

MANEJO DE LA INFECCIÓN POR CANDIDA EN EL RECIÉN NACIDO

Diana Arias F. MD*, Juan Carlos Jiménez S.MD**

Resumen

A nivel mundial la mortalidad neonatal corresponde al 41% de las que ocurren en menores de cinco años. Dentro de las causas descritas por la OMS la sepsis corresponde a la tercera, después de la prematuridad y la asfixia perinatal. La *Candida sp* es uno de los agentes etiológicos que en el período neonatal genera alta morbilidad y mortalidad, así como secuelas neurológicas a largo plazo en especial en prematuros y de bajo peso. Estos pacientes cuentan con características inmunológicas propias, requerimientos de procedimientos invasivos y mayor sobrevivencia en estancias hospitalarias prolongadas, que se convierten en factores de riesgo que predisponen a desarrollar candidiasis sistémica. Dado el impacto de esta patología es importante contar con un abordaje integral diagnóstico y terapéutico eficaz que disminuya la morbimortalidad, mejorando el pronóstico vital y funcional. En los últimos años se han generado diferentes guías y protocolos médicos en busca de optimizar el manejo de esta infección, por lo que es importante describir cuáles son las mejores recomendaciones actuales para el enfoque, diagnóstico y tratamiento de la candidiasis neonatal.

Palabras clave: RN, recién nacido(s).

MANAGEMENT OF CANDIDA INFECTION

Abstract

Worldwide, neonatal mortality accounts for 41% of deaths occurring in children younger than 5 years. Among the causes described by the WHO, sepsis corresponds to the third most common cause of death, after prematurity and perinatal asphyxia. *Candida sp* is one of the etiologic agents which generate high morbidity and mortality, as well as, long-term neurologic sequelae predominantly in low birth-weight preterm infants. These patients have particular immunological features, require invasive procedures and greater survival in prolonged hospital stays, which become predisposing risk factors for the development of systemic candidiasis. Due to the impact of this condition it is important to count with a comprehensive diagnostic approach which reduces morbidity and mortality improving vital and functional prognosis. Various medical guidelines and protocols seeking candida infection management optimization have been recently developed, thus, it is essential to describe the best current recommendations to address, diagnose and treat neonatal candidiasis.

Key words: NB, newborn(s).

Fecha recibido: abril 4 de 2014 - Fecha aceptado: marzo 15 de 2015

* Médica pediatra, neonatóloga. Jefe del Servicio de Pediatría Hospital de San José. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Residente III de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La *Candida* es la micosis más común en neonatos que abarca desde infecciones leves hasta formas graves, con elevada mortalidad en especial en pretérminos menores de 1.000 g.^{1,2} Ha tomado fuerza por el advenimiento de mejor tecnología en el cuidado de RN de bajo peso. Se estima que afecta a 1% de los RN entre 1.000 y 1.500 g y cerca de 12% a menores de 750 g, lo cual aumenta la mortalidad en las unidades de cuidado neonatal hasta 73% en menores de 1.000 g, así como el deterioro del neurodesarrollo.³ La mayoría de las infecciones de transmisión vertical son generadas por *C. albicans* y las tipo horizontal por *C. parapsilosis*.^{4,5} Los medicamentos usados para el manejo de las infecciones invasoras por hongos en RN se han agrupado en cuatro categorías, con base en las experiencias de los estudios en adultos y la evidencia en neonatos. Aunque se saben los mecanismos de acción y las reacciones adversas, los estudios en este grupo de edad son limitados.^{6,7} Con base en lo anterior se deduce la importancia de establecer guías para el manejo de esta infección, formulando pautas de manejo en la población de mayor riesgo y situaciones puntuales derivadas, así como las estrategias para la prevención en indicaciones de profilaxis.

