

## Candidiasis sistémica neonatal en los noventa

M.C. Romero Reyes; F. Fernández Gutiérrez, J.L. Poyato Domínguez, M.J. Párraga Quiles, M.D. Huertas Muñoz, J. Guzmán Cabañas, M. Zapatero Martínez

**Resumen.** *Objetivo.* Estudio retrospectivo de candidiasis sistémica en recién nacidos (RN) ingresados en un hospital terciario durante el período comprendido entre enero de 1990 y marzo de 1994, analizando los factores predisponentes, curso clínico, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Material y métodos.* Se estudian 14 RN diagnosticados de candidiasis sistémica en base a la presencia de hemocultivo positivo asociado a clínica de sepsis y/o afectación de algún órgano. *Resultados.* Doce RN fueron pretérmino, 10 RN de peso menor de 1.500 gramos y 2 RN fueron a término con cirugía abdominal por atresia ileal y onfalocele. Todos presentaron como factores predisponentes: antibioterapia prolongada, canalización venosa central y nutrición parenteral y 12 RN precisaron ventilación mecánica. Las manifestaciones clínicas fueron similares a las de una sepsis bacteriana. *C. albicans* se aisló en sangre en 12 RN, en orina en 6 RN y en LCR en dos RN. Seis RN recibieron tratamiento solamente con anfotericina B intravenosa, un RN con anfotericina B intravenosa asociada a flucitosina oral y dos RN con anfotericina liposomal. Seis RN fallecieron (43%), un RN en tratamiento con anfotericina. *Conclusiones.* La candidiasis sistémica neonatal debe ser considerada en cualquier RN séptico, principalmente en los menores de 1.500 g, con factores de riesgo predisponentes. Creemos que un alto índice de sospecha clínica, un diagnóstico rápido, el inicio precoz del tratamiento antifúngico y la retirada de catéteres pueden reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico de la candidiasis sistémica neonatal.

*An Esp Pediatr 1996;44:257-261.*

**Palabras clave:** Candidiasis sistémica; Recién nacido; Anfotericina liposomal.

### NEONATAL SYSTEMIC CANDIDIASIS IN THE 1990's

**Abstract.** *Objective.* Retrospective study of newborns with systemic candidiasis during the period January 1990-March 1994 admitted to the Neonatology Unit at tertiary hospital. We analysed the predisposing factors, clinical course, diagnosis, treatment and outcome. *Material and methods.* Fourteen newborns were diagnosed of systemic candidiasis on the basis of positive blood culture associated with compatible clinical condition and/or involvement of any organ. All the patients had as predisposing factors the use of broad spectrum antibiotics, prolonged intravascular catheterization and parenteral nutrition, and 12 newborn infants had mechanical ventilation. *Results.* Twelve newborns were preterm infants, 10 of them weighing less than 1.500 g and 2 were term infants who required abdominal surgery due to

ileal atresia and omphalocele. The mean age at onset of systemic candidiasis was 40 days. Clinical presentation was indistinguishable from that of bacterial sepsis. *C. albicans* was isolated from the blood of 12 infants, from the urine of 6 infants and from the cerebrospinal fluid of two infants. Six infants were treated with intravenous amphotericin, one infant was treated with intravenous amphotericin B associated with oral flucytosine and two infants were treated with liposomal amphotericin. Six of the infants died one of them while still receiving antifungal therapy. *Conclusion.* Systemic candidiasis should be considered in any septic infant mainly preterm infant less than 1.500 g with predisposing risk factors. We truly believe that a high index of suspicion, rapid diagnosis, early initiation of systemic fungal therapy, and removal of indwelling catheters may markedly reduce the mortality and improve the prognosis associated with neonatal systemic candidiasis.

**Key words:** Neonatal systemic candidiasis; Newborn; Liposomal amphotericin.

### Introducción

La candidiasis sistémica es cada vez más reconocida como causa de sepsis nosocomial en las unidades de cuidados intensivos neonatales<sup>(1-10)</sup>. Aunque *Candida albicans* continúa siendo la especie más frecuente, estudios recientes destacan la importancia clínica y epidemiológica de otras especies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. lusitaniae*<sup>(1,2,11-13)</sup>.

