

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida* sp. en niñosJesús Reséndiz-Sánchez¹, José Juan Morales-Aguirre²

¹Laboratorio de Micología, ²Departamento de Infectología,
Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones causadas por levaduras, siendo creciente el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*, en donde los principales factores asociados a mortalidad son: edad, procedimientos invasivos y uso previo de antibióticos.

Material y métodos. Se trata de un estudio retrospectivo de serie de casos, que incluyó niños mayores de un mes hasta 18 años de edad, con diagnóstico de infección sistémica por hongos, con aislamiento de *Candida albicans* de sitios estériles, durante el período de mayo 1999 a diciembre de 2004. Se revisaron los registros microbiológicos de aislamientos en sitios estériles (hemocultivo, urocultivo, LCR, biopsia de tejidos, etc.) para microorganismos del tipo de levaduras. La información se obtuvo de los registros del Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Una vez obtenidos dichos datos, se procedió a revisar los expedientes de cada paciente, analizando factores asociados al momento de identificar la infección y el antecedente de estos factores en los 30 días previos al evento. El objetivo fue analizar los factores asociados a muerte.

Resultados. Se observó incremento en las tasas de infección por 1 000 egresos de 1999 a 2004. Se encontraron 45 eventos infecciosos causados por *Candida* sp., con una mortalidad de 35.5%. No se identificó la especie en 18 pacientes, siendo *C. albicans* en 16 eventos, y otras *Candidas* no *albicans* en 24%. El diagnóstico de base fue: neoplasias en 12 pacientes, malformaciones del tubo digestivo y sepsis en 6, cardiopatías congénitas e insuficiencia renal en 3, enfermedades hepáticas en 4, y otras en 10 pacientes. Siendo de tipo nosocomial en 88.8%. El grupo de edad con mayor mortalidad fue en neonatos. Los

medigraphic.com

Solicitud de sobretiros: José Juan Morales Aguirre, Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 07-03-2007.

Fecha de aprobación: 05-06-2007.

principales factores asociados a ésta fueron el antecedente de plaquetopenia y neutropenia, así como el estar intubados al momento de la infección.

Conclusiones. Las infecciones por *Candida* sp. continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La intubación, el antecedente de neutropenia y plaquetopenia, además del uso de antibióticos son factores asociados a mayor mortalidad. Existe un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*.

Palabras clave. *Candida albicans*; mortalidad; factores asociados.

Introducción

Durante los últimos años se ha reportado un incremento dramático en la incidencia de infecciones nosocomiales causadas por levaduras y hongos filamentosos, una proporción substancial de pacientes han sido colonizados por *Candida* sp. durante su estancia intrahospitalaria, pero sólo unos cuantos desarrollan, subsecuentemente, infecciones graves.¹ Las infecciones ocasionadas por levaduras del género *Candida*, especialmente *C. albicans*, predominan en la mayoría de los reportes (60–80%).²⁻⁷ Existe un incremento de casos ocasionados por especies diferentes a *C. albicans* que en conjunto se denominan no *albicans*; tales como: *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, entre otras.^{1,4-7}

Se estima que de 10 a 20% de todas las infecciones nosocomiales en unidades de terapia intensiva son causadas por especies de *Candida*.^{8,9} La mitad de las infecciones fúngicas ocurren en terapias intensivas, siendo el sitio más frecuente de aislamiento en la sangre con 40.2%, seguido por el de orina e infecciones de mucosas.¹⁰

En hospitales de tercer nivel se ha observado que la especie más frecuente aislada en fungemias en niños es *C. albicans* (25% en neonatos), seguida de *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*.¹¹

En niños en general se aísla más frecuentemente *C. albicans* (58%) seguida de *C. parapsilosis* (27%),¹² con una relación estadísticamente significativa con colocación de catéter venoso central (CVC)

en la vena femoral, el uso de catéteres tunelizados, prolongación de hiperalimentación así como candiduria.