Definición

La candidemia es definida por un cultivo positivo en un líquido que debe ser estéril. En los neonatos el principal foco es el torrente sanguíneo (cerca del 70% de los casos), otros sitios de aislamiento son el tracto urinario (15% por cateterismo vesical o punción suprapúbica) y el líquido cefalorraquídeo (10%).⁸

Epidemiología

La mayoría de las infecciones son generadas por *C. albicans* y *C. parapsilosis*, aunque también por otras especies de *Candida*, siendo más común la transmisión vertical para *C. albicans* y horizontal para *C. parapsilosis*.^{9,10} La mayor población está constituida por recién nacidos pretérmino en especial con peso inferior a 1.000 g, debido a la inmadurez dada en especial por defectos en la quimiotaxis, fagocitosis y producción de

anticuerpos.^{11,12} Esto ha determinado que la incidencia de la enfermedad sea inversamente proporcional al peso del neonato (**Tabla 1**).¹¹⁻¹³

Es importante aclarar que la aparición de la infección está relacionada con otros factores que determinan el pronóstico y la sobrevida de los pacientes, como el tiempo de estancia en la unidad, comorbilidades, el uso de dispositivos invasivos y de antibióticos de amplio espectro, los cuales alteran la microflora y generan competencia entre gérmenes gram negativos y anaerobios, favoreciendo además la invasión por hongos y otros microorganismos, todo ello influenciado también por los índices de colonización que tengan las diferentes unidades de cuidado neonatal, índice que puede variar según la complejidad de cada institución (**Tabla 2**).^{14,15}

Tabla 1. Incidencia de candidiasis en recién nacidos según peso

Peso en gramos	Incidencia de infección por <i>Candida</i>
Mayores de 1.500	1%
1.001 – 1.499	1%
751 – 1.000	4%
450 – 700	12%

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con candidiasis invasiva

Variable	Factor de riesgo
Edad gestacional	Menor de 28 semanas
Peso al nacer	Menor de 1.000 gramos
Uso de antibióticos	Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación Carbapenémicos
Medicamentos que comprometan el sistema inmunológico	Antiácidos (anti H2 e IBP*) Corticoides posnatales
Condiciones específicas	Enterocolitis Defectos de la pared abdominal Perforación intestinal Candidiasis cutánea o colonización APGAR menor de 5 a los 5 minutos Choque o CID
Dispositivos invasivos	Intubación orotraqueal mayor de siete días Catéter central Dispositivos para alimentación enteral Colonización del CVC

*Inhibidor de la bomba de protones, CVC = catéter venoso central, CID = coagulación intravascular diseminada.

Por lo regular la infección sistémica por *candida* se presenta luego de la segunda semana de estancia; en el 80% de los casos se diagnostica en los primeros 42 días de edad de pretérminos extremos, lo que impacta la mortalidad pues el 40% de pacientes de al menos 750 g morirá, comparado con 20% de pretérminos entre 1.000 y 1.500 g.^{16,17}

Aspectos terapéuticos:

¿Qué medicamentos se usan para la infección fúngica?

Los que se han empleado para el manejo de las infecciones invasoras por hongos en RN se agrupan en cuatro categorías basadas en la experiencia de los estudios en adultos y la evidencia del empleo en neonatos, que si bien conocemos los mecanismos de acción y las reacciones adversas en este grupo de edad, los estudios son limitados¹⁸ (**Tablas 3 y 4**).

Polienos: la anfotericina B se ha usado desde 1958 en adultos, después se extrapolaron su uso a los niños en donde se ha encontrado mayor penetrabilidad en el sistema nervioso central y mejor actividad en fungemias invasoras.¹⁹ Su acción se basa en el bloqueo de la unión del ergosterol en la membrana citoplasmática del hongo, dando como resultado formación de porosidades en esta y actuando como fungicida. Tiene baja absorción por vía oral y la capacidad de unión a las proteínas es cerca del 95% con un amplio volumen de distribución.¹⁹

Deoxicolato: es la forma más conocida, con las características antes mencionadas de la anfotericina. En los niños tiene capacidad de concentración en hígado, bazo y riñones, así como una vida media más larga que en los adultos (15 horas). El principal problema de esta

forma terapéutica es la capacidad de daño renal que se ha visto hasta en 16% de pacientes entre 26 y 41 semanas, acompañado de hipocalcemia en 17%.²⁰

Formas lipídicas: se han desarrollado tres formas de anfotericina en las cuales se han visto menores efectos adversos que en la tradicional, sin embargo el uso en niños aún se restringe. La forma liposomal (L-amB) se aprobó en mayores de un mes, pero hay revisiones en las cuales se ha usado con éxito en el RN de bajo y muy bajo peso al nacer sin mayores efectos adversos que la forma deoxicolato. Están también el complejo lipídico (ABLC) que se aprobó para mayores de 16 meses y la anfotericina de dispersión coloidal (ABCD) aplicable solo en niños mayores y adultos.¹⁹ Aunque se ha establecido la toxicidad por anfotericina B en cuanto a los efectos renales, no se ha demostrado en RN que la forma deoxicolato sea más tóxica que las lipídicas, pero en pacientes mayores no ocurre de la misma manera, razón por lo cual no se aconseja.²¹