La candidiasis sistémica se considera una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal, afectando, principalmente, a recién nacidos pretérmino de muy bajo peso sometidos durante largo tiempo a ventilación mecánica, nutrición parenteral a través de catéteres intravasculares y uso de antibióticos de amplio espectro<sup>(1-10)</sup>.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y en ocasiones difíciles de distinguir de una sepsis bacteriana<sup>(1,2,5-8)</sup>. El diagnóstico es difícil, pues en muchas ocasiones el hemocultivo es negativo y un porcentaje significativo tiene bacteriemia concomitante<sup>(1,2,5)</sup>.

El objetivo de este estudio es la revisión retrospectiva de las candidiasis sistémicas durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de marzo de 1994, con especial énfasis en el análisis de los factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, destacando la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz en el pronóstico de esta enfermedad durante el período neonatal.

Unidad de Neonatología. Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba.

Correspondencia: Dr. Fernando Fernández Gutiérrez.

C/ Profesor Lucena Conde 2, bajo B. 14012 Córdoba.

Recibido: Junio 1995

Aceptado: Noviembre 1995

Tabla I Candidiasis sistémica. Condiciones perinatales

Casos	Peso (g)	Edad gestacional (sem.)	Condiciones neonatales	Clínica. Edad de comienzo (días)	Cultivo	Pronóstico
1	2.920	39	Atresia ileal	60	S, O	Vivo
2	2.510	36	EMH, BN, HPP	31	S, O, LCR	Vivo
3	980	27	DBP, HIV	27	S	Vivo
4	1.090	31	EMH, DBP, ENC	43	S. Catéter	Vivo
5	1.020	26	EMH, DBP	70	O, TE	Vivo
6	830	25	EMH, DBP	75	O	Vivo
7	1.000	26	EMH, DBP, DAP, HIV	47	S. LCR	Fallecido
8	1.300	32	ENC	12	S	Fallecido
9	970	32	EMH, EHI	15	S	Fallecido
10	1.045	29	EMH, BN, DBP	93	S	Fallecido
11	1.470	31	BN, LPV	10	S	Fallecido
12	1.212	30	DAP, HIV	30	S. Catéter	Fallecido
13	2.525	36	Onfalocele	40	S, O	Vivo
14	2.450	40	Onfalocele	21	S, O	Vivo

BN: Bronconeumonía; DAP: Ductus arterioso; DBP: Displasia broncopulmonar; EHI: Encefalopatía hipóxico-isquémica; EMH: Enfermedad de membrana hialina; ENC: Enterocolitis necrotizante; HPP: Hipertensión pulmonar; LPV: Leucomalacia periventricular; O: Orina; S: Sangre; TE: Tubo endotraqueal; HIV: Hemorragia intraventricular.

## Material y métodos

Este estudio retrospectivo incluye 14 RN diagnosticados de candidiasis sistémica en nuestra unidad de Neonatología desde el 1 de enero de 1990 al 31 de marzo de 1994.

El diagnóstico se hizo por la presencia en el hemocultivo de *Candida* sp. asociada a clínica de sepsis y/o afectación de algún órgano. Se analizaron los antecedentes perinatales y neonatales: peso, sexo, edad gestacional, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, exámenes complementarios, tratamiento, curso evolutivo y pronóstico. Entre los factores de riesgo se valoraron, entre otros, la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, duración de la nutrición parenteral, utilización de catéteres centrales a través de arteria o vena umbilical y vena epicutánea, tiempo de intubación y ventilación mecánica, presencia de malformaciones gastrointestinales, cirugía y/o patología abdominal y administración de fármacos: teofilina, indometacina o dexametasona.

Se analizaron la edad de comienzo de la infección, las manifestaciones clínicas previas y en el momento de la presentación y los exámenes complementarios, con especial interés en las alteraciones hematológicas, hepáticas y renales, y en los hallazgos radiológicos de tórax y abdomen. Asimismo, se realizaron ecografía craneal, cardíaca y abdominal, y examen oftalmoscópico, si existía sospecha de afectación de dichos órganos.

