

DONACION

No Reg. 028714

Catalogador MJM

Fecha 12/2/10

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL EN NUEVO LEON
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD N° 23
"DR. IGNACIO M. MONES PRIETO"



MENOR TIEMPO DE ESTERILIZACION DE
HEMOCULTIVOS EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS
CON CANDIDEMIA TRATADOS CON CASPOFUNGINA
COMPARADO CON AMFOTERICINA B.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. ALEJANDRA IRUEGAS MAEDA

MONTERREY, NUEVO LEON FEBRERO 2007

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN NUEVO LEÓN
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 23
"DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TÍTULO DE TESIS

**Menor tiempo de esterilización de hemocultivos
en recién nacidos prematuros con candidemia
tratados con Caspofungina comparado con
Anfotericina B.**

OBJETIVO

Comprobar si la caspofungina disminuye el tiempo de esterilización de los hemocultivos en recién nacidos prematuros con candidemia comparado con anfotericina B

TESISTA

12-2006 -1905-22

Dra. Alejandra Iruegas Maeda

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A Antonio, gracias por ser mi amigo, mi cómplice, mi compañero, mi maestro y mi amor.

A Sonia, Vidal y Cecy por su amor y apoyo incondicional.

A Carlos.

A Antonio, Gloria y Daniella porque sin su apoyo y cariño no hubiera sido posible.

A mis maestros médicos pediatras y neonatólogos que son ejemplo de vida, trabajo y estudio constante.

A mis compañeras por haber compartido el mismo objetivo.

A la Dra. Evangelina Briones y al Dr. Mario Torres, gracias otra vez.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. MATERIAL Y METODOS.....	5
4. RESULTADOS.....	7
5. DISCUSIÓN.....	8
6. CONCLUSIONES.....	11
7. BIBLIOGRAFÍA.....	12
8. TABLA 1.....	19



Dr. Roberto Flores Santos
Médico Pediatra Neonatólogo
JEFE DE DIVISIÓN DE NEONATOLOGÍA



Dr. Mario Javier Torres Muñoz
Médico Pediatra Neonatólogo
ASESOR CIENTÍFICO DE TESIS

Dr. Mario Alberto Ugalde Fernández
Médico Pediatra Neonatólogo
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

1. INTRODUCCIÓN

La candidiasis neonatal es una infección frecuente y devastadora en las salas de cuidados intensivos neonatales. Corresponde al 1% del total de ingresos a la UCIN y su prevalencia en prematuros se ha incrementado en los últimos años hasta un 15% como consecuencia principalmente a la mayor supervivencia de estos pacientes, condicionando altos índices de mortalidad (25-30%) y morbilidad (20-50%).¹⁻¹²

La candidiasis diseminada (o sistémica) típicamente se presenta al mes de edad, pero se ha descrito recientemente que el tiempo de presentación es inversamente proporcional a la edad gestacional.^{3,5} El cuadro clínico incluye sintomatología inespecífica como letargia y distermia (43%), intolerancia al alimento (41%), inestabilidad hemodinámica (35%), apnea (70%), inicio o deterioro de la falla respiratoria o hiperbilirrubinemia.^{5-6, 14, 10, 13, 15-22} Los factores de riesgo para desarrollar candidiasis sistémica son el uso de más de dos antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, presencia de catéteres centrales y el tratamiento con bloqueadores H₂, así como la terapia esteroidea, hiperglicemia, neutropenia, hipoxia, cirugía cardíaca o abdominal, enterocolitis necrosante y perforación intestinal espontánea.^{3, 5, 7-10, 14, 18, 24-27}

Hasta hace unos años sólo se disponía de 3 grupos de antifúngicos: polienos (anfotericina B), azoles (itraconazol, fluconazol, voriconazol, entre otros) y fluocitosina.^{5, 14, 25, 28-30} En la literatura mundial se han reportado altos índices de

fracasos terapéuticos por la emergencia de especies fúngicas resistentes de manera intrínseca (*C. krusei*) o adquirida (*C. glabrata*) al fluconazol y que también muestran susceptibilidad disminuida hacia la anfotericina B.^{14, 29, 31-36}

