Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;**29(Supl 2)**:10-14

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Características farmacocinéticas diferenciales de micafungina. Experiencia en poblaciones especiales

Santiago Grau Cerrato*, Sonia Luque Pardos y Olivia Ferrández Quirante

Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España

Palabras clave:
Micafungina
Farmacocinética
Pediatría
Ancianos
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Trasplante

RESUMEN

En la actualidad se dispone de 3 equinocandinas para el tratamiento de infecciones fúngicas. Micafungina ha representado la última incorporación a este grupo de antifúngicos. A pesar de presentar un mecanismo de acción similar, esta molécula tiene algunas características farmacocinéticas distintas a las del resto del grupo. Hoy en día se dispone de amplia información acerca del comportamiento farmacocinético de micafungina procedente, fundamentalmente, de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Sin embargo, el conocimiento de la farmacocinética de esta equinocandina en poblaciones especiales es mucho más limitado. El objetivo de la presente revisión es analizar la información disponible sobre la farmacocinética de micafungina en pediatría, pacientes ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en pacientes trasplantados.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Differential pharmacokinetic characteristics of micafungin. Experience in special populations

Keywords:
Micafungin
Pharmacokinetics
Pediatrics
The elderly
Renal insufficiency
Liver failure
Transplantation

ABSTRACT

Currently, three echinocandins are available for the treatment of fungal infections. Micafungin is the latest drug to be incorporated into this group of antifungal agents. Although the mechanism of action of micafungin is similar to that of other echinocandins, this molecule has certain pharmacokinetic characteristics that distinguish it from other drugs in this group. Nowadays, there is wide information on the pharmacokinetic behavior of micafungin, mainly from patients included in clinical trials. However, there is far less knowledge of the pharmacokinetics of this echinocandin in special populations. The aim of the current review was to analyze the available information on the pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients, the elderly, patients with renal insufficiency or liver failure, and transplant recipient.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La correcta prescripción de un fármaco en poblaciones especiales debe contemplar las diferencias en el comportamiento farmacocinético y el diferente grado de sensibilidad de estas personas ante la acción terapéutica y la potencial toxicidad de dicho fármaco[1]. En el caso concreto de los antimicrobianos, el estudio de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos fármacos es especialmente importante, ya que se han observado distintas relaciones entre las concentraciones alcanzadas en el organismo y la erradicación o la selección de resistencias de microorganismos[2]. Por esta razón, el conocimiento del comportamiento farmacocinético de un determinado antimicrobiano puede ser crítico para contemplar o descartar su utilización cuando se producen infecciones en determinadas localizaciones. Asimismo, el conocimiento de la farmacocinética de algunas moléculas en poblaciones especiales suele ser limitado, ya que la mayoría de estudios clínicos introduce unos criterios de inclusión que frecuentemente no contemplan a pacientes pediátricos, de edad avanzada, trasplantados o a los que presentan insuficiencia renal o

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sgrau@hospitaldelmar.cat (S. Grau Cerrato).

0213-005X/$ - see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

hepática. Y es ampliamente conocido que estas poblaciones se caracterizan por presentar unas variaciones farmacocinéticas que deben considerarse a la hora de establecer un régimen específico de dosificación para un fármaco determinado con el fin de evitar comprometer su eficacia y seguridad. Micafungina es el último representante de las equinocandinas que se ha incorporado al arsenal terapéutico de los antifúngicos sistémicos. El objetivo de la presente revisión es analizar las características farmacocinéticas diferenciales de micafungina en pacientes pertenecientes a las poblaciones descritas anteriormente.

Pediatría

A pesar de que la experiencia clínica con equinocandinas en esta población es más limitada que en adultos, su uso en pediatría ha ido aumentando, principalmente en niños de alto riesgo, incluyendo prematuros, neonatos y niños con cáncer. En la tabla 1 se detallan los parámetros farmacocinéticos de las distintas equinocandinas en este grupo poblacional[3]. Todas ellas presentan un elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas que supera el 97% y una buena distribución tisular.