Existen más de 150 especies de *Candida*, pero sólo nueve son consideradas como patógenos para el ser humano. Éstas son: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Candida keyfir*, *Candida lusitaniae*, *Candida glabrata* y *Candida dubliniensis*; esta última descrita recientemente, antes incluida dentro de *C. albicans*.¹³

La incidencia de candidemia se ha incrementado, principalmente en las unidades de cuidados intensivos más que en otras áreas hospitalarias. Para que este microorganismo comensal se convierta en un patógeno, es necesario la interrupción de mecanismos de defensa normales;¹⁴ existiendo ciertas condiciones como: leucemia, leucopenia, quemaduras, enfermedad gastrointestinal, y prematuridad. Los principales factores predisponentes son el uso previo de antibióticos de amplio espectro por tiempos prolongados, uso de catéteres permanentes, hemodiálisis, y aislamiento de *Candida* en otros sitios fuera de hemocultivos.^{15,16} Los principales procedimientos que se han asociado a un mayor riesgo son: nutrición parenteral total (43.3%), cánulas endotraqueales (29.9%), CVC (25.8%), cirugía previa (14.4%) y uso de antibióticos de amplio espectro (90%).¹⁰

Se ha registrado una tasa de ataque de 47 por cada 10 000 habitantes, con incidencia de 4.3/100 000 y mortalidad global de 20 a 57%;^{17,18} esto

a pesar del tratamiento antifúngico. La mortalidad en neonatos es de 29 a 38%,^{9,19} con factores asociados a mortalidad como: desnutrición (razón de momios [RM]: 4.3), cirugía previa (RM: 3.8) y el promedio de días transcurridos entre el primer hemocultivo positivo y el inicio de tratamiento.⁹ Se ha observado mortalidad más baja en adultos que en niños (21 vs 72%).¹⁸ De particular interés son los pacientes inmunosuprimidos, ya que éstos tienen un mayor riesgo para candidemia,¹⁰ como son los pacientes con leucemia linfocítica, y los que están bajo tratamiento antibiótico, especialmente con vancomicina e imipenem.² La colonización de heces parece ser otro factor predisponente.⁹ Objetivos: analizar los factores asociados a muerte en pacientes con enfermedad invasiva por *Candida*.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo de serie de casos, realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que incluyó niños mayores de un mes hasta 18 años de edad, con diagnóstico de infección sistémica por hongos, con aislamiento del mismo en sitios estériles (sangre, orina, líquidos cefalorraquídeo, sinovial y pleural) durante el período de mayo 1999 a diciembre de 2004, con el fin de analizar los factores asociados a muerte.

Se revisaron los registros microbiológicos de aislamientos en sitios estériles (hemocultivo, urocultivo, líquido cefalorraquídeo, biopsia de tejidos, etc.) para *Candida*. La información se obtuvo de los registros del Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Una vez obtenidos dichos datos, se procedió a revisar los expedientes de cada paciente con los siguientes registros: edad, prematuridad, diagnóstico de base, peso, talla, antecedentes de uso de antibióticos, ingreso a cuidados intensivos, colocación de catéteres venosos, intubación orotraqueal, uso de nutrición parenteral, cirugía abdominal previa, hemodiálisis, sangrado de tubo digestivo, quimioterapia previa, bacteriemia con-

comitante, y biometría hemática; éstos se analizaron al momento de presentar la infección y 30 días previos al evento.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se analizaron mediante χ^2 , se fijó un α de 0.05. Las variables continuas se analizaron mediante la prueba de t de Student, y la RM, empleando el programa *epi info* versión 3.4.

Resultados

En el cuadro 1 se muestran las tasas de eventos infecciosos ocurridos durante el 1 de mayo de 1999 al 31 de diciembre de 2004. En el cual se observa un incremento paulatino en dicho período.

