



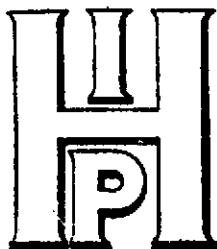
11237  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
SEPSIS POR CANDIDA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS NEONATALES DE UN HOSPITAL PRIVADO  
EN MEXICO.**

035/892  
**TRABAJO DE FIN DE CURSO  
QUE PRESENTA  
DRA. MONICA DEL CARMEN GOMEZ MEDINA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
SEPSIS POR CÁNDIDA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS NEONATALES DE UN HOSPITAL PRIVADO EN  
MÉXICO.**

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
FACULTAD DE MEDICINA  
N. A. M.

*Patricia Saltigeral*  
**DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

*Adriana Valenzuela*  
**DRA. ADRIANA VALENZUELA**  
**DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL**  
**DIRECTOR DE TESIS**

*Alfonso Copto Garcia*  
**DR. ALFONSO COPTO GARCÍA**  
**DIRECTOR MÉDICO**  
**HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

## INDICE

Resumen.....	4
Antecedentes Científicos.....	5
Material y Métodos.....	8
Resultados.....	10
Tablas.....	12
Discusión.....	14
Bibliografía.....	17

## RESUMEN

**Factores de riesgo asociados al desarrollo de sepsis por *Cándida* en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital privado en México.**

**Antecedentes:** *Cándida albicans* constituye uno de los principales patógenos que causan infecciones severas en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos neonatales y aunque su ocurrencia puede ser baja, ocasiona alta morbilidad y mortalidad en los pacientes de mayor riesgo.

**Objetivo:** Identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de sepsis por *Cándida albicans* en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles pareado por edad y tiempo de hospitalización en el Hospital Infantil Privado; se incluyeron todos los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal entre enero de 1999 y diciembre de 2001. Se estimó la razón de momios y los intervalos de confianza; la significancia estadística se determinó con la prueba chi-cuadrada.

**Resultados:** Se registraron 19 casos con sepsis neonatal en los tres años. *Cándida albicans* fue la causa principal de infección (37% de los casos) seguido por *E. coli* (16%) y *S. aureus* (16%). Los factores de riesgo que mostraron significancia estadística, fueron: hiperalimentación ( $p=0.02$ ); más de dos antibióticos ( $p=0.04$ ) y dispositivos invasivos ( $p=0.03$ ). El análisis multivariado mostró que más de dos antibióticos fue un factor independiente para el desarrollo de candidemia.

**Conclusión:** Esta información es de utilidad para organizar programas de vigilancia de antibióticos y de prevención para reducir la ocurrencia de la candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El desarrollo de sepsis, está considerado, como una causa importante de morbi – mortalidad, especialmente en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. (1) La incidencia de la candidemia es de 1 a 4/1000 recién nacidos vivos a término y pretérmino y su mortalidad varía del 15 al 50%.

En 1861 Zencker describió el primer caso bien documentado de candidiasis sistémica. El primer caso de endocarditis causada por *Cándida* fue descrito en 1940 (2). Es un organismo que se encuentra en el suelo, medio ambiente de hospitales, objetos inanimados y alimentos, sin embargo, la contaminación de humano ó animales es posible. Otras especies pueden vivir en medio ambiente no animal como el suelo, raramente *Cándida* es contaminación de laboratorio.

Normalmente el organismo es un comensal del hombre y se puede encontrar en piel lesionada, en tracto gastrointestinal, esputo, genitales femeninos y tracto urinario de pacientes con sonda de Foley. La mayoría de las infecciones por *Cándida* son de origen endógeno, es posible la transmisión de humano a humano (3,4).

Actualmente las especies de *Cándida* son consideradas como la cuarta causa más frecuente de aislamientos en sangre de pacientes hospitalizados en E.U, con datos similares a los que se reportan a nivel mundial. (5). En la población pediátrica, la invasión por *Cándida*, representa 15.8% de todas las infecciones nosocomiales y la segunda causa más común de infección hematógena en las unidades de cuidados intensivos en Estados Unidos de Norteamérica. (6).

La alta incidencia y el costo elevado de la candidiasis invasiva, hace necesario el desarrollo de una intervención profiláctica. La prevención, es por mucho, la estrategia preferida para evitar cualquier enfermedad. Para que la profilaxis sea óptima, se debe encontrar una población de alto riesgo, la cual ha sido un

excelente blanco, por lo que se debe enfatizar en los principales factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis (6).