En el caso concreto de micafungina, se dispone de datos farmacocinéticos en distintos grupos de edad pediátrica. Un estudio tuvo como objetivo determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de micafungina en pacientes pediátricos con neutropenia que recibieron dosis de 0,5 mg/kg/día o superiores[4]. Este estudio incluyó pacientes de entre 2 y 17 años procedentes de 7 instituciones de Estados Unidos. Se establecieron 2 grupos de edad, el primero comprendió el rango 2-12 años y el segundo 13-17 años. Asimismo, se distribuyeron grupos de, aproximadamente, 8 pacientes para recibir dosis desde 0,5 hasta 4,0 mg/kg/día a intervalos crecientes de 0,5 mg, con el objetivo de obtener información de 96 pacientes. Finalmente, no se alcanzó este número y se reclutaron 78 pacientes durante el período de estudio, 58 en el grupo 2-12 años y 20 en el de 13-17 años. El análisis farmacocinético incluyó datos procedentes de 73 pacientes. En la tabla 2 se expresan los datos farmacocinéticos más relevantes de este estudio. En el día 1, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de 24 h (ABC_{0-24}) aumentaron linealmente de forma proporcional a la dosis. En el día 4, en el que se estimó que se alcanzaba el estado estacionario, tanto la C_{max} como el ABC_{0-24} se correlacionaron más con la dosis de forma lineal y fueron relativamente superiores a los observados el día 1. La media de los valores del aclaramiento (Cl) y del volumen de distribución en el estado estacionario (Vd_{ee}) permaneció constante entre los rangos de dosis. En una revisión posterior sobre micafungina en pediatría[5], en el análisis de los datos procedentes del estudio anterior se destacó que la C_{max}, el Vd_{ee}, el Cl y la semivida biológica ($T_{1/2}$) presentaron un perfil dependiente de la edad. Asimismo, no se observó una acumulación del fármaco en el día 4. La $T_{1/2}$ fue más corta, la C_{max} menor, el Vd_{ee} mayor y el Cl más rápido en niños entre 2-8 años comparados con el rango 9-17 años, planteándose que el grupo 2-8 años precisaría dosis 1,5-2 veces más elevadas (tabla 2). Se ha propuesto que este comportamiento farmacocinético se correlaciona bien con dosis de 3-4,5 mg/kg/día en el rango de 2-8 años, frente a 2-3 mg/kg/día en el de 9-17 años[3]. Un estudio posterior incorporó el peso a la población pediátrica de entre 2 y 17 años incluida en la experiencia descrita anteriormente, con el objetivo de adecuar la dosis de micafungina a la población pediátrica[6]. Se observó que la población con un peso entre 10 y 20 kg requería mayores ajustes de dosis, ya que para alcanzar valores similares de ABC_{0-24} que en niños de peso superior o en adultos, precisaban el doble de dosis de micafungina. Esta situación se explicaría por la presencia de un mayor Cl de este antifúngico en la población de menor peso.

También se dispone de algunas experiencias en niños de menor edad. Un estudio evaluó la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de una dosis única de micafungina en prematuros ≤ 40 semanas[7]. Se incluyó a 18 niños con un peso > 1 kg, distribuidos en grupos de 6 para recibir 3 dosis distintas (0,75, 1,5 o 3,0 mg/kg). Asimismo, se incluyó a 5 niños con un peso entre 0,5 y 1 kg a los que se administró únicamente la dosis de 0,75 mg/kg. Lamentablemente, no pudieron extraerse suficientes datos de esta población. En el grupo > 1 kg se observó una relativa proporcionalidad entre la dosis de micafungina y el valor medio de la C_{max} y del ABC_{0-24}. Los valores de la $T_{1/2}$ y del Vd_{ee} se mantuvieron con independencia de la dosis. Cuando se compararon estos valores con los descritos en niños, se observó que el Cl en neonatos > 1 kg fue entre 1,7 y 2,6 veces mayor al observado en niños de 2-8 años y 9-17 años, respectivamente ($p < 0,017$). Esta misma observación se produjo cuando se compararon los valores de la constante de eliminación y del Vd_{ee}. Un estudio abierto evaluó la seguridad y la farmacocinética de micafungina en 13 niños con sospecha de candidemia o candidiasis invasora y con una edad que oscilaba entre > 48 h y < 120 días de vida[8]. Se administró una dosis de 7 mg/kg a los niños con un peso ≥ 1 kg y de 10 mg/kg a los < 1 kg. La duración media del tratamiento fue de 5 y 4 días, respectivamente. Un niño del grupo de dosis de 7 mg/kg/día recibió 33 dosis al confirmarse la presencia de candidiasis. Se observó que el Cl ajustado por peso fue un 21% menor en niños con un peso ≥ 1 kg. Asimismo, el Vd_{ee} ajustado por peso fue mayor en niños con peso < 1 kg. En otra experiencia se utilizó una dosis de 15 mg/kg/día en neonatos > 48 h con sospecha de infección fúngica sistémica[9]. Se incluyó a 12 neonatos que recibieron 5 dosis de micafungina. En este caso, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos cuando se compararon los niños con un peso mayor y menor de 1 kg. Finalmente, un estudio reciente efectuó un modelo farmacocinético en población pediátrica mediante la información obtenida con dosis de micafungina entre 0,75 y 15 mg/kg/día[10]. El modelo alométrico aplicado se ajustó correctamente con los datos farmacocinéticos. De nuevo se observó que micafungina presenta una farmacocinética lineal en dosis de entre 0,75 y 15 mg/kg/día que demuestra la posibilidad de ser administrada sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Tabla 1
Comparación de distintos parámetros farmacocinéticos de las equinocandinas en pediatría (2-17 años)