La anfotericina B continúa siendo el antimicótico de elección en el tratamiento de candidiasis sistémica neonatal. Es un polieno macrocíclico que actúa uniéndose al ergosterol de la membrana celular fúngica, incrementando su permeabilidad y promoviendo la lisis celular. Sus principales efectos colaterales incluyen nefrotoxicidad caracterizada por acidosis tubular renal, hipokalemia y falla renal; mielotoxicidad con anemia y trombocitopenia; hepatotoxicidad y cardiotoxicidad.³⁷⁻

38

Recientemente se descubrió una clase de antifúngicos completamente nueva, las equinocandinas, entre las que se encuentra la caspofungina, aprobada en el 2001 en Europa para su uso en humanos. En la actualidad representa una de las mejores opciones terapéuticas antimicóticas, combinando un excelente patrón de seguridad y eficacia fungicida.^{36, 38-40}

La caspofungina es un lipopéptido semisintético hidrosoluble sintetizado a partir del producto de la fermentación del hongo *Glarea lozoyensis*, que actúa sobre el complejo de síntesis de la pared celular fúngica β -1,3-glucano sintetasa, provocando colapso osmótico, edema y lisis celular, mecanismo por el cual tiene acción fungicida.^{5, 9, 29, 41-43} Presenta un amplio espectro contra la mayoría de las especies de *Candida* clínicamente relevantes, con igual o mayor efectividad que la

anfotericina B, sin ser nefrotóxica, por lo que resulta una alternativa concreta y segura frente a anfotericina B en pacientes con candidiasis que cursen con falla renal. ^{9, 34, 36, 38, 42-50}

Existe muy poca información acerca de la efectividad y tolerancia de la caspofungina en el tratamiento de la candidiasis en neonatos y prematuros. Odio y cols., desde el año 2001 en Costa Rica, utilizaron con éxito acetato de caspofungina como monoterapia en 10 neonatos (9 prematuros) con candidiasis invasiva que no respondieron al tratamiento convencional con anfotericina B. En Venezuela, Naranjo y cols., reportaron en el año 2003 la utilidad de la terapéutica combinada de caspofungina con anfotericina B sola o con fluconazol, en dos prematuros de muy bajo peso al nacer con candidemia severa. Así mismo en Chicago en el 2006, Manzar y cols., obtuvieron una buena respuesta y tolerancia al tratamiento con caspofungina en un prematuro extremo con candidiasis severa. Sin embargo falta evidencia científica para establecer el mejor régimen terapéutico con este nuevo antifúngico en neonatos y prematuros. ^{9, 33, 44, 51-54}

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Comprobar si la caspofungina disminuye el tiempo de esterilización de los hemocultivos en recién nacidos prematuros con candidemia comparado con anfotericina B

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la presencia de efectos adversos con el uso de caspofungina vs anfotericina B en pacientes prematuros con candidiasis sistémica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal analítico que incluyó recién nacidos prematuros (RNPT) con candidiasis sistémica hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23, IMSS en Monterrey N. L., de ambos géneros, con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y hemocultivos positivos para *Cándida*. Se excluyeron los RNPT con inestabilidad hemodinámica o falla orgánica múltiple. Se eliminaron las defunciones antes de 24 horas de iniciado el tratamiento. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se dividieron en dos grupos de estudio. En el grupo A se incluyeron a los que fueron tratados con caspofungina y en el grupo B a los que fueron tratados con anfotericina B. La dosis de caspofungina fue 1 mg/k/d por 7 días, seguido de 2 mg/k/d hasta 15 días. La dosis de la anfotericina B fue una dosis inicial de 0.5 mg/k/d, seguido de 1 mg/k/d hasta completar dosis total acumulada entre 20-30mg. Se registraron los hemocultivos de cada paciente hasta negativizarse para determinar el tiempo de esterilización de cultivos. Se analizaron datos demográficos como sexo, edad gestacional y peso al nacer. En cada caso se identificó la especie de *cándida* responsable, la edad al inicio de la candidemia, el tiempo de estancia hospitalaria y la sobrevivencia. Se documentaron los factores de riesgo para desarrollar candidemia en ambos grupos de estudio como el tiempo de administración de antibióticos de amplio espectro, la utilización de catéteres venosos (umbilicales o centrales), el tiempo de ventilación mecánica y de administración de nutrición parenteral total. Con el fin de documentar el