Para que este comensal se convierta en patógeno, es necesaria la alteración de los mecanismos de defensa, éstos pueden ser: naturales (diabetes mellitus) o iatrogénicos, siendo estos últimos los más importantes. La introducción o el uso de nuevos antibióticos por catéteres intravenosos, suprimen la flora bacteriana normal y favorecen la proliferación de organismos como *Cándida* en el tracto gastrointestinal (7).

Los factores que pueden propiciar la entrada de *Cándida* al sistema vascular incluyen el uso de alimentación parenteral, catéteres de polietileno, sensores para monitorización de presión. El implante de materiales protésicos especialmente válvulas cardiacas se han asociado con aumento en la incidencia de infección por *Cándida* (8). Existen situaciones clínicas que condicionan supresión del sistema inmune que se pueden complicar con el uso de antibióticos, alimentación parenteral, cirugías abdominales múltiples, enfermedades neoplásicas, uso de esteroides y quemaduras severas. El mecanismo patogénico por el cual estas condiciones clínicas aumentan la incidencia de diseminación de candidiasis mucocutánea no se conoce completamente. (9,10)

Se espera que pacientes que fueron sometidos a una cirugía abdominal y que reciben múltiples antibióticos tengan un doble riesgo para la diseminación de microorganismos, la cirugía del tracto gastrointestinal es un factor predisponente bien reconocido para el desarrollo de candidiasis diseminada. Es posible que la pérdida de la integridad de la mucosa gastrointestinal debida a enfermedades o quimioterapia citotóxica, favorezca el paso de *Cándida* del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo. *Cándida* puede producir flebitis séptica, lo que sugiere que en algunos casos, la piel más que el tracto gastrointestinal, es la puerta de entrada más común (11,12)

La frecuencia de infección neonatal por *Cándida*, en particular la diseminada, ha ido en aumento. Antes de los años ochenta, se referían de 1 a 3% de todos los casos, lo que ha aumentado a 10%, siendo la frecuencia más alta en sepsis neonatal tardía, y se relacionan con la mayor supervivencia de los RN de peso muy bajo y esto es un fenómeno mundial. (1). En México, en la década de los ochenta se empezó a reportar *Cándida* como causante de sepsis, aunque con frecuencias bajas, menores de 2%, en 1985 se publicó en nuestro país, un reporte de 15 casos de candidiasis sistémica neonatal. Por lo que, la candidemia es un problema de salud creciente en las últimas dos décadas en las unidades de cuidados intensivos neonatales.



## MATERIAL Y METODOS.

El Hospital Infantil Privado (HIP) es un centro pediátrico privado de alta especialidad en atención médica y de enseñanza e investigación; cuenta con 130 camas para las áreas de hospitalización de las cuales, 30 son para la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Realizamos un estudio de caso y controles que consistió en determinar la epidemiología de la sepsis neonatal por *Cándida albicans*; su incidencia, factores de riesgos y desenlaces durante el periodo de enero de 1999 a diciembre del 2001. Por lo que, se incluyeron todos los recién nacidos hospitalizados en la UCIN con el diagnóstico de sepsis neonatal en el periodo señalado, previamente.

Con el propósito de identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección sistémica por *Cándida albicans*, los enfermos incluidos en el estudio se clasificaron en dos grupos: los casos (enfermos con infección sistémica por *Cándida albicans*) y los controles (aquellos cuya etiología correspondió a otro germen).

### *Definición del paciente caso*

Se consideró caso aquel enfermo con sepsis neonatal por *Cándida albicans*, que tuviera al menos 72 horas de estancia en la UCIN; el diagnóstico se estableció por los síntomas y signos de infección; valores hematológicos anormales como leucopenia menor de  $5000 \text{ cel/mm}^3$ , leucocitosis mayor de  $15,000 \text{ cel/mm}^3$  o relación bandas /neutrófilos mayor de 0.16, trombocitopenia; (13) y por el aislamiento de *Cándida albicans* al menos en un hemocultivo periférico.

Los datos demográficos y los de los factores de riesgo fueron recuperados de los archivos clínicos de los pacientes y de los reportes del laboratorio clínico del hospital (incluyendo los archivos de microbiología).

Los factores de riesgo que se estudiaron fueron los siguientes: desnutrición, uso de esteroides, catéter venoso central (CVC), más de dos antibióticos (ABs), nutrición parenteral (NPT), ventilación mecánica asistida (VMA) y dispositivos invasivos así como, los días de exposición de CVC, NPT y ABs. Desafortunadamente, la información sobre los días de exposición para VMA fue incompleta por lo que este factor no se incluyó en el estudio.