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
V_d (l/kg)	ND	0,24-42	0,42-0,58
Cl (ml/min/m²)	5,2-8,6	14,2-24,3	13,3-21,7
$T_{1/2}$ (h)	8,2-16,5	12,2-17,3	18,9-26,0
Metabolismo	Hidrólisis y acetilación	Mediante arilsulfatasa y COMT	Hidrólisis

Cl: aclaramiento; COMT: catecol-O-metil transferasa; ND; no disponible; $T_{1/2}$: semivida biológica; V_d: volumen de distribución.
Adaptada de VandeBussche et al[3].

Tabla 2
Perfil farmacocinético de micafungina en niños con neutropenia febril administrada a dosis crecientes

Dosis (mg/kg)	Día de estudio	C_{max} (μg/ml)	ABC_{0-24} (μg/h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
0,5	1	3,7 ± 1,0	19,0 ± 1,9	12,6 ± 0,7
	4	6,4 ± 1,4	27,9 ± 2,3	12,3 ± 1,0
2	1	15,3 ± 3,8	83,0 ± 7,4	13,2 ± 2,0
	4	21,4 ± 9,7	94,3 ± 16,3	12,2 ± 0,7
4	1	30,3 ± 6,9	191,4 ± 21,2	11,6 ± 1,0
	4	43,5 ± 9,2	301,9 ± 42,7	13,5 ± 1,5
		2-8 años		9-17 años
Cl (ml/min/kg)		0,385 ± 0,15 [a]		0,285 ± 0,12
Vd_{ee} (l/kg)		0,35 ± 0,18 [a]		0,28 ± 0,09
$T_{1/2}$ (h)		11,6 ± 2,8 [b]		13,3 ± 4,3

ABC_{0-24}: área bajo la curva de 24 h; Cl: aclaramiento; C_{max}: concentración máxima; $T_{1/2}$: semivida biológica; Vd_{ee}: volumen de distribución en el estado estacionario.
[a] Significativamente mayores.
[b] Significativamente menor.
Adaptada de Seibel et al[4].

Tabla 3
Comparación de parámetros farmacocinéticos de micafungina ajustados por peso en función de la edad en la población pediátrica

Población	Cl (ml/h/kg) (± DE)	$T_{1/2}$ (h) (± DE)	Vd_{ee} (l/kg) (± DE)
Neonatos > 1 kg	38,9 ± 12,1	8,3 ± 1,8	0,435 ± 0,111
Niños 2-8 años	22,5 ± 8,6	11,5 ± 2,9	0,335 ± 0,16
Niños 9-17 años	15,1 ± 6,3	13,4 ± 3,8	0,243 ± 0,074
Adultos	14,6 ± 3,4	13,1 ± 3,0	0,256 ± 0,052
Adultos 66-78 años	12,0 ± 1,7	14,9 ± 1,0	0,239 ± 0,027

Cl: aclaramiento; DE: desviación estándar; $T_{1/2}$: semivida biológica; Vd_{ee}: volumen de distribución en estado estacionario.