Seis RN fueron tratados con anfotericina B i.v., dosis inicial de 0,25 mg/kg/día, aumentándose diariamente hasta una dosis total de 1 mg/kg/día en los recién nacidos a término. La anfotericina liposomal (Ambisome) por vía i.v. fue utilizada en dos RN con una dosis de comienzo de 1,5 mg/kg/día, hasta llegar a

5 mg/kg/día en una semana. La 5-FC fue utilizada por vía oral a una dosis de 100 mg/kg/día asociada a anfotericina i.v. en un recién nacido.

## Resultados

De los 14 RN, 12 fueron pretérminos, 10 RN (71%) con peso menor de 1.500 gramos y edad gestacional comprendida entre 25 y 36 semanas y dos RN término. Diez RN (71%) fueron hombres y 4 (29%), mujeres. Durante el período de estudio ingresaron en la Unidad de Neonatología 2.370 RN, presentando candidiasis sistémica el 0,59%.

En la tabla I se describen los antecedentes perinatales: peso, edad gestacional y manifestaciones clínicas neonatales previas. Los factores de riesgo de candidiasis sistémica se analizan en la tabla II. Todos los RN presentaron factores predisponentes: antibioterapia prolongada, canalización central a través de arteria o vena umbilical o venosa percutánea, intubación endotraqueal, y nutrición parenteral. Dos RN presentaron enterocolitis necrotizante y tres precisaron cirugía abdominal: onfalocele (2 RN), y atresia ileal (1 RN). Ninguno presentó candidiasis orofaríngea. En todos los casos se llevó a cabo la administración de nistatina oral para descontaminación digestiva y se tomaron medidas preventivas en la introducción de catéteres centrales o percutáneos.

Las manifestaciones clínicas de presentación se describen en la tabla III. La edad media de comienzo de la sepsis fue de 40 días. El tiempo medio entre el comienzo de la clínica y la iniciación del tratamiento fue de 7 días. Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas, destacando el mal estado general y el aspecto séptico. Entre los signos y síntomas más frecuentes

Tabla II Candidiasis sistémica. Factores predisponentes

	Total de casos	Duración días
Antibioterapia	14 (100%)	38 (7-80)
Intubación traqueal	12 (86%)	19 (3-90)
Catéter central	14 (100%)	49 (7-120)
Nutrición parenteral	14 (100%)	45 (7-105)
* Fármacos		
- Dexametasona	3 (21%)	
- Indometacina	2 (14%)	
- Xantinas	12 (86%)	
* Malformaciones		
- Onfalocele	2 (14%)	
- Atresia ileal	1 (7%)	
- Reflujo vésico-ureteral	1 (7%)	
* Daño mucosa intestinal		
- Enterocolitis necrotizante	2 (14%)	
- Cirugía abdominal	3 (21%)	

Tabla III Candidiasis sistémica. Manifestaciones clínicas

	Número de casos
Fiebre	6 (43%)
Manifestaciones respiratorias	
- Pausas de apnea	8 (57%)
- Aumento de soporte ventilatorio	7 (50%)
- Bronconeumonía	8 (57%)
Manifestaciones digestivas	
- Enterocolitis necrotizante	2 (14%)
- Distensión abdominal	10 (71%)
Hígado	
- Hepatomegalia	8 (57%)
- Colestasis	3 (21%)
- Esplenomegalia	5 (36%)
- Intolerancia glucosa	7 (50%)
Osteoartritis	1 (7%)
Disfunción renal	7 (50%)

aparecieron: distensión abdominal, febrícula, pausas de apnea, hepatomegalia, etc. (tabla III). Doce RN precisaron intubación endotraqueal y en siete aumentaron las necesidades de ventilación mecánica durante la infección. Dos RN presentaron meningitis con disminución de glucosa, aumento de proteínas y aislamiento de *Candida* en LCR.

En los exámenes complementarios, en el hemograma apareció leucocitosis mayor de 20.000 en seis RN (43%). En ocho RN (57%) trombocitopenia menor 100.000 y 11 RN (79%) presentaron anemia (Hb menor de 10 mg/dL). En la radiografía de tórax en 8 RN (57%) aparecían imágenes compatibles con bronconeumonía. En el análisis bacteriológico, en 12 RN el hemocultivo fue positivo para *Candida albicans*. En seis RN se aisló *C. albicans* en orina y en dos RN, en LCR. En cuatro RN se aisló de forma asociada *Staphylococcus epidermidis* y en un RN, *Enterobacter cloacae*. En dos cultivos de aspirado endotraqueal se aisló *Enterobacter cloacae*.