Azoles: estos medicamentos interfieren con el metabolismo del ergosterol inhibiendo la lanosterol 14- α -demetilasa, que hace parte de la P450 y de esta manera inhibe la conversión de lanosterol a ergosterol, alterando así la membrana celular del hongo. Los principales representantes de este grupo terapéuticos son fluconazol, voriconazol e itraconazol, los cuales son activos contra varias especies de *Candida* y en menor proporción a *C. Krusei* y *C. Glabrata*.^{22,7} El fluconazol es uno de los más usados en infección y aunque la recomendación en el manejo de la candidiasis invasora es la anfotericina, se plantea como una opción teniendo en cuenta la buena penetrabilidad en los tejidos así como en el sistema nervioso central y en el tracto urinario. Además ha demostrado ser seguro inclusive en RN pretérmino de muy bajo peso, con mínimos efectos a nivel hepatobiliar y gastrointestinal como reacciones adversas más comunes. El voriconazol por su parte tiene un espectro más amplio pero posee mayor acumulación una vez se ha establecido el daño renal, sumado a compromiso retiniano en pretérminos por lo que no se recomienda de rutina en la candidiasis del RN.^{7,23}

Equinocandinas: son un grupo reciente para el tratamiento de infecciones fúngicas con buenos resultados

Tabla 3. Antifúngicos usados en infecciones invasoras por hongos

Polienos	Triazoles	Equinocandinas	Análogo nucleósido
Anfotericina B AmB-d* L-AmB** ABLC*** ABCD****	Fluconazol Voriconazol Itraconazol Pasaconazol	Caspofungina Anidulafungina Micafungina	Flucitosina

*Deoxicolato, ** liposomal, *** complejo lipídico, **** dispersión coloidal.

de seguridad y eficacia en el manejo de candidiasis invasora. Representados en la caspofungina, anidulafungina y micafungina inhiben la 1,3-B-D-glucan sintasa, enzima con acción en la síntesis de pared celular. La primera es una buena opción en los casos de candidiasis refractarias a tratamiento con anfotericina y fluconazol, son pocos los efectos adversos evidenciados en niños mayores, sin embargo por el poco uso en neonatos se ha establecido que se debe monitorear el estado electrolítico y la función hepática debido a el metabolismo de esta, pero no es necesario su ajuste en insuficiencia renal.^{24,25}

Análogos nucleósidos: la flucitosina actúa bloqueando la síntesis de ADN y el ARN como metabolito del 5-Fluoracilo, sin embargo a pesar de tener buena actividad contra *Candida* y alcanzar buena distribución en los tejidos, tiene alto riesgo de resistencia como monoterapia, es por eso que se usa casi siempre como coadyuvante en el manejo con anfotericina. Su utilización es escasa en el RN, por los efectos adversos y las situaciones ya mencionadas.^{21,26}

¿Cuál es el tratamiento empírico en los recién nacidos con sospecha de *Candida*?

Se ha definido la importancia del tratamiento adecuado una vez se sospecha la infección por *Candida* en RN en especial los pretérmino de muy bajo peso al nacer. Una vez 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 en este tipo de pacientes.^{9,27, 28} Son limitantes importantes la 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, en los cuales se presenten al menos seis de los nueve criterios que se mencionan en la (Tabla 5).^{10,8}

RECOMENDACIÓN DEBIL, EVIDENCIA MODERADA-IIB.

Tabla 4. Dosis de los principales antifúngicos usados en recién nacidos

Medicamento	Ruta	Dosis+
Anfotericina B Deoxicolato	IV	1 mg/k/día
Anfotericina B Liposomal	IV	5 mg/k/día
Flucitosina	VO	50-150 mg/k/dosis cada 6 horas
Fluconazol	IV – VO	12 mg/k/día
Caspofungina	IV	25-50 mg/m2/día
Anidulafungina	IV	1.5 mg/k/día

+ Dosis en menores de 30 días.