Se obtuvieron 134 cultivos positivos para hongos, de los cuales se analizaron 45 casos causados por *Candida* sp., de éstos se observaron 16 defunciones, que representa una mortalidad de 35.5%. No se identificó la especie en 18 pacientes, de éstos fallecieron cinco (27%); *C. albicans* se observó en 16 pacientes con cuatro (25%) defunciones; *C. glabrata* se observó en dos pacientes con una defunción; *C. tropicalis* en cinco pacientes con

Cuadro 1. Tasas de infección por *Candida* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Año	Total casos	Tasa 1	Tasa 2	Casos por <i>Candida</i>
1999+	7	0.10	0.12	2
2000	14	0.18	0.22	8
2001	19	0.24	0.31	9
2002	31	0.44	0.54	12
2003	27	0.38	0.53	12
2004	36	0.47	0.65	2

Tasa 1: tasa por 100 egresos
Tasa 2: tasa por 1 000 días estancia
+de mayo 1999 a diciembre 2004

cuatro defunciones (80%); *C. krusei* y *C. lusitaniae* en un paciente cada una y ambos fallecieron; *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* en un paciente cada una sin defunciones. El grupo de eventos en donde se aisló *Candida* sp., sin poderse identificar la especie, fueron no *albicans*. Así que la mortalidad global en el grupo de pacientes infectados por no *C. albicans* fue de 27%. Por grupos de edad se observaron 12 neonatos, de los cuales 50% falleció; en niños de un mes a menos dos, se observaron 11 pacientes y fallecieron tres (27%); en más dos se observaron 22 y fallecieron siete (31%). En el grupo de neonatos, seis eran prematuros y de éstos fallecieron tres. Del total de pacientes, en 23 se identificó el microorganismo en sangre (51.1%), 13 en orina (28.8%), siete en pulmón o abdomen (15.5%), y uno en articulación y senos paranasales, respectivamente.

El diagnóstico de base fue: neoplasias en 12 pacientes con seis defunciones; malformaciones del tubo digestivo y sepsis en seis pacientes cada uno con tres defunciones cada grupo; cardiopatías congénitas e insuficiencia renal en tres pacientes, cada uno sin defunciones; enfermedades hepáticas en cuatro pacientes con una defunción; otras en 10 pacientes con tres defunciones; en este último grupo, los pacientes que fallecieron tenían diagnóstico de desnutrición, diarrea y meningitis.

De los 45 pacientes, 40 fueron de adquisición nosocomial (88.8%) y el resto fueron comunitarias. La mortalidad en el grupo de pacientes con infección nosocomial fue de 32% y en las adquiridas en comunidad fueron de 60%.

El peso para edad estaba por debajo del percentil 5, en el grupo que falleció en cuatro pacientes, que corresponde a 25% y en seis pacientes del grupo que no falleció (20.6%).

La mortalidad observada en los pacientes que presentaban las siguientes características al momento de la infección fue: en menores de dos años (3/11) de 27%; en mayores de dos años (7/22) de 32%; con CVC (12/33) de 36.3%; hospitalización en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

(UTIP) (15/31) de 48.3%; con enfermedad oncológica (6/13) de 46.1%; con sepsis (15/34) de 44.1%; en los que se había practicado una cirugía abdominal (8/22) de 36.3%; en los que estaban intubados (6/15) de 40%; en los que presentaban hemoglobina <10 g/dL (9/21) de 42.8%; neutrófilos <1 000/mL (5/12) de 41.6%; neutropenia menor de 200/mL (5/11) de 45%; plaquetas menores de 150 000/mL (13/34) de 38.2%; en los que estaban recibiendo cefalosporinas de tercera generación (12/35) de 34.2%; cefalosporinas de cuarta generación (7/13) de 53.8%; aminoglucósidos (7/19) de 36.8%; carbapenem (12/23) de 52.1%. El antecedente en los 30 días previos de tener colocado un CVC (11/26) de 42.3%; estancia en la UTIP (5/20) de 25%.

En el cuadro 2 se muestran la edad, somatometría y hallazgos de la biometría entre los pacientes que fallecieron y los que no fallecieron.

En el cuadro 3 se muestran los factores asociados entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron.

Discusión

Con el advenimiento de mejores tratamientos y una mayor supervivencia en los pacientes críticamente enfermos, las infecciones por gérmenes oportunistas son cada vez más frecuentes. Almirante y col.¹⁸ reportan una tasa de infección de 0.53 eventos por 1 000 días estancia, en este estudio se observó una tasa creciente de infección de 0.10 eventos por 100 egresos en 1999 a 0.47 en 2004 y una tasa por 1 000 días estancia de 0.12 y 0.65 respectivamente.