Seis RN recibieron sólo tratamiento con anfotericina B por vía intravenosa, durante un tiempo medio de 22 días. En un RN se asoció 5-FC (flucitosina) por vía oral a una dosis de 100 mg/kg/día en cuatro dosis durante 20 días. La dosis de comienzo de anfotericina B fue de 0,25 mg/kg/día, que fue aumentada en los dos recién nacidos a término hasta 1 mg/kg/día. Dos RN fueron tratados con anfotericina liposomal (Ambisome) durante 30 y 25 días, respectivamente. En relación a la mortalidad, seis RN (43%) fallecieron. Cinco RN fallecieron sin recibir tratamiento con anfotericina. Los cultivos positivos para *C. albicans* se recibieron después de su fallecimiento. Un RN falleció mientras recibía tratamiento con anfotericina intravenosa. Ocho RN (57%) sobrevivieron sin complicaciones.

**Discusión**

La incidencia de candidiasis sistémica no ha sido claramente informada debido, principalmente, a problemas en el reconocimiento clínico de la infección y a dificultades en la confirmación diagnóstica del laboratorio<sup>(1,2,5,8)</sup>. La alta mortalidad y morbilidad asociadas con sepsis por *Candida* se deben a un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento<sup>(1-3,5)</sup>. El diagnóstico de candidiasis sistémica es difícil, pues muchos de los recién nacidos con infecciones graves no llegan a tener cultivos positivos, y muchos de ellos tienen bacteriemia concomitante<sup>(1,2,5)</sup>. Por otra parte, en muchos casos se retrasa el diagnóstico debido a candidemias y candidurias intermitentemente positivas o asintomáticas, e incluso a falsos positivos como consecuencia de contaminación o colonización, y a falsos negativos por crecimiento lento de los hongos en los medios de cultivo<sup>(1,2)</sup>.

El método de diagnóstico ideal es la demostración de la presencia del hongo en tejidos y cultivos, objetivo fácil cuando se trata de lesiones cutáneas biopsables, pero no en otras localizaciones. Son también criterios diagnósticos de certeza, el aislamiento del hongo a partir de fluidos normalmente estériles como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo, y en presencia de candidemia la visualización de lesiones oculares compatibles<sup>(1,2,5)</sup>. La observación por microscopía óptica del hongo o sus hifas en orina, obtenida por punción suprapúbica tiene un precoz y destacado valor orientativo de infección<sup>(13)</sup>. A pesar de las limitaciones, se estima que la incidencia de infecciones sistémicas por hongos, principalmente *Candidas*, en recién nacidos de muy bajo peso, menores de 1.500 g, es del 2-5%<sup>(1,2,5)</sup>. En nuestra serie se aisló *C. albicans* en sangre en 12 RN (86% de los casos), en orina en 6 (43%), en LCR en dos (14%).

Entre los factores favorecedores de sepsis por *Candida* destacan: el bajo peso al nacimiento, la inmadurez inmunológica

del recién nacido pretérmino, la canalización arterial, venosa o epicutánea durante mucho tiempo, sobre todo cuando se administra nutrición parenteral incluyendo lípidos, la intubación endotraqueal prolongada y la utilización de antibióticos de amplio espectro<sup>(1,2,5,7-10,13,14)</sup>. También favorecen la infección, la alteración de la mucosa intestinal (por cirugía abdominal o enterocolitis necrotizante), la utilización de catéteres urinarios por tiempo prolongado, el uso de traqueostomía, la presencia de derivación ventrículo-peritoneal, y la de todo equipo o material en contacto con la piel del recién nacido que puede aumentar el riesgo de colonización y, por consiguiente, el de infección sistémica<sup>(1,2,5,14)</sup>. Asimismo, la administración de teofilina e indometacina se han asociado con aumento de la infección. En recién nacidos a término inmunocompetentes la infección sistémica por *Candidas* es excepcional, salvo si son sometidos a cirugía compleja, preferentemente abdominal, o presentan anomalías congénitas como onfalocele, malrotación, teratoma sacrococcígeo, hemangioma gigante o cardiopatía congénita<sup>(1,2,5)</sup>. En nuestra serie, debemos destacar la presencia de estos factores predisponentes. Así, presentaron candidiasis sistémica dos recién nacidos con onfalocele, uno con atresia ileal y dos con enterocolitis necrotizante.