diagnóstico de candidiasis sistémica y los efectos adversos del antifúngico utilizado se registraron también los resultados de la biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva cualitativa, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de funcionamiento hepático al momento de la candidemia de cada paciente. Las muestras sanguíneas fueron procesadas en el laboratorio clínico y de bacteriología de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23. Los resultados se analizaron con estadística descriptiva de los datos mediante medidas de frecuencia simple y tendencia central, así como medidas de asociación como razón de momios con su IC95% y Chi cuadrada.

4. RESULTADOS

Del grupo A hubo ocho casos, dos mujeres y seis hombres, y del grupo B doce, cuatro mujeres y ocho hombres (OR=0.67, IC_{95%} 0.09; 4.93). La media de la edad gestacional fue de 32.9 vs 29.9 semanas (p=0.01) y del peso al nacer de 1692.5 vs 1138.2 g (p=0.004). La candidemia en el grupo A fue causada por *C. parapsilosis* (5), *C. krusei* (2) y *C. albicans* (1) y en el grupo B por *C. krusei* (7), *Cándida* no *albicans* (3) y *C. albicans* (2). La edad al inicio de la candidemia (media) de 14.8 vs 24.7 días (p=0.06). Entre los factores de riesgo se encontró permanencia del catéter umbilical de 11.9 (\pm 6.1) vs. 9.5 (\pm 5.7) días (p=0.38), y del catéter central de 2.8 (\pm 5.7) vs. 10.6 (\pm 9.3) días (p=0.04) en los grupos A y B respectivamente; el tiempo de administración de NPT 11.9 (\pm 8.2) vs. 20 (\pm 11.4) días (p=0.1); y el tiempo de utilización de antibióticos de amplio espectro 8 (\pm 9.0) vs. 13.5 (\pm 10.3) días (p=0.23); el grupo A recibió ventilación mecánica por 11 días vs 35.7 días en el grupo B (p=0.03). El tiempo de esterilización de la *cándida* fue \leq 14 días en 5 vs. 1 paciente (OR 18.3; IC_{95%}=1.5-222.8; p=0.01) con una media de 14.1 vs 39.5 días respectivamente. Los días de estancia hospitalaria fueron de 69.8 días en el grupo A vs 84.5 días en el grupo B (p=0.15). No hubo diferencia significativa en los efectos adversos como fiebre, transaminasemia, anemia, plaquetopenia, elevación de creatinina e hipokalemia (p=0.68). Sobrevivieron 7 vs. 4 pacientes (OR=14; IC_{95%} 1.2-156.6; p=0.05).

5. DISCUSIÓN

Los avances en los cuidados intensivos neonatales han permitido mejorar los índices de supervivencia de pacientes prematuros, este hecho tiene como consecuencia un incremento en la estancia hospitalaria, mayor tiempo de administración de antibióticos de amplio espectro y la realización de más procedimientos invasivos, aumentando el riesgo para desarrollar infecciones por *Candida*⁵⁴. Similar a lo que se encuentra descrito en publicaciones recientes^{13,33,55}, las cepas de *Candida* no albicans son responsables de la mayoría de los casos de candidemia en nuestros pacientes. En la literatura mundial^{6,14,26,30,31,33,52,55,56} *C. parapsilosis* es la cepa responsable de la mayoría de los casos de candidemia en neonatos prematuros. En los pacientes del grupo B se aisló con mayor frecuencia *C. krusei*, la cual es intrínsecamente resistente al fluconazol y presenta susceptibilidad disminuida para anfotericina B lo que pudo influir de manera negativa en el desenlace de este grupo^{34,57}. Según Diomedes y cols.²⁹ la caspofungina tiene actividad alta para todas las cepas de *Candida*, excepto para *C. parapsilosis* para la que tiene actividad más baja. A pesar de que en la mayoría de los pacientes del grupo tratado con caspofungina se aisló *C. parapsilosis* se obtuvo buena respuesta al tratamiento. Kossof y cols.¹³ encontraron que la mortalidad era mayor en los neonatos en quienes la candidiasis inició antes de los 21 días de vida, comparado con la mortalidad más baja en quienes desarrollaron candidemia a edades posteriores. En contraste con lo descrito por estos autores los pacientes del grupo A presentaron un solo fallecimiento a pesar de desarrollar candidemia antes de los 21 días de vida en

promedio (14.8 días) y el grupo B inició después de los 21 días (media de 24.7 días), con mayor mortalidad (9/12)