Tabla 5. Criterios para iniciar terapia antifúngica para prevenir la candidiasis diseminada

Inestabilidad hemodinámica	Estancia en UCIN* con alta incidencia del hongo
Uso prolongado de antibióticos de amplio espectro	Uso de cefalosporinas de tercera generación
Ventilación mecánica	Cultivos negativos persistentes a pesar de signos clínicos de sepsis
Exposición a esteroides	Trombocitopenia persistente
Recién nacidos sin alimentación enteral.	

*UCIN: unidad de cuidado intensivo neonatal.

Los 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, pero 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 (Tablas 2 y 5).^{29,10,18}

¿Cuál debería ser el tratamiento según la especie de *Candida* aislada?

Si se aísla *C. albicans*, *C. parapsilosis* o *C. tropicalis* se pueden utilizar anfotericina B o fluconazol.^{30,31}

RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA- IA.

Ante la presencia de *C. Glabrata*: la anfotericina B es la primera elección.¹⁸

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.

La segunda opción de manejo es fluconazol en especial en los pacientes menos críticos.^{32,9}

RECOMENDACIÓN DÉBIL, CALIDAD BAJA – IIIC.

Si es aislado *C. krusei*, tratar con anfotericina B.³³

RECOMENDACIÓN DÉBIL, CALIDAD BAJA – IIIC.

Para *C. lusitaniae* se trata solo con fluconazol.⁹

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.

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

Candidemia:

- a) Se indica manejo prolongado de tres semanas después del último hemocultivo negativo.^{9,18}
- b) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.*
- c) La anfotericina B puede cambiarse por fluconazol para completar el tratamiento por vías parenteral u oral según el patrón de sensibilidad.³⁴
- d) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB.*
- e) Se deben retirar los catéteres intravasculares existentes en todos los casos de hemocultivos positivos para cualquier especie de *Candida*. 8,9
- f) *RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA- IA.*
- g) Realizar al menos una valoración por oftalmología para descartar endoftalmítis.³⁵

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA – IIA.

Candidiasis neonatal congénita diseminada:

- h) Los recién nacidos pretérmino, en especial los de muy bajo peso o con ruptura prematura de membranas y cuadro clínico sugestivo, deben recibir manejo sistémico con anfotericina B hasta completar 25 mg/k dosis acumulada o fluconazol como segunda elección.³⁶

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA – IIIB

En recién nacidos a término sin evidencia de candidemia se puede utilizar tratamiento tópico.²⁶

Candidiasis urinaria:

- 1) La candiduria debe ser tratada en todos los sintomáticos y en neonatos de bajo peso.³⁷

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA – IIIA.

- 2) El fluconazol es el medicamento de elección en los pacientes con infección de vías urinarias por *Candida*, siempre que haya estabilidad hemodinámica pues tiene una excelente penetrabilidad a la vía urinaria así como al SNC.³⁸
- 3) La anfotericina B es la droga de elección en caso de inestabilidad hemodinámica.²⁰
- 4) El tiempo de tratamiento se recomienda entre 7 y 14 días, siempre que no exista compromiso de otro sistema.²²

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA – IIIA.

- 5) Se deben retirar los catéteres urinarios y no se indica la irrigación de la vejiga en forma regular, aunque puede ser útil en algunos casos de *C. glabrata* resistente a fluconazol.¹⁶
- 6) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- IIIB.*
- 7) Se recomienda punción lumbar y evaluación del fondo de ojo en los casos de cultivos positivos en orina para cualquier especie de *Candida*.¹⁶

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA- IIIB.

- 8) En los casos de bolas fúngicas se considera el manejo quirúrgico como primera opción en RN, así como el manejo con fluconazol en dosis de 12 mg/k/día, hasta que el cultivo sea negativo.³⁹

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.