Tabla 4
Farmacocinética de micafungina en voluntarios con insuficiencia renal frente a voluntarios con función renal normal

	ClCr (ml/min)		p
	< 30	> 80	
$ABC_{0-\infty}$(µg/h/ml)	116,2 ± 32,4	120,9 ± 16,7	ns
Cl (ml/h/kg)	11,1 ± 1,9	10,0 ± 1,6	ns
Vd_{ee} (ml/kg)	215 ± 30	202 ± 36	ns
$T_{1/2}$ (h)	14,8 ± 1,7	15,1 ± 1,8	ns
C_{max} (µg/ml)	8,7 ± 2,9	8,2 ± 1,4	ns

$ABC_{0-\#inf}$: área bajo la curva desde 0 hasta infinito; Cl: aclaramiento; ClCr: aclaramiento de creatinina; C_{max}: concentración máxima; ns: no significativa; $T_{1/2}$: semivida biológica; Vd_{ee}: volumen de distribución en el estado estacionario.

o insuficiencia hepática moderada. Los autores justifican 2 razones para la administración de este antifúngico en dosis mayores que en la población adulta. En primer lugar, por precisar una mayor exposición a los fármacos para alcanzar concentraciones suficientes en localizaciones concretas, como en el sistema nervioso central. Una segunda justificación se derivaría de que, a pesar de que la estimación absoluta del Cl en niños es inferior a la de los adultos (0,05 frente a 1,17 l/h), cuando se calcula el Cl ajustado al peso, este parámetro es mayor en niños que en adultos (0,043 frente a 0,017 l/h/kg), lo que significa que en la población pediátrica se precisan dosis mayores basadas en el peso para alcanzar valores de ABC_{0-24} comparables a las de los adultos. En la tabla 3 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos de micafungina por grupos de edad[7,11].

Ancianos

Aunque micafungina se ha utilizado en un número elevado de pacientes mayores de 65 años, la información referente a los parámetros farmacocinéticos en esta población es muy limitada. Una revisión sobre farmacodinamia y farmacocinética de micafungina en distintos grupos de edad consideraba que este antifúngico no precisaba ajuste de dosis en pacientes ancianos[12]. Se dispone de datos publicados en forma de resumen procedentes de un estudio que comparó 10 voluntarios entre 66 y 78 años frente a otros 10 con edad comprendida entre 20 y 24 años[13]. Todos ellos recibieron una dosis de 50 mg del antifúngico en una perfusión de 1 h. La C_{max} se obtuvo, en ambos grupos, al finalizar la perfusión con valores similares de 4,968 ± 0,5999 y 4,949 ± 0,562 µg/ml para los grupos de mayor y menor edad, respectivamente. No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros farmacocinéticos estudiados, incluyendo la unión a proteínas plasmáticas, que alcanzó valores de 99,85 ± 0,01 y 99,85 ± 0,02, respectivamente

Insuficiencia renal

La acción inicial de una arilsulfatasa y, posteriormente, de una catecol-O-metiltransferasa da lugar a los 2 metabolitos de micafungina, conocidos como M_1 y M_2[14]. Hay un tercer paso metabólico que consiste en un proceso de hidroxilación catalizado por el citocromo P450, produciéndose un nuevo metabolito denominado M_5[15]. Sin embargo, este último paso metabólico no es mayoritario in vivo. Más de un 90% de la eliminación, tanto de micafungina inalterada como de sus metabolitos, se produce por vía biliar para, finalmente, ser excretado por las heces.

Estos datos sugieren que micafungina no precisaría de un ajuste especial de dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

A partir de esta información se diseñó un ensayo en fase I, abierto, de grupos paralelos, en voluntarios con insuficiencia renal con el fin de averiguar el comportamiento farmacocinético de micafungina en esta población[16]. Un total de 9 voluntarios con aclaramiento de creatinina (ClCr) < 30 ml/min se compararon frente a 9 controles con ClCr > 80 ml/min, ajustados por peso, edad y sexo. Todos ellos recibieron una dosis única de micafungina de 100 mg en perfusión intravenosa de 1 h. La tabla 4 muestra los parámetros farmacocinéticos más importantes de ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de unión a proteínas analizados en diferentes tiempos.