El tratamiento de elección de la candidiasis sistémica sigue siendo la anfotericina B a pesar de sus efectos adversos y la emergencia de cepas resistentes que obligan en ocasiones a interrumpir su administración ^{21,31,36}. Por este motivo se investiga el uso de caspofungina como antimicótico de primera línea a diferencia de los estudios realizados anteriormente ^{6,54,55}, encontrando que los neonatos prematuros con candidiasis tratados con caspofungina tienen una probabilidad de esterilización de hemocultivos antes de 14 días 18 veces mayor que los tratados únicamente con anfotericina B (OR=18.3; IC95% 1.5-222.8; p=0.01), con mayor sobrevida (OR=14; IC95% 1.2-156.6; p=0.05) sin incrementarse los efectos adversos debido al tratamiento antimicótico, motivo por el cual se puede considerar una opción terapéutica segura. Los pacientes del grupo B cuentan con más factores de riesgo para desarrollar candidemia, ya que son recién nacidos de menor edad gestacional, con menor peso al nacer, ³ con permanencia de catéteres centrales más prolongada ²⁵ y mayor tiempo de ventilación mecánica. ²⁶ lo que puede influir en los resultados desfavorables de sobrevida para este grupo de estudio.

En la literatura mundial existe poca información acerca del uso de caspofungina en neonatos y menos aún en prematuros. ^{6,33,54-56} Las publicaciones existentes son estudios descriptivos del uso de caspofungina en combinación con anfotericina B en recién nacidos inmaduros ^{54,55} o de muy bajo peso al nacer ⁶ con candidiasis sistémica resistente al tratamiento antimicótico habitual. A diferencia de los reportes de Natarajan y cols., Manzar y cols. y Naranjo y cols. ^{6,54,55}, la presente

investigación es la primera que compara el uso de monoterapia de caspofungina vs anfotericina B en neonatos prematuros con candidemia y no en combinación con anfotericina B. En contraste con el estudio de Odio y cols.,³³ en el que se reporta el tratamiento satisfactorio con monoterapia de caspofungina posterior al fracaso terapéutico con anfotericina B en nueve prematuros de 31 a 35 semanas de gestación y un recién nacido de término con candidiasis sistémica, los pacientes en nuestro estudio tratados con caspofungina no recibieron anfotericina B previamente. Hacen falta más estudios para identificar el mejor esquema terapéutico de caspofungina para neonatos con candidiasis, sola o combinada con anfotericina B,⁵² así como estudios de costos, ya que por ser un antimicótico seguro y eficaz puede ser una alternativa adecuada para optimizar los recursos en la UCIN.

6. CONCLUSIONES

1. Los recién nacidos prematuros con candidemia tratados con caspofungina tienen una probabilidad de esterilización de hemocultivos antes de 14 días 18 veces mayor que los tratados únicamente con anfotericina B (OR=18.3; IC95% 1.5-222.8; p=0.01).
2. Los recién nacidos prematuros con candidemia tratados con caspofungina tienen una supervivencia 14 veces mayor que los recién nacidos tratados con anfotericina B (OR=14; IC95% 1.2-156.6; p=0.05).
3. No existe diferencia significativa en los efectos adversos como fiebre, transaminasemia, anemia, plaquetopenia, elevación de creatinina e hipokalemia (p=0.68) en los recién nacidos pretérmino con candidemia tratados con caspofungina vs anfotericina B.