La presentación clínica es, generalmente, similar a la de una sepsis bacteriana de instauración lenta<sup>(1,2,5,8)</sup>. El comienzo es insidioso y la edad media de presentación fue de 33 días. El recién nacido se presenta con mal estado general, inestabilidad térmica, pausas de apnea y deterioro respiratorio que requiere ventilación mecánica, hipotensión y bradicardia. En ocasiones existe intolerancia alimentaria, con distensión abdominal y hepatoesplenomegalia. Debemos pensar que cualquier recién nacido que sufre un deterioro clínico, a pesar de tratamiento antibiótico, debe ser considerado como de riesgo de sepsis por *Candida*, sobre todo si existen factores predisponentes. En ocasiones, el espectro de manifestaciones clínicas puede ser intermitente e incluso ausente. También existen signos y síntomas derivados de afectación de diversos órganos, principalmente riñón y sistema nervioso central, dando lugar a candidiasis renal (candiduria, hematuria, proteinuria, pielonefritis, abscesos en el parénquima renal o nefropatía obstructiva con presencia de bolas de *Candida* en pelvis y riñón)<sup>(15)</sup>, y afectación del sistema nervioso central (meningitis, ventriculitis, abscesos cerebrales múltiples), sobre todo si existe derivación ventrículo-peritoneal<sup>(1,2,5,16)</sup>. También se han descrito artritis, osteomielitis, endocarditis, peritonitis, endoftalmítis y afectación cutánea<sup>(1,2,5,17)</sup>.

En nuestra serie, la clínica fue inespecífica, con edad media de comienzo de la sintomatología de 40 días. La presencia de pausas de apnea, mala coloración de piel y mucosas, distensión abdominal y hepatoesplenomegalia fueron las manifestaciones clínicas de sospecha de infección. Sólo dos recién nacidos presentaron afectación renal con fallo renal agudo y oliguria, y otros dos presentaron meningitis. No se observó en ningún caso la existencia de lesiones cutáneas, cardiovasculares u oftalmológicas.

Las sepsis por *Candida* suelen responder al tratamiento an-

tifúngico, sobre todo si se administra precozmente. El fármaco de elección es la anfotericina B<sup>(1,2,5,18)</sup> por vía intravenosa, a la que se asocia en ocasiones la flucitosina (5-FC) por vía oral, tanto por su actividad sinérgica in vivo como por la mayor eficacia terapéutica de dicha combinación. Ninguno de nuestros pacientes desarrolló signos de toxicidad renal o hepática relacionada con anfotericina B. Sin embargo, estos efectos secundarios son difíciles de valorar en recién nacidos con disfunción sistémica secundaria a sepsis por *Candida*.

La duración exacta del tratamiento con anfotericina B sistémica no es conocida. Se ha referido entre 10 y 90 días, pero probablemente sean requeridas al menos 2 ó 3 semanas de tratamiento. Nosotros, en algunos casos, hemos tratado con anfotericina hasta 2 semanas después de negativizarse el hemocultivo. Una nueva formulación de anfotericina encapsulada en liposomas (anfotericina liposomal)<sup>(15,19)</sup> ha sido utilizada recientemente con éxito, favoreciendo la llegada del fármaco a sitios profundos de infección. La recaptación por los macrófagos y el transporte de la anfotericina liposomal a las áreas de infección permite mejorar la eficacia y disminuir su toxicidad. La dosis de comienzo de anfotericina liposomal es de 1 mg/kg/día, que se aumenta progresivamente en una semana hasta un máximo de 5 mg/kg/día. De esta manera los efectos secundarios de la anfotericina convencional (fiebre, broncoespasmo y toxicidad renal) son menores, aunque se ha descrito mayor toxicidad hepática. Se deberá utilizar anfotericina liposomal si existe alteración de la función renal o fallo del tratamiento con anfotericina convencional. Nuestra experiencia en relación a la anfotericina liposomal es limitada para sacar conclusiones.

