson P, Hoppu K, Pohjavuori M, Vaara M, et al. Neonatal *Candida parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 776-81.
10. Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998; 18(2): 112-5.
11. Smith SD, Tadge EP, Miller J, Cheu H, Sukarochana K, Rowe MI. The hidden mortality in surgically treated necrotizing enterocolitis: fungal sepsis. *J Pediatric Surg* 1990; 25: 1030-3.
12. el-Mohandes AE, Johnson-Robbins L, Keiser JF, Simmens SJ, Aure MV. Incidence of *Candida parapsilosis* colonization in an intensive care nurse population and its association with invasive fungal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(6): 520-4.
13. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemmia M, de Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(2): 146-8.
14. al Arishi H, Frayha HH, Kalloughlian A, al Alaiyan S. Liposomal amphotericin B in neonates with invasive candidiasis. *Am J Perinatol* 1997; 14(9): 573-6.
15. Donowitz LG, Hendley JO. Short-Course Amphotericin B for Candidemia in Pediatric Patients. *Pediatrics* 1995; 95(6): 888-91.
16. Huang YC, Lin TY, Peng HL, Wu JH, Chang HY, Leu HS. Outbreak of *Candida albicans* fungaemia in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(2): 137-42.
17. Cockburn F, Cooke RWI, Gamsu HR, Greenough A, Hopkins A, McIntosh N, et al. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342: 193-8.
18. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A Therapy-Based Severity-of-Illness Index. *Pediatrics* 1992; 90: 561-7.