7. REFERENCIAS

1. Benjamin DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ. Empirical therapy for neonatal candidemia in low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543-547
2. Benjamin DK, Poole Ch, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634-640.
3. Johnsson H, Ewald U. The rate of candidaemia in preterm infants born at gestational age of 23-28 weeks is inversely correlated to gestational age. *Acta Paediatr* 2004;93:954-958.
4. Leibovitz E. Neonatal candidiasis: epidemiologic, clinical and therapeutic aspects. *Infect Med* 2003;20:494-498.
5. Bendel CM. Nosocomial neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:831-832.
6. López-Sastre JB, Coto-Cotallo GD, Fernández-Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003;20:153-163.
7. Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JL. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:348-352.
8. Schwartz S, Rowen JL. Systemic candidiasis in very low birth weight (VLBW \leq 1500g) infants: risk factors and outcome. *Pediatric Research* 1998;43:252.

9. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84-92.
10. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:499-504.
11. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Invasive neonatal candidiasis – outcome for extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatric Research* 1998;44:441.
12. Friedman S, Richardson SE, O'Brien K. Invasive neonatal candidiasis: outcome review. *Pediatric Research* 1998;43:215.
13. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:504-508.
14. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics* 2001;107:61-66.
15. Melville C, Kempley S, Graham J, Berry CL. Early onset systemic candida infection in extremely preterm neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:338.
16. Melville C, Kempley S, Graham J, Berry CL. Early onset systemic candida infection in extremely preterm neonates. *Pediatr Dermatol* 1997;14:250.
17. Ors R, Ozkan B, Ceviz N, Aktas E, Ongun H. Is the persistence of elevated serum C-reactive protein a predictive marker in the diagnosis of systemic candidiasis in premature newborns?. *Eur Soc Paediatr Res Abst* 1999;45:891.

18. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822-827
19. Geren BN, Brown HH, Hearnberger III HG, Westfall ChT. Sequestration and late activation of lenticular candida abscess in premature infants. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1393-1395.
20. Harris MC, Pereira GR, Myers MD, Cardin AJ, Razdan B, Pleasure J, et al. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatric Emergency Care* 2000;16:249-251.
21. Holler B, Omar SA, Farid MD, Patterson MJ. Effects of fluid and electrolyte management on amphotericin B-induced nephrotoxicity among extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:608-616.
22. Kingo ARM, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1002-1003.
23. Mata-Jorge M, Pino-Vazquez A, Santos-García JG, Oyágüez-Ugidos P, Aragón García MP. Candidiasis cerebral en un recién nacido. *An Pediatr* 2003;58:191-202.
24. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107:293-298.
25. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Bruescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates?. *Pediatrics* 2000;106:63-67.

26. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, Taylor T, Mirza SA, Bustamante-Shmidt A. et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:601-604.
27. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:635-641.
28. Soustre J, Rodier MH, Imbert-Bouyer S, Daniault G, Imbert C. Caspofungin modulates in vitro adherence of candida albicans to plastic coated with extracellular matrix proteins. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2004;53:522-525.
29. Diomedi PA. Nuevos antifúngicos: las equinocandinas. *Rev Chil Infec* 2004;21:89-101.
30. Rowen JL, Tate JM. Management of neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1007-1011.
31. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2003;52:663-667.
32. Frankin JA, McCormick J, Flynn PM. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:747-748.
33. Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vazquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093-1097.

34. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ. et al
Caspofungin activity against clinical isolates of fluconazole-resistant candida. *J Clin Microbiol* 2003;41:5729-5731.
35. Wainer S, Cooper PA, Gouws HD, Akierman A. Prospective study of
fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. *Pediatr Infect Dis J*
1997;16:763-767.
36. Walsh TJ. Echinocandins – an advance in the primary treatment of invasive
candidiasis. *NEJM* 2002;347:2070-2072.
37. Moreira MEL. Controversies about the management of invasive fungal
infections in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81 (1
suppl):S52-S58.
38. Wegner B, Baer P, Gauer S, Oremek G, Hauser IA, Geiger H. Caspofungin is
less nephrotoxic than amphotericin B in vitro and predominantly damages distal
renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2071-2079.
39. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:895-
915.
40. McGee WT, Tereso GJ. Successful treatment of *Candida krusei* infection with
caspofungin acetate: a new antifungal agent. *Crit Care Med* 2003;31:1577-
1578.
41. American Society of Health System Pharmacists. Caspofungin acetate. *AJHP*
2001;58:1807-1808.
42. Hoang AT. Caspofungin acetate: an antifungal agent. *AJHP* 2001;58:1206-
1214.

43. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2003;51:513-521.
44. Bower AN, Tang HM, Guglielmo BJ. Compliance in two medical centers with criteria for use of caspofungin and lipid-based amphotericin B. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61:915-920.
45. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *NEJM* 2002;347:2020-2029.
46. Wegner B, Baer P, Gauer S, Hauser I, Geiger H. Caspofungin is less nephrotoxic than amphotericin B in vitro and predominantly damages distal renal tubular cells. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18:309.
47. Hernandez S, López-Ribot JL, Najvar LK, McCarthy DI, Bocanegra R, Graybill JR. Caspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive candida esophagitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1382-1383.
48. Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:815-823.
49. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Nelly MN, Schwartz C, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536-4545
50. Walsh TJ, Donowitz GR, dePaw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin for empirical therapy. *NEJM* 2005;352:410-414.

51. Cesaro S, Toffolutti T, Messina C, Calore E, Elaggio R, Cusinato R. et al
Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol* 2004;73:50-55.
52. Naranjo LT, Muller ME, De Santis A, Suarez JA, Torres J, Castro J, et al
Erradicación de candidemia neonatal severa con caspofungina en dos recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Disponible en <http://dialnet.unirioja.es/servlet/oaiart?codigo=798321>. VITAE Academia Biomédica Digital, ISSN 1317-987X, Nº. 17, 2003 6 pags.
53. Hossain MA, Reyes GH, Long LA, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Efficacy of caspofungin combined with amphotericin B against azole-resistant candida albicans. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2003;51:1427-1429.
54. Manzar S, Kamat M, Pyati S. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:282-283.
55. Natarajan G, Lullic-Botica M, Rongkavillit Ch, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungina in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-777
56. Hartun de Capriles C, Mata-Essayag S, Azpiroz A, Ponente A, Magaldy S, Pérez C, et al. Neonatal candidiasis in Venezuela: clinical and epidemiological aspects. *Rev Latinoam Microbiol* 2005;47:11-20.
57. Salavert M, Jarque I, Pemán J. Aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico-terapéuticas. Disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_Mico/Candidemia.htm

Tabla1. Características demográficas y factores de riesgo y eventos adversos de recién nacidos prematuros con Candidemia y tratados con Caspofungina vs. Anfotericina B

	Grupo A n=8	Grupo B n=12	p
Edad gestacional (semanas)	32.9 ± 3.0	29.9 ± 1.7	0.01
Género*			
– Femenino	2	4	0.54
– Masculino	6	8	
Peso al nacer (media) (g)	1692.5 ± 552	1138.2 ± 192.3	0.004
Días de estancia hospitalaria (media)	69.7 ± 32	85.6 ± 53.3	0.15
Edad al inicio de la candidemia (días)	14.8 ± 8.1	24.7 ± 12.9	0.06
Factores de riesgo (media)			
– Catéter venosos central (días)	2.8 ± 5.7	10.6 ± 9.3	0.04
– Catéter umbilical (días)	11.9 ± 6.1	9.5 ± 5.7	0.38
– Ventilación mecánica (días)	11 ± 11	35.4 ± 29	0.03
– Nutrición parenteral (días)	11.9 ± 8.2	20 ± 11.4	0.1
– Antibióticos de amplio espectro	8 ± 9.0	13.5 ± 10.3	0.23
Desenlace**			
– Vivos	7	4	0.05
Eventos adversos			
– Fiebre	2	2	0.68
– Elevación de transaminasas	1	1	
– Anemia (Hto<38%)	1	4	
– Leucopenia (<5,000)	1	0	
– Plaquetopenia (<150,000)	6	10	
– Elevación de Creatinina (>1.5mg%)	0	2	
– Hipokalemia (K<3.5mEq/L)	2	3	

* OR=0,67 (IC_{95%} 0,09; 4,93]

**OR=14.0 (IC_{95%} 1.2-156.6) p=0.05