Se ha descrito un caso clínico en el que micafungina se utilizó como terapia de rescate en un paciente que había desarrollado insuficiencia renal al recibir anfotericina B[17]. El paciente presentaba una leucemia mieloide aguda y había desarrollado una aspergilosis invasora. Durante el tratamiento con anfotericina B, los valores de creatinina sérica empeoraron desde 1,85 hasta 4,1 mg/dl, momento en el cual se decidió instaurar tratamiento con micafungina en dosis de 300 mg/24 h. El tratamiento se mantuvo durante 50 días, observándose regresión del infiltrado pulmonar atribuido a la aspergilosis, junto con la normalización de los valores de creatinina sérica.

Se dispone de una experiencia cuyo objetivo fue analizar la farmacocinética de micafungina en pacientes críticos con fallo renal agudo y sometidos a hemodiafiltración continua (HDFC)[18]. Se incluyó a 13 pacientes que recibieron tratamiento con micafungina, 4 de los cuales fueron sometidos a HDFC para mantener el balance de fluidos y electrolitos. Para la evaluación farmacocinética se utilizó la ratio dosis/peso corporal y se aplicó un modelo monocompartimental. Los valores de Vd_{ee} fueron de 17,5 ± 4,4 y de 16,2 ± 6,8 l para los pacientes sometidos a HDFC con respecto a los que no la recibieron. El Cl fue de 1,4 ± 0,7 para ambos grupos, por lo que no se observaron diferencias significativas en ninguno de los valores.

Insuficiencia hepática

El mismo estudio en fase I comentado anteriormente que incluyó a sujetos con insuficiencia renal, también analizó la farmacocinética de micafungina en voluntarios con insuficiencia hepática moderada[16]. La farmacocinética de micafungina se comparó en un total de 8 voluntarios con una puntuación de Child-Pugh en el rango 7-9, frente a 8 voluntarios sanos. Todos ellos recibieron una dosis única de 100 mg del antifúngico. La etiología más común de la hepatopatía fue la infección crónica por hepatitis C. Todos ellos presentaron ascitis y edema, mientras que 6 (75%) de los 8 también tenían hepatomegalia. Los valores medios de los pacientes hepatópatas de ALT fueron de 114 ± 172 U/l, los de AST de 108 ± 92 U/l y la bilirrubina de 1,6 ± 1,6 mg/dl. La tabla 5 muestra los valores de los parámetros farmacocinéticos estudiados. Los resultados mostraron un valor de $ABC_{0-\infty}$ estadísticamente inferior en el grupo de voluntarios con insuficiencia hepática. Asimismo, se observó una tendencia hacia un valor de C_{max} inferior en este grupo (p = 0,07). No se observaron diferencias en el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas transcurridas 1 h (0,20 ± 0,03 frente a 0,20 ± 0,02%; p = 1) y 8 h (0,18 ± 0,03 frente a 0,19 ± 0,02%; p = 0,6) de la administración.

Otro estudio comparó la farmacocinética de micafungina en ratas con insuficiencia hepática aguda inducida por tetracloruro de carbono (CCl_4) frente a un grupo control[19]. Cuando se compararon los pa-

Tabla 5
Farmacocinética de micafungina en voluntarios con insuficiencia hepática moderada frente a voluntarios

	$ABC_{0-\infty}$ (μg/h/ml)	Cl (ml/h/kg)	Vd_{ee} (ml/kg)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/ml)
IH moderada	97,5 ± 19*	10,9 ± 1,7	212 ± 37	14,3 ± 1,5	7,0 ± 1,9
Voluntarios sanos	125,9 ± 26,4	9,8 ± 1,8	199 ± 29	14,6 ± 3,0	8,8 ± 1,8

$ABC_{0-\infty}$: área bajo la curva desde 0 hasta infinito; Cl: aclaramiento; C_{max}: concentración máxima; IH: insuficiencia hepática; $T_{1/2}$: semivida biológica; Vd_{ee}: volumen de distribución en el estado estacionario.
* p = 0,03.