Meningitis por Candida:

a) Teniendo en cuenta la tendencia de esta enfermedad a las recaídas, el tratamiento debe administrarse por lo menos durante cuatro semanas después de la resolución de todos los signos y síntomas relacionados con la infección. La anfotericina B con flucitosina es la terapia inicial indicada.⁴⁰

b) En caso de existir infección en SNC e inestabilidad hemodinámica, la elección es el uso de anfotericina B deoxicolato en las primeras 48 a 72 horas; una vez se haya establecido la sensibilidad y las condiciones del paciente lo permitan se debe tratar de llevar a manejo con fluconazol.³³

c) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.*

d) Las válvulas de derivación ventrículooperitoneal deben ser retiradas.⁸

Endocarditis por Candida:

a) El manejo indicado es con anfotericina B en dosis máxima durante seis semanas.¹⁰

b) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA ALTA-III A.*

Como se pueden presentar recaídas, se requiere seguimiento cuidadoso por lo menos durante un año. El tratamiento por largo tiempo con fluconazol se ha usado después del manejo inicial. En neonatos con bajo peso el manejo médico sin cirugía ha demostrado ser efectivo.^{6,41}

Endoftalmitis por Candida:

a) Manejo inicial con anfotericina B hasta completar la resolución completa o estabilización de la enfermedad por 6 a 12 semanas.⁹

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.

b) El fluconazol puede utilizarse para completar el manejo cuando es sensible.⁹

c) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.*

d) Todos deben tener por lo menos una valoración por el oftalmólogo.^{9,35}

e) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.*

Osteomielitis y artritis por Candida:

a) Está indicado el desbridamiento quirúrgico al igual que el manejo con anfotericina B por dos a tres semanas, seguido por fluconazol para un total de seis a doce meses.¹⁹

b) *RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.*

c) El uso de terapia intraarticular no está recomendada.

En los casos de los recién nacidos que tengan cultivos positivos a pesar del manejo, se deben realizar estudios de imágenes en busca de lesiones fúngicas en vías urinarias, bazo o hígado.¹⁰

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.

El uso de equinocandinas se restringe a las situaciones en las cuales la toxicidad renal no permite el uso de anfotericina B o fluconazol.^{25,29}

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-III B.

¿Está recomendado el uso de profilaxis para infección por Candida en todos los recién nacidos?

Las unidades de cuidado neonatal que tengan incidencia superior al 5% se benefician de profilaxis en los RN pretérminos por debajo de 1.000 gramos o menores de 28 semanas.⁴²

RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA – IA.

Hay suficiente evidencia para apoyar el uso de fluconazol con el objeto de disminuir la mortalidad debido a infección micótica sistémica. Sin embargo, está por establecerse el impacto a largo tiempo de esta intervención.^{43,34} Se recomienda el uso de fluconazol a 3 mg/kg dos veces en la semana durante seis semanas.^{32,44}

RECOMENDACIÓN FUERTE, EVIDENCIA ALTA – IA.

El uso intravenoso por seis semanas en prematuros menores de 1.000 g en dosis de 3 mg/kg/día y aún más en aquellos sitios con alta incidencia de candidemia, puede disminuir la enfermedad invasiva.⁴⁵ No hay evidencia fuerte que apoye el uso de nistatina para la prevención de enfermedad micótica sistémica en las unidades de cuidado intensivo.^{46,32}

RECOMENDACIÓN DÉBIL, EVIDENCIA MODERADA-IIIIC.

¿Qué estrategias pueden implementarse para disminuir la infección por *Candida* en las unidades de recién nacidos?

No hay evidencia fuerte que apoye el aislamiento para disminuir la infección cruzada por *Candida* en unidades de recién nacidos; se han establecido algunas otras medidas que apoyan el control de la infección.^{47,48}

Manejo de líneas vasculares: se recomienda el uso de sistemas vasculares cerrados con adecuados antisépticos y apósitos transparentes alrededor de la implantación del catéter. Estos deben retirarse ante la sospecha de infección sistémica que requiera iniciar el tratamiento. Se ha demostrado que la evolución es mejor en aquellos a quienes se les retira el catéter en los primeros tres días cuando se identifican cultivos positivos. Se deben realizar cambios periódicos de accesos centrales aunque no se ha establecido cual debe ser el tiempo mínimo para realizarlos.^{49,50}

Uso racional de medicamentos: es indispensable el uso racional de antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos. Se deben restringir los anti H2 y el uso de dexametasona postnatal.¹⁶

Lactancia: se debe estimular la iniciación temprana de la lactancia materna como estrategia para disminuir la aparición de enterocolitis necrosante.³⁹