Si bien se ha reportado por diversos autores un aumento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*^{8,20} hasta de 70%, principalmente en terapias intensivas pediátricas,⁸ siendo las especies *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* las más frecuentemente reportadas, otros autores han informado un mayor porcentaje de aislamientos por *C. albicans*.¹⁸ Roilides y

col.¹⁹ y Shetty y col.,²¹ reportan entre 51 y 65.6% de casos por *Candida albicans*; si bien en este estudio no se pudieron identificar a qué especie pertenecía en 18 pacientes (40%) de los aislamientos, éstas pertenecían a especies no *albicans*. Se identificó a la especie *C. albicans* en sólo 16 casos (35%), con lo que se hace evidente el predominio de especies no *albicans*. La importancia de esclarecer las especies involucradas va más allá del simple conocimiento de la epidemiología, ya que de la identificación y sensibilidad dependerá el éxito del tratamiento antifúngico. Es bien sabido que las especies de *Candida* no *albicans* presentan mayor resistencia a los tratamientos antimicóticos que las especies de *C. albicans*.²²

La mortalidad global reportada en este estudio fue similar a lo descrito por otros autores, 35.5 vs 28.1%,⁸ y 20%.²³

En el grupo de recién nacidos se encontró una mortalidad significativamente mayor con respecto a lo ya reportado en un estudio realizado en una terapia intensiva neonatal en el período de

1999 a 2004 con una mortalidad de 29%¹⁹ comparada con nuestros hallazgos de 50%.

En cuanto al estado nutricional asociado a la mortalidad por candidemia, no existen muchos datos publicados en la literatura mundial; en un estudio realizado en México, reportan a la malnutrición como un factor de riesgo estadísticamente significativo para mortalidad por fungemias con RM de 4.3 e intervalo de confianza (IC) de 1.2-14.8,²² siendo nuestros resultados diferentes a lo reportado en dicho estudio, ya que de los pacientes que fallecieron, 68.7% se ubicaban dentro de percentiles normales (percentil 10 a la 95) y en el grupo que no falleció 62% se ubicaban en percentiles normales antes mencionados.

En cuanto al factor edad, se observó que los pacientes que fallecieron tenían menor edad a los pacientes que sobrevivieron, sin observar diferencia estadísticamente significativa; no se encontraron datos que evaluaran la edad en la literatura, sólo en los estudios realizados en

Cuadro 2. Edad, estado nutricional y hallazgos de la biometría hemática

Variables	Grupo que murió			Grupo que no murió			P***
	Media	Mediana	Desviación estándar	Media	Mediana	Desviación estándar	
Edad en meses	29.2	7	35.4	70.6	49	64.8	0.18
Percentiles							
Peso/edad	38	50	40.5	23.1	7.5	33.3	0.53
Talla/edad	33	25	10.2	29.9	25	30.5	0.59
Peso/talla	44	50	34.3	26.8	17.5	34.1	0.63
Leucos 1*	10 780	10 400	4 157	12 768	10 500	6 661	0.20
Leucos 2**	19 300	20 500	6 753	23 443	10 250	43 063	0.86
Hb 1	9.6	9.1	1.88	9.8	10.3	2.41	0.85
Hb 2	9.0	9.0	2.12	10.9	11	1.34	0.45
Plaq 1	150 200	31 000	199 104	155 181	85 000	169 450	0.019
Plaq 2	129 200	95 000	111 194	198 187	191 000	176 900	0.016
Neut 1	7 798	6 608	3 477	9 392	8 597	6 722	0.46
Neut 2	15 511	15 990	7 338	10 012	8 338	6 948	0.016