Tabla 6
Farmacocinética de micafungina en pacientes receptores de trasplante de hígado tras recibir dosis de 40-50 mg/día de este antifúngico (media ± desviación estándar)

$T_{1/2}$ (h)	Cl (l/h)	Vd_{ee} (l)	C_{max} (μg/ml)	C_{min} (μg/ml)	ABC (μg/h/ml)
13,64 ± 2,77	0,597 ± 0,084	11,53 ± 1,38	6,31 ± 1,08	1,65 ± 0,54	50,04 ± 6,48

ABC: área bajo la curva; Cl: aclaramiento; C_{max}: concentración máxima; C_{min}: concentración mínima; $T_{1/2}$: semivida biológica; Vd_{ee}: volumen de distribución en el estado estacionario.

rámetros bioquímicos basales se observó que el grupo tratado con CCl_4 presentaba valores superiores de enzimas hepáticas, creatinina y bilirrubina, con diferencias estadísticamente significativas. La administración de una dosis de 6 mg/kg de micafungina mostró valores de $T_{1/2}$, Vd_{ee} y T de permanencia de micafungina en plasma (ABMC/ABC) superiores en las ratas con fallo hepático. La constante de eliminación fue superior en el grupo control. Asimismo, se observó un aumento significativo en la ratio concentración de micafungina en pulmón/plasma en las ratas tratadas con CCl_4, mientras que permanecieron similares las referentes a hígado y riñón respecto a las plasmáticas. Otro estudio en ratas analizó si la farmacocinética de micafungina se alteraba en presencia de cambios en la bilirrubina sérica[20]. Micafungina se administró en una dosis de 3 mg/kg a 2 grupos de ratas con hiperbilirrubinemia inducida (ligadura de 13 h y de 7,5 días en conducto biliar) y a ratas control. Se observó un mayor valor de $T_{1/2}$ y de $ABC_{0-\infty}$para micafungina en el grupo de ratas con una ligadura más prolongada, mientras que la constante de eliminación y el Cl fueron inferiores, con valores de p < 0,01 para todos ellos.

Trasplante

Un estudio tuvo como objetivo determinar la dosis máxima y el perfil farmacocinético de micafungina administrada de forma concomitante con fluconazol en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica[21]. Un total de 62 pacientes recibió tratamiento con 400 mg de fluconazol junto con micafungina a dosis de entre 12,5 y 200 mg/día durante 10,7 ± 4,31 días. Los resultados indicaron que la acumulación de las concentraciones de micafungina entre los días 1 y 7 de administración seguía una farmacocinética lineal. Mientras que en el día 1, tanto la C_{max} como el $ABC_{0-\infty}$fueron proporcionales a la dosis, en el día 7 se observó una ligera variabilidad derivada de la alteración de los valores medios producida por el comportamiento interindividual de alguno de los participantes en el estudio. A pesar de ello se mantuvo la proporcionalidad observada en los valores obtenidos el primer día. No pudo establecerse una dosis máxima tolerada.

Un estudio determinó la concentración plasmática de micafungina en 20 receptores de trasplante hepático y evaluó la seguridad de micafungina basándose en los parámetros farmacocinéticos[22]. Estos pacientes recibieron dosis de entre 100 y 300 mg de micafungina tras ser diagnosticados de una infección fúngica invasora. Se observó que la ratio concentración/dosis era significativamente mayor en los pacientes que presentaban valores de bilirrubina > 5 mg/dl (p < 0,001). Basándose en estos resultados se consideró a micafungina como segura en esta población, pero con la recomendación de efectuar monitorización de valores plasmáticos con el fin de ajustar la dosis del antifúngico.

La isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 se considera íntimamente relacionada con el metabolismo de micafungina. La ratio de excreción urinaria 6β-hidroxilcortisol/cortisol se considera en la actualidad como una medida adecuada de la actividad del CYP3A4. Un estudio tuvo como objetivo determinar el comportamiento farmacocinético de micafungina en receptores de trasplante hepático de diferente tamaño y analizar el efecto de la actividad hepática del CYP3A4 en la farmacocinética de este antifúngico[23]. Esta experiencia incluyó 9 pacientes que recibieron dosis profilácticas de 50 y 100 mg de micafungina. Como hallazgo principal, se observó que en 1 paciente que presentaba una ratio volumen de injerto/volumen estándar de hígado (VI/VEH) extremadamente pequeña (25,9%) en el momento del trasplante, los valores de ABC_{0-12h} en dosis de 50 y 100 mg fueron de 79,38 y 601,17 μg/h/ml, respectivamente. El $T_{1/2}$ fue de 16,01 y 75,75 h, observándose una saturación en la eliminación únicamente con la dosis de 100 mg. La ratio de excreción urinaria 6β-hidroxilcortisol/cortisol en este paciente fue significativamente menor que en otros pacientes con ratios VI/VEH mayores del 30% (p < 0,05). Se propuso como posible explicación el menor contenido en CYP3A4 en el hígado de este paciente en comparación con los receptores de injertos de tamaño normal, por lo que se concluyó que este tipo de pacientes debería recibir una dosis máxima de 50 mg de micafungina.