Referencias

- Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr. Neonatal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19 (3):603-15.
- Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 Suppl 7:38-52.
- Kaufman DA. "Getting to Zero": preventing invasive *Candida* infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012; 88 Suppl 2:S45-9.
- Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics.* 2006; 117(5):1680-7.
- Testoni D, Smith PB, Benjamin DK. The use of antifungal therapy in neonatal intensive care. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):83-98.
- Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 74(4):323-31.
- Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, Iatta R, Caggiano G, Montagna O, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg.* 2010; 51(3):125-30.
- Figueras C, Heredia CD, Garcia JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis]. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(5):337.e1-337.e17.
- Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr.* 2005; 147(2):156-61.
- 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.
- Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(12):1252-7.
- Chapman RL. Prevention and treatment of *Candida* infections in neonates. *Semin Perinatol.* 2007; 31(1):39-46.
- Sardana V, Pandey A, Madan M, Goel SP, Asthana AK. Neonatal candidemia: a changing trend. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012; 55(1):132-3.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010; 126(4):e865-73.
- Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(1):23-6.
- Zaoutis TE. Invasive fungal infections in pediatric patients: challenges to optimal management. *J Pediatr.* 2010; 156(4):A1-S86.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(4):319-24.

19. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20(3):485-506.
20. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006; 117(1):84-92.
21. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, Sousa AP, Sienna RA, Gobara S, et al. Candida colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect.* 2009; 72(1):9-16.
22. Bliss JM, Wong AY, Bhak G, Laforce-Nesbitt SS, Taylor S, Tan S, et al. Candida virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis. *J Pediatr.* 2012; 161(3):441-7.e2.
23. Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6:CD003953.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(5):503-35.
25. Turner K, Manzoni P, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. Fluconazole pharmacokinetics and safety in premature infants. *Curr Med Chem.* 2012; 19(27):4617-20.
26. Wilkerson J, McPherson C, Donze A. Fluconazole to prevent systemic fungal infections in infants: reviewing the evidence. *Neonatal Netw.* 2010; 29(5):323-33.
27. Egunsola O, Adefurin A, Fakis A, Jacqz-Aigrain E, Choonara I, Sammons H. Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(6):1211-21.
28. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110 (2 Pt 1): 285-91.
29. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM, Schell WA, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol.* 2007; 27(2):127-9.
30. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev.* 2011; 87 Suppl 1:S75-6.
31. Brecht M, Clerihew L, McGuire W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(1):F65-9.
32. Hsieh E, Smith PB, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M, Manzoni P, et al. Neonatal fungal infections: when to treat?. *Early Hum Dev.* 2012; 88 Suppl 2:S6-S10.
33. Le J, Tran TT, Bui I, Wang MK, Vo A, Adler-Shohet FC. Time to initiation of antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(6):2550-5.
34. Greenberg RG, Benjamin DK, Gantz MG, Cotten CM, Stoll BJ, Walsh MC, et al. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis. *J Pediatr.* 2012; 161(2):264-9.
35. 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.
36. Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. [Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. Grupo Proyecto Épico]. *Rev Iberoam Micol.* 2013; 30(3 Suppl 1):158-70.
37. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol.* 2010; 37(3):611-28.
38. El Ahmed HH, Cañadas-De la Fuente GA, Fernández-Castillo R, González-Jiménez E, Cantero-Hinojosa J, Lardón-Fernández M. [Generalized cutaneous candidiasis in newborn at term]. *Biomedica.* 2012; 32(2):170-3.
39. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, Das A, Goldberg RN, Adams-Chapman I, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(3):331-9.
40. Jans J, Brüggemann RJ, Christmann V, Verweij PE, Warris A. Favorable outcome of neonatal cerebrospinal fluid shunt-associated *Candida* meningitis with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2391-3.
41. Basu S, Kumar A, Kapoor K, Bagri NK, Chandra A. Neonatal endogenous endophthalmitis: a report of six cases. *Pediatrics.* 2013; 131(4):e1292-7.
42. Hacimustafaoglu M, Celebi S. *Candida* infections in non-neutropenic children after the neonatal period. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(10):923-40.
43. Healy CM. Fungal prophylaxis in the neonatal intensive care unit. *Neoreviews.* 2008;9(12):e562-e70.
44. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics.* 2008; 121(4):703-10.
45. O'Grady MJ, Dempsey EM. Antifungal prophylaxis for the prevention of neonatal candidiasis?. *Acta Paediatr.* 2008; 97(4):430-3.
46. Manzoni P, Stolfi I, Pugni 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.
47. 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.
48. 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.
49. Knowles SJ. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2009; 71(1):95-6.
50. 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.