Cabe aclarar que, todos los dispositivos invasivos como sonda nasogástrica, sonda urinaria y drenaje quirúrgico se incluyeron en una sola variable en el análisis estadístico debido a la baja frecuencia de cada uno de ellos.

Los datos se analizaron mediante el Programa de Estadística para las Ciencias Sociales (The Statistical Package for the Social Sciences [SPSS]; versión 11.0; CA, USA). Las variables categóricas se expresaron en números (valores crudos) y porcentajes. Las numéricas en mediana y valores mínimos y máximos (Min-Máx). La significancia estadística se estableció cuando el valor de p fue menor a 0.05.

Los datos numéricos que no tuvieron distribución normal se analizaron por la prueba de U Mann Whitney y las variables categóricas mediante la prueba chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. La magnitud de la asociación entre las variables estudiadas y la infección sistémica por *Cándida albicans* se calculó mediante la razón de momios (RM) y los intervalos de confianza de 95% (IC<sub>95</sub>). Para estimar el efecto de las variables en el desarrollo de sepsis por *Cándida albicans* se utilizó un modelo de regresión logística.

## RESULTADOS

Durante el periodo de enero de 1999 a diciembre del 2001, un total de 395 niños egresaron de la unidad de cuidados intensivos del HIP. El diagnóstico de sepsis neonatal se hizo en 19 pacientes y uno con meningitis concomitante; la prevalencia de sepsis fue 3.4 casos/100 egresos hospitalarios.

De los 19 casos registrados, 7 (37%) tuvieron hemocultivos positivos para *Cándida albicans*; 3 (16%) para *E. coli*; 3 (16%) para *S. aureus*; 2 (10%) para *S. epidermidis*; 1 (5%) para *N. meningitidis* y 3 (16%) sin aislamiento.

*Cándida albicans* fue la principal causa de sepsis neonatal; es decir, hubo entre 0.5 y 1.9 casos de candidemia por cada 100 egresos hospitalarios durante el periodo del estudio.

### *Características de los pacientes casos*

De los siete casos, 4 pacientes (57%) fueron del sexo femenino y 3 (43%) del masculino. La mediana para la edad fue 12.5 semanas de vida (LIC: 3-28.7), y para el peso fue 2,500 gramos (LIC: 1,900-3,020). En un sólo caso, el peso fue menor a 1,500 gramos. La mediana para la edad gestacional fue 36 semanas (LIC: 35-40). En este grupo, no se registro ninguna defunción.

### *Características de los pacientes no casos*

De los doce casos, 4 pacientes (31%) fueron del sexo femenino y 9 (69%) del masculino. La mediana para la edad fue 5 semanas de vida (LIC: 2-28), y para el peso fue 2,500 gramos (LIC: 61,800-2,980). En un sólo caso, el peso fue menor a 1,500 gramos. La mediana de la edad gestacional fue 40 semanas (LIC: 35.5-40). En este grupo, un paciente falleció de sepsis neonatal por *E. coli*.

### *Análisis de factores de riesgo*

Los niños con sepsis por *Cándida albicans* tuvieron una estancia hospitalaria promedio mayor que la de los del grupo control (31 días vs. 10 días, respectivamente) y con significancia estadística ( $p < 0.05$ ).

En la tabla 1, se muestra las variables que fueron estudiadas para el desarrollo de candidemia. De estas, las que se relacionaron con sepsis neonatal en el análisis univariado fueron NPT, los dispositivos invasivos y el uso de más de dos ABs ( $p < 0.05$ ).

Los antibióticos más utilizados en los casos de sepsis neonatal fueron los siguientes: ampicilina 80 %, amikacina 80 %, cefotaxime 80%, vancomicina 80%, fluconazol 70%, netilmicina 50%.

Los tiempos de exposición de las variables mostraron diferencias importantes entre los pacientes del grupo de casos y los del grupo control. En el grupo de casos se observó que la mediana fue mayor que en el grupo control, casi el doble para la NPT (10.5 días vs. 6.5 días), CVC (19 vs. 8) y uso de ABs (10 vs. 6.5, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencias significativas (tabla 2).

En el análisis de regresión, se incluyó en el modelo las variables asociadas con significancia estadística en el desarrollo de candidemia. Se identificó que el uso de más de dos antibióticos en el tratamiento empírico de infecciones sistémicas es una variable predictora independiente en el desarrollo de candidemia en los recién nacidos (OR: 18;  $p = 0.023$ ).