Otro estudio incluyó entre sus objetivos el análisis de la farmacocinética de micafungina en receptores de hígado procedente de donantes vivos y la influencia de la hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC) en el aclaramiento de este antifúngico[24]. Un total de 6 pacientes recibió una dosis de micafungina de entre 40 y 50 mg/día durante las 3 semanas posteriores al trasplante. La ratio VI/VEH media fue del 35,03%, con un rango del 25,6-44,9%. Para el análisis farmacocinético se recogieron muestras de sangre a distintos tiempos, así como muestras procedentes del ultradiafiltrado. En la tabla 6 se muestran los valores medios de los parámetros farmacocinéticos más importantes. El $T_{1/2}$ fue de 12,86 ± 0,34 h en pacientes con ratio VI/VEH < 34% frente a 14,37 ± 4,15 h en los que presentaron ratios > 35%. No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de micafungina entre estos 2 grupos. A partir de esta información y de los datos de eficacia clínica se consideró que la dosis óptima de micafungina en estos pacientes debería ser, aproximadamente, de 40-50 mg. Uno de los pacientes fue sometido a HDVVC, observándose una ratio de concentración de micafungina intra-extra dializador y un aclaramiento de 0,96 ± 0,04 y de 0,054 ± 0,04 ml/min/kg, respectivamente. El ultrafiltrado acumuló 1,0 mg de micafungina. Estos resultados muestran que la HDVVC tiene un efecto despreciable en la farmacocinética de este antifúngico y que, por lo tanto, no se precisa ajuste de dosis en pacientes que deban someterse a esta técnica.

Asimismo, se dispone de información acerca de las posibles alteraciones farmacocinéticas derivadas de la coadministración de micafungina y otros fármacos utilizados en pacientes sometidos a trasplantes. Micafungina es un sustrato limitado del citocromo P450 y presenta un efecto inhibitorio limitado sobre la isoenzima CYP3A[25]. La farmacocinética de micafungina no se modifica significativamente por la administración de la mayoría de fármacos inmunosupresores, así como de antifúngicos azólicos, anfotericina B o rifampicina. Sin embargo, se recomienda un estrecho seguimiento de las concentraciones de sirolimus al poder incrementarse en más del 20% el valor de la ABC de este fármaco cuando se administra conjuntamente con micafungina.

El perfil farmacocinético-farmacodinámico (Pk/Pd) intrapulmonar tras la administración de 150 mg de micafungina se estudió en

20 pacientes sometidos a trasplante de pulmón[26]. La C_{max} en plasma, fluido de revestimiento epitelial y en células alveolares fue de 4,93 ± 0,97, 1,38 ± 1,93 y 17,41 ± 24,25 µg/ml, respectivamente. El T_{max} en estas localizaciones fue de 4,0 ± 0,5, 24,2 ± 1,8 y 17,9 ± 1,4 h, respectivamente. El $T_{1/2}$ plasmático fue de 12,1 h. La ratio C_{max}/CIM_{90} en plasma fue de 3,2 y 316,0 para micafungina libre y total, respectivamente. Este índice alcanzó valores de 88,5 y 1.115,4 en líquido de revestimiento epitelial y células alveolares, respectivamente. Las concentraciones de micafungina permanecieron por encima de la CIM_{90} de *Aspergillus fumigatus* durante 24 h en todos los compartimientos estudiados. La ratio ABC_{0-24}/CIM_{90} fue de 5.077, 923,1 y 13.340 en plasma, líquido de revestimiento epitelial y células alveolares, respectivamente. La aplicación de diversas simulaciones farmacocinéticas indicó que las concentraciones de micafungina en líquido de revestimiento epitelial y células alveolares continuarían aumentando durante 14 días hipotéticos de tratamiento. Asimismo, todos los índices Pk/Pd estudiados se mostraron favorables en la prevención de la aspergilosis.