*1 significa que lo presentaba al momento del evento infeccioso y **2 que lo tiene como antecedente dentro de los 30 días previos al evento infeccioso
 ***Unpaired t Student; Leucos: leucocitos; Hb: hemoglobina; Plaq: plaquetas; Neut: neutrófilos

neonatos. Se pone especial interés en los prematuros como factor de riesgo para mortalidad.^{16,18,19}

En la literatura mundial se ha reportado que la presencia de enfermedad maligna subyacente es un factor de riesgo importante para una mayor mortalidad, con RM de hasta 3.5 con IC de 1.1 a 10.4;^{11,18,24} sin embargo, el factor cáncer en este estudio no resultó significativo, esto probablemente debido al tamaño de la muestra, y al tipo de pacientes que se atienden en hospitales de tercer nivel.

La colocación de catéteres venosos centrales es uno de los factores más frecuentemente encontrados en la mayoría de los estudios reportados en la literatura.^{12,18,24} Sin embargo, en este estudio no se presentaron diferencias entre ambos grupos, ya que se obtuvo un porcentaje semejante en presencia de catéteres en el grupo que murió de 75 vs 72.4% en el grupo que no murió.

Dentro de los hallazgos importantes de este trabajo se encuentra el aspecto de los antibióticos, ya que si bien se reporta el uso de éstos^{16,25} como factor de riesgo para desarrollar infecciones por *Candida* y muerte por la misma, en el presente trabajo, un hallazgo interesante fue que más que el uso de antibióticos, el uso de glucopéptido, donde la vancomicina resulta en un factor de riesgo para mortalidad por la misma.

Otro punto importante a abordar son los hallazgos en la biometría hemática, ya que se ha mostrado que la neutropenia^{11,19} es un factor de riesgo para mortalidad por infecciones por *Candida*, en este estudio no se encontró una diferencia significativa al momento del evento infeccioso; sin embargo, sí hubo diferencia entre ambos grupos cuando se consideró el antecedente de neutropenia en los últimos 30 días. Igualmente resultó significativo el hallazgo de trombocitopenia al momento de la infección por hongos, así como el antecedente de

Cuadro 3. Factores asociados entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron

Variable	RM	IC	P*
Uso de antibióticos	0.966	0.901 – 1.034	0.345
Cefalosporina 3 ^a	0.783	.0185 – 11.3	0.74
Cefalosporina 4 ^a	2.98	0.143 – 11.3	0.107
Aminoglucósido	0.574	0.143 – 2.29	0.435
Carbapenem	1.102	0.321 – 2.29	0.878
Glucopéptido	4.909	1.26 – 19.081	0.015
Sepsis	7.89	0.907 – 68.7	0.022
Estancia en UTIP	3.125	0.332 – 29.4	0.399
Cirugía abdominal	0.864	0.234 – 3.186	1.0
Cáncer	1.88	0.503 – 7.073	0.494
Intubación	10.58	1.227 – 91.346	0.016
Involucro pulmonar	1.429	0.368 – 5.548	0.728
Falla orgánica múltiple	9.333	0.942 – 92.469	0.047
Alteración hepática	0.893	0.145 – 50.506	1.0
Trombocitopenia	1.651	0.370 – 7.371	0.720
Anemia < 9.0 mg/dL	2.444	0.700 – 8.524	0.213
Neutropenia grave	1.429	0.368 – 5.548	0.728
Neutrófilos < 1 000	1.429	0.368 – 5.548	0.728
NPT	2.104	0.609 – 7.272	0.348

*Calculado con base a estadístico exacto de Fisher para una prueba de 2 colas

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza; UTIP: unidad de terapia intensiva pediátrica; NPT: nutrición parenteral total

ésta. Aunque ninguno de estos factores fue significativo al calcular la RM entre ambos grupos.

Esta revisión no pretende describir incidencias y prevalencias sobre candidiasis, el enfoque es dar a conocer sólo los factores de riesgo para esta entidad.

Por lo tanto, se puede concluir que las infecciones por *Candida* continúan siendo una causa im-

portante de morbilidad y mortalidad; varios factores influyen en la mortalidad, destacando la presencia de neutropenia, intubación endotraqueal, uso de antibióticos, así como la edad, siendo especialmente alta la mortalidad en el grupo de neonatos. Existe un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*.