**Tabla 1. Factores de riesgo asociados con Candidemia**

Factor	Casos (n=7)		Controles (n=12)		RM	IC <sub>95%</sub>	p <sup>a</sup>
	N	%	N	%			
Desnutrición	2	29	4	33	0.8	0.1-6.1	NS
Esteroides	2	29	2	17	2.0	0.2-18.7	NS
Más de 2 antibióticos	6	86	3	25	18.0	1.5-216.6	0.02
Catéter venoso central	7	100	6	50	15	0.7-320.6	NS
Hiperalimentación	6	86	4	33	12.0	1.05-136.8	0.04
Apoyo ventilatorio	3	43	4	33	1.5	0.2-10.2	NS
Dispositivos invasivos	5	71	2	17	12.5	1.3-116.7	0.03

<sup>a</sup> p < 0.05. Calculada por la prueba exacta de Fisher.

RM: Razón de momios.

NS: No significancia estadística.

**Tabla 2. Número de días de exposición a factores potenciales para candidemia**

Factores	Casos (n=7) Med (Min-Máx)	Controles (n=19) Med (Min-Máx)	P <sup>a</sup>
Hiperalimentación (días)	11 (3-39)	7 (5-15)	NS
Exposición a catéter venoso central (días)	19 (9-53)	8 (1-43)	NS
Uso de antibióticos ( días)	10 (5-31)	7 (1-16)	NS

<sup>a</sup>Calculada por la prueba de U-Mann-Whitney

## DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de casos y controles con el propósito de conocer la frecuencia de candidemia en los pacientes de mayor riesgo de infección de la población pediátrica como son los recién nacidos e identificar los factores asociados más importantes.

En el estudio, *Cándida albicans* fue la responsable de una tercera parte de los casos de sepsis neonatal por lo que, se consideró la principal causa de infección hematógena en este grupo de pacientes. A pesar de que la ocurrencia de *Cándida albicans* fue muy similar con el reporte de Ostrosky (6), ocupó la segunda causa de las infecciones neonatales (5, 6). Tal diferencia podría estar relacionada por los factores del paciente o por la exposición continua de determinados factores durante la estancia hospitalaria del paciente.

Entre los factores que se estudiaron se identificó en el análisis univariado que la hiperalimentación se asoció significativamente con el desarrollo de candidemia en los niños de la unidad de cuidados intensivos neonatales. Reportes anteriores atribuyen esta asociación con el contenido de lípidos y la concentración de la solución glucosada (20%) ya que, proporcionan el medio adecuado para el crecimiento del hongo (1) (14). Otros posibles componentes de la NTP como aminoácidos y concentraciones relativas de cationes divalentes (Zinc) pueden influir en la colonización del hongo (15).

Los dispositivos invasivos tuvieron asociación con la candidemia en el análisis univariado ( $p < 0.05$ ). Desafortunadamente, no podemos precisar la contribución de cada uno de ellos, debido al tamaño de la muestra. Sin embargo, sabemos que tanto los procedimientos de diagnósticos como los terapéuticos constituyen factores de riesgo importantes para el desarrollo de candidemia en pacientes de riesgo como se describe en otros reportes (1,6). Vale la pena, entonces, considerar el riesgo cuando se instala un dispositivo invasivo en los recién

nacidos hospitalizados en la UCIN de este hospital. Se requiere de nuevas investigaciones.

Otro factor de riesgo que mostró ser significativo para el desarrollo de candidemia en los 19 pacientes del estudio fue el uso de antibióticos por vía intravenosa. En el grupo de casos (6/7 pacientes) se utilizó más de dos antibióticos en mayor frecuencia que el grupo control (3/12 pacientes) y en el análisis multivariado, fue el único factor que mostró independencia y asociación con la candidemia. Similar a otro estudio, el uso de múltiples antibióticos fue el factor de riesgo más fuerte. (16). En otro estudio reciente que se realizó en seis unidades de cuidados intensivos, el análisis multivariado reveló riesgo de infección sistémica por *Cándida* spp. Con el uso de más de dos antibióticos (RM: 3.8) en recién nacidos cuando se ajustó el modelo con el peso al nacimiento (menor de 1,000 gramos) y la cirugía abdominal. (17).

El tratamiento con múltiples antibióticos, selecciona el crecimiento de *Cándida* sp en el tracto gastrointestinal y peritoneo, que puede ocasionar diseminación hematógena; uno de los principales antibióticos que predispone a esto es el uso de vancomicina. (18). En estudios sobre *Cándida* spp, varios casos de candidemia se confirmaron cuando los pacientes estaban bajo tratamiento con vancomicina (19).