La sepsis por *Candida* se acompaña de una elevada mortalidad, que oscila entre 25 y 54% de los casos, pudiendo llegar hasta el 70% en recién nacidos de muy bajo peso<sup>(1-9)</sup>.

En cuanto a las medidas preventivas, no ha sido efectiva la administración sistemática por vía oral de nistatina a nuestros recién nacidos de pesos menores de 1.500 gramos.

Las medidas generales de prevención realizadas en todos los recién nacidos para la introducción y mantenimiento de catéteres, entre las que se incluyen el lavado de manos, la desinfección de la piel con antisépticos, la asepsia en la manipulación de catéteres y soluciones de nutrición parenteral, los cambios periódicos en los sistemas de monitorización y en los de infusión de nutrición parenteral, no parecen prevenir, de forma importante, el número de recién nacidos afectados de candidiasis sistémica.

Por tanto, ante el aumento de sepsis por *Candida* en las Unidades de Neonatología y la dudosa eficacia de las medidas preventivas, se recomienda ante la sospecha de infección por *Candida*, la retirada y sustitución de catéteres centrales, y la iniciación precoz del tratamiento antifúngico, medidas que lograrán reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico.

## Bibliografía

- 1 Baley JE. Neonatal candidiasis: the current challenge. *Clin Perinatol* 1991;18:263-280.

- 2 Butler KM, Baker CJ. Candida: an increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatr Clin N Amer* 1988;**35**:543-563.
- 3 Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;**73**:144-152.
- 4 Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low birth weight infants (< 1500 grams). *Pediatrics* 1984;**73**:2138-2143.
- 5 Ng PC. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994;**71**:F130-F135.
- 6 Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (< 1500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989;**83**:101-107.
- 7 Flores B, Barrio MC, De Alba C, Orbe V. Candidiasis sistémica neonatal. *An Esp Pediatr* 1990;**33**:518-522.
- 8 Nichols JM, Yuen KY, Tam AY. Systemic fungal infection in neonates. *Br J Hosp Med* 1993;**49**:420-424.
- 9 Leibovitz E, Iuster Reicher A, Amitai M, Mogilner B. Systemic candidal infections associated with the use of peripheral venous catheters in neonates: a 9 year experience. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:485-491.
- 10 Karlowicz MG. Risk factors associated with fungal peritonitis in very low birth weight neonates with severe necrotizing enterocolitis: a case control study. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:574-577.
- 11 Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:88-93.
- 12 Yinnon AM, Woodin KA, Powell KR. Candida lusitanae infection in the newborn: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:878-880.
- 13 Jiménez R, Figueras J, Botet F. Neonatología. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos, 2ª edición. Ed. Espaxs. Barcelona, 1995; pág. 356.
- 14 Weese-Mayer DE, Wheeler D, Brouillette RT, Shulman S. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:190-196.
- 15 Bergman KA, Meis JF, Horrevorts AM, Monnens L. Acute renal failure in a neonate due to pelviuretic candidal bezoars successfully treated with long term systemic fluconazole. *Acta Paediatr* 1992;**81**:709-711.
- 16 Houmeau L, Monfort-Gouraud M, Boccara JF, Badoual J. Méningite a candida, chez un prématuré, traité par amphotericine B liposomal et fluocytosine. *Arch Fr Pediatr* 1993;**50**:227-230.
- 17 Foker JE, Bass JL, Thompson T, Tilleli JA, Johnson DE. Management of intracardiac fungal masses in premature infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;**87**:244-250.
- 18 Butler KM, Rench MA, Baker CJ. Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:51-56.
- 19 Lackner S, Schwinger W, Urban C, Muller W, Pitschel E, Reiterer F, Kuttig-Haim M, Urlesberger B, Hauer C. Liposomal Amphotericin B (Ambisome) for treatment of disseminated fungal infections. *Pediatrics* 1992;**89**:1259-1261.