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY DUE TO *Candida* sp. INFECTIONS IN CHILDREN

Introduction. A dramatic increase in the incidence of fungal infections has been reported in recent years. This is especially true with regards to infections due to *Candida* non *albicans*. The main risk factors associated with mortality include: age, invasive procedures and previous use of antibiotics.

Material and methods. A retrospective study of series of cases, in the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, including children less than 18 years of age, with a diagnosis of systemic fungal infection and the isolation of *C. albicans* from sterile sites, during the period from May 1999 to December 2004. The objective was to analyze the factors associated to death. We reviewed the microbiology archives to identify the isolation of yeast from sterile sites including: blood, urine, CSF, and biopsy specimens. The information was obtained from the Hospital mycology laboratory. The individual patient record was carefully reviewed in efforts to determine possible risk factors at the time of the positive cultures as well as the antecedent 30 days.

Results. We observed an increase in the rates of infection per 1 000 discharges from 1999 to 2004. We observed 45 infectious events due to *Candida* sp., with a mortality of 35.5%. We did not identify the species in 18 patients, *C. albicans* in 16 events and other non *albicans* in 24%. In 12 patients the underlying diagnosis was cancer; gastrointestinal malformations in 6, congenital heart disease in 12 patients, malformations of digestive tube and sepsis in 6, congenital cardiopathy and renal failure in 3, hepatic diseases in 4 and others disease entities in 10 patients. In 88.8% the infections were of nosocomial origin. The age group with the highest mortality was newborns. The main factors associated with mortality were: the antecedent of thrombocytopenia and neutropenia, as well as being intubated at the moment of the infection.

Conclusions. Fungal infections and particularly those due to *Candida* sp., represent an important cause of morbidity and mortality. The associated risk factors are those due to an immunocompromised state, protracted use of broad spectrum antibiotics and invasive procedures including endotracheal intubation. An increase in the isolation of non- *albicans* species was noted.

Key words. *Candida albicans*; mortality; risk factors.

Referencias

1. Coleman DC, Rinaldi MG, Haynes KA. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Med Mycol*. 1998; 36 Supl 1: S156-65.
2. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 685-702.
3. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998; 30: 327-32.
4. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoir and modes of transmission. *Clin Infect Dis*. 1996; 22 Supl 2: S89-94.
5. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston and The SENTRY Participant Group. Bloodstream infections due to *Candida* species, SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 747-51.
6. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infection. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9: 499-511.
7. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 1526-30.
8. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5: 369-74.
9. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH. Nosocomial infection rates in adult and pediatric care units in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med*. 1991; 91: 185S-91.
10. Verduyn-Lunel FM, Wenzel RP. Nosocomial fungal infection: *Candida*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999; 34: 213-20.
11. Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P. Candidemia in tertiary hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21: 767-74.
12. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 642-5.
13. Edwards J. *Candida* species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. New York: Ed. Panamericana; 2005. Chapter 255. p. 2931-57.
14. Hughes WT, Flynn PM. Candidiasis. En: Feigin D, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Fifth ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2004. Chapter 200. p. 2569-79.
15. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 2349-53.
16. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 1531-4.
17. Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med*. 2002; 30: 1808-14.
18. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ. Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 1829-35.
19. Roilides EJ, Farmaki E, Evdoridou J. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 745-50.
20. Sánchez-Huerta G, Díaz-Ponce H, Díaz-Ramos RD, Jiménez-Galicia C, Solórzano-Santos F, Miranda-Novales G. Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2004; 61: 289-95.
21. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 601-4.
22. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 161-89.
23. Pacheco RA, Avila FC, Nobigrot KD, Santos JI. Mortality associated with systemic candidiasis in children. *Arch Med Res*. 1997; 28: 229-32.
24. Armenian SH, Singh J, Arrieta AC. Risk factors for mortality resulting for bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 309-14.
25. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A comparative study of risk factors and outcome among outpatient-acquired and nosocomial candidemia. *J Hosp Infect*. 2005; 60: 129-34.