En estudios previos, el uso de antibióticos en mayor número, tiempos prolongados, de amplio espectro causa susceptibilidad elevada para el desarrollo de sepsis por *Cándida* spp.(20) Esto se atribuye a que condicionan y seleccionan la flora endógena del neonato, ocasionando proliferación de especies micóticas, además, ejercen un efecto estimulante directo, una remoción o competencia de nutrientes y la remoción de sustancias antimicóticas. Además, predisponen a una enfermedad fúngica por la erradicación de bacterias intestinales que compiten por los nutrientes (15).



Existen varias limitaciones en el estudio. El número de casos por candidemia fue bajo; encontramos pocos casos con el antecedente de prematuridad, peso menor de 1,000 gramos al nacimiento o infecciones en otros sitios para demostrar su posible asociación con el desarrollo de candidemia. Otros factores como bloqueadores de H2 y colonización del tracto gastrointestinal por hongos, no fueron estudiados. No obstante, el estudio es de interés y de importancia porque examinamos los posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo de sepsis neonatal por *Cándida albicans*, en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital privado donde los criterios y las políticas de prescripción de antibióticos son diferentes a otras instituciones. Es importante señalar que el riesgo de sepsis neonatal fue alto con el uso de más de dos antibióticos (RM:18) en esta institución.

Por otra parte, no se encontró asociación entre el estado nutricional del paciente, y la presencia de los catéteres vasculares como se publicó en otros reportes (1). En los tiempos de exposición de NTP y CVC tampoco se encontró relación con el desarrollo de la sepsis neonatal a pesar de que los pacientes del grupo de casos mostraron tiempos mayores de exposición que los del grupo control. Esto podría relacionarse por el tamaño de la muestra.

En conclusión, los datos del estudio sugieren la necesidad de implementar acciones correctivas para mejorar la prescripción de los antibióticos y de esta forma prevenir la aparición de nuevos casos de sepsis neonatal por *Cándida albicans* y aunque la incidencia es baja es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos neonatales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Murguía T, Mancilla R. Programa de actualización continua en neonatología. 1ra. Ed. México D.F. Intersistemas S.A. de C.V; 2003.
2. Joachim H, Polayes S. Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia). JAMA. 1940; 115: 205-208.
3. Yagupsky P, Nolte FS, Menegus MA. Enhanced detection of candida in blood cultures with the BACTEC 460 system by use of aerobic-hypertonic (8b) medium. Epidemiol Infect. 1990; 105: 553-8.
4. Sánchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D. Epidemiology of the nosocomial acquisition of *Candida lusitanae*. J. Clin. Microbiology. 1992;30:3005-8.
5. Bellig L. Neonatal sepsis. Available at: eMedicine. Last updated: March 25, 2003.
6. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. Curr Op in Infect Dis. 2003; 16: 533-537.
7. González A, Fajardo A. Sepsis relacionada con el uso de catéter intravenoso: un abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev Med IMSS. 1996; 34(6): 477-80.
8. Butler K, Baker C. *Cándida*: un microorganismo patógeno de importancia cada vez mayor en las casas cuna.
9. Gupta N, Mittal N, Sood P, Kumar S, Kaur R, Mathur MD. Candidemia in neonatal intensive care unit. Indian J Pathol Microbiol. 2001; 44(1): 45-8.
10. Stone HH, Kolb LD, Lurne CA. Candidiasis: Pathogenesis and principles of treatment. Ann Surg. 1974; 697-711.
11. Edwards JE, Filler SG. Current strategies for treating invasive candidiasis. Emphasis on infections in no neutropenic patients. Clin Infect Dis. 1992;14:S106-113.

12. Hauser CJ, Boso P, Davenport M. Surgical management of fungal peripheral thrombophlebitis. *Surgery* 1989;105:510-4.
13. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease I: reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95: 89-98.
14. Tapia J, Espinosa P, Moranchel M, Moreno L, Murguía R, García C, et al. Sepsis relacionada con catéteres de nutrición parenteral total. *Rev Med IMSS*. 1999; 37(3): 177-80.
15. Hostetter M. Fungal infections in the neonatal intensive care unit. *Sem in Pediatr Infect Dis*. 2001; 12: 296-300.
16. Wey S, Motomi M, Pfaller M, Woolson R, Wenzel R. Risk factors for hospital-acquired candidemia. *Arch Intern Med*. 1989;149: 2349-53.
17. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin T, Dawson J. et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):319-24.
18. Wenzel R. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:1531-4.
19. McDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:642-5.
20. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Stanford T. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:190-6.