Conclusiones

Se dispone de un número muy limitado de estudios sobre la farmacocinética de micafungina en poblaciones especiales. En pediatría, parece aconsejable que los niños de 2-8 años reciban dosis superiores a los de 9-17 años. El Cl de micafungina en neonatos es superior al observado en estas franjas de edad, llegándose a proponer dosis mayores a las recomendadas en niños de más edad. El comportamiento farmacocinético de micafungina en ancianos es similar al observado en la población adulta. La insuficiencia renal no altera la farmacocinética de micafungina mientras que, a pesar de observarse algunas modificaciones en insuficiencia hepática moderada, la evidencia disponible indica que no se requiere ajuste de dosis en esta situación. Se ha propuesto que las dosis de micafungina en trasplante hepático deberían situarse alrededor de los 50 mg y que podrían considerarse como aceptables dosis superiores en otros trasplantes, como el de pulmón.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Poggesi I, Strolin Benedetti M, Whomsley R, Le Lamer S, Molimard M, Watelet JB. Pharmacokinetics in special populations. Drug Metabolism Reviews. 2009;41: 422-54.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-10.
3. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. Ann Pharmacother. 2010;44:166-77.
4. Seibel N, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febril neutropenic pediatric patients. Antimicrobial Agents Chemother. 2005;49:3317-24.
5. Ashouri N, Singh J, Arrieta A. Micafungin in pediatrics: when one sizes does not fit all. Expert Opin Drug Metabol Toxicol. 2008;4:463-9.
6. Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3714-9.
7. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, Van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. Pediatr Infect Dis. J 2006;25:1110-5.
8. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:93-9.
9. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:412-5.
10. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:2633-7.
11. Wiederhold NP, Lewis II JS. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:1155-66.
12. Catalán-González M, Montejo-González JC. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of micafungin in adults, children and neonate. Rev Iberoam Micol. 2009;26:23-34.
13. Mukai T, Ohkuma T, Nakahara K, Takaya T, Uematsu T, Azuma J. Pharmacokinetics of FK463, a novel echinocandin analogue, in elderly and non-elderly subjects. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Sept and Dec; Chicago, United States. A-30.
14. Wagner C, Graninger W, Presterl, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmadodynamics and clinical applications. Pharmacology. 2006;78:161-77.
15. Joseph JM, Jain R, Danziger LH. Micafungin: a new echinocandin antifungal. Pharmacotherapy. 2007;27:53-67.
16. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. J Clin Pharmacol. 2005;45:1145-52.
17. Yokote T, Akioka T, Oka S, Fujisaka T, Yamano T, Hara S, et al. Successful treatment with micafungin of invasive pulmonary aspergillosis in acute mieloide leucemia, with renal failure due to amphotericin B therapy. Ann Hematol. 2004;83:64-6.
18. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receving continuous hemodiálisis filtration. Yakugaku Zasshi. 2007;127:897-901.
19. Konishi H, Sudo M, Sumi M, Morii H, Minouchi T, Aimoto T, et al. Pharmacokinetic behavior of micafungin in rats with cabon tetrachloride-induced acute hapatic failure. Biol Pharm Bull. 2005;28:556-9.
20. Konishi H, Fukushima K, Sudo M, Sumi M, Minouchi T, Iga I, et al. Reduced elimitation clearance of micafungin in rats with cholestatic hyperbilirubinemia. Fundam Clin Pharmacol. 2009;24:457-62.
21. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1331-6.
22. Muraki Y, Iwamoto T, Kagawa Y, Sakurai H, Usui M, Isaji S, et al. The impact of total bilirubin on plasma micafungin levels in living-donor transplantation recipients with severe liver dysfunction. Biol Pharm Bull. 2009;32:750-4.
23. Mouchizuki N, Matsumoto K, Ohno K, Shimamura T, Furukawa H, Todo S, et al. Effects of hepatic CYP3A4 activity on disposition of micafungin in liver transplant recipients with markedly small-for-size grafts. Transplant Proc. 2006;38:3649-50.
24. Kishino S, Ohno K, Shimanura T, Furukawa H, Todo S. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. Clin Transplant. 2004;18:676-80.
25. Fortún-Abete J. Micafungin for therapy of invasive candidiasis in solid transplant recipients. Rev Iberoam Micol. 2009;26:65-8.
26. Walsh TJ, Goutelle S, Jelliffe RW, Golden JA, Little EA, De Voe C, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in adult transplant patients. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:3451-9.