



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



¿Por qué micafungina puede ser de elección en el paciente pediátrico?

José Tomás Ramos Amador^{a,*}, Luis Prieto Tato^b y Sara Guillén Martín^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Niños
Prematuros
Micafungina

La micafungina es una equinocandina aprobada por la European Medicines Agency como tratamiento de la candidiasis invasora en niños, incluidos grandes prematuros, y como profilaxis en niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), o en quienes se prevea una duración prolongada de la neutropenia. Tiene buena actividad sobre diferentes especies de *Candida* spp., incluidas las resistentes a fluconazol. Aunque tiene actividad sobre *Aspergillus* spp., se ha utilizado sobre todo en terapia de combinación en aspergilosis invasoras. Se dispone de una amplia información del uso de micafungina en niños, incluidos neonatos, siendo la única equinocandina aprobada en menores de 3 meses. Se ha evaluado su eficacia, farmacocinética y seguridad en ensayos en fases II y III en niños, en los que ha demostrado su eficacia y seguridad en estudios comparativos con anfotericina B liposomal y fluconazol. Micafungina tiene un perfil farmacocinético en niños que permite su dosificación intravenosa 1 vez al día, con un aclaramiento aumentado respecto al adulto, por lo que las dosis pediátricas son relativamente más altas. La dosis más apropiada en niños menores de 40 kg es de 2 mg/kg/día como tratamiento de candidiasis invasora y de 1 mg/kg/día como profilaxis en niños sometidos a TPH. En neonatos las dosis deben ser superiores. En prematuros, las dosis más apropiadas para alcanzar valores en parénquima cerebral deberían ser de 7 mg/kg/día y de 10 mg/kg en mayores y menores de 1.000 g, respectivamente. Tiene escasas interacciones medicamentosas y un aceptable perfil de seguridad, siendo rara la retirada de la medicación por efectos adversos, si bien se recomienda la monitorización de las transaminasas durante el tratamiento, y la valoración del riesgo-beneficio en pacientes con hepatopatía o administración conjunta de agentes hepatotóxicos.

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

Why might micafungin be the drug of choice in pediatric patients?

ABSTRACT

Keywords:

Children
Premature infants
Micafungin

Micafungin is an echinocandin approved by the European Medicines Evaluation Agency for the treatment of invasive candidiasis in children, including premature infants born before 29 weeks of pregnancy, and as prophylaxis in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation or patients at risk of prolonged neutropenia. This drug has good activity in several *Candida* spp., including those resistant to fluconazole. Although micafungin is active against *Aspergillus* spp., it has been used mainly in combination therapy for invasive aspergillosis. There is ample information on the use of micafungin in children, including neonates, and this drug is the only echinocandin approved for use in infants aged less than 3 months. The efficacy, pharmacokinetics and safety of micafungin have been evaluated in phase II and III clinical trials in children, in which its efficacy and safety were demonstrated in comparison with liposomal amphotericin B and fluconazole. The pharmacokinetic profile of micafungin in children allows once daily intravenous administration, with greater clearance than in adults, and consequently pediatric doses are relatively higher. The most appropriate dose in children weighing less than 40 kg is 2 mg/kg/day in the treatment of invasive candidiasis and 1 mg/kg/day as prophylaxis in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. Doses in neonates should be higher. In premature infants, the most appropriate doses to achieve levels in the brain parenchyma are 7 mg/kg/day and 10 mg/kg/day in those weighing more and less

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtramos.hugf@salud.madrid.org (J.T. Ramos Amador).

than 1,000 g, respectively. Micafungin has few drug-drug interactions and an acceptable safety profile. Withdrawal of this drug due to adverse effects is rare, although transaminase monitoring is recommended during treatment, as well as evaluation of the risk-benefit balance in patients with liver disease or concomitant administration of hepatotoxic drugs.

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

Introducción

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) constituyen un grave problema en niños inmunodeprimidos por su elevada frecuencia y gravedad. Las infecciones constituyen la primera causa de mortalidad entre los niños inmunodeprimidos, y entre ellas destacan las infecciones fúngicas^{1,2}. Las IFI están adquiriendo una importancia creciente en pediatría en la medida en la que aumenta la población de pacientes inmunodeprimidos y su supervivencia. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de los factores de riesgo asociados a las IFI, en las técnicas de diagnóstico y en el arsenal terapéutico disponible, lo que ha permitido avanzar en su prevención y tratamiento. A diferencia de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en quienes predominan las infecciones fúngicas mucocutáneas, en pacientes trasplantados y oncológicos, niños de cuidados intensivos y grandes prematuros predominan las IFI, en quienes se acompañan de una elevada mortalidad, que puede superar el 50% en niños con trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) y leucemia mieloide aguda³ y alcanza el 20-30% en las candidemias en unidades de neonatología, tanto mayor cuanto más prematuridad⁴. En niños con cáncer o TPH, las infecciones por *Candida* continúan siendo las más frecuentes, aunque se está experimentando un notable aumento en las infecciones por *Aspergillus*, y en menor grado por zigomicetos y *Scedosporium*³. Aunque también se deben tener en cuenta los hongos filamentosos en neonatología, éstos siguen siendo excepcionales en cuidados intensivos neonatales^{1,5}.

El gran prematuro tiene un riesgo particularmente alto de IFI y meningitis, sobre todo por *Candida* spp. El riesgo de candidemia es inversamente proporcional a la edad gestacional¹⁴. La incidencia es muy variable de unos centros a otros, oscilando entre el 3 y el 23% en menores de 1.000 g^{4,5}. Además, el riesgo de diseminación es mucho mayor en grandes prematuros. En un amplio estudio multicéntrico en Estados Unidos, el 7% de los niños menores de 1.000 g desarrolló candidemia, y de ellos el 10% meningitis⁴. Por ello, una elevada proporción de los neonatos que sobrevive a una candidiasis invasora presenta secuelas neurocognitivas posteriores⁵. Entre los factores de riesgo de IFI en prematuros se incluyen los intrínsecos al huésped, como la inmadurez del sistema inmune y de las barreras cutaneomucosas, y otros extrínsecos como la utilización habitual de antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, canalización de vías centrales, intubación y ventilación mecánica o el uso de esteroides⁶. La mayor parte de las infecciones por *Candida* en prematuros ocurre en las primeras 6 semanas⁵, lo cual es importante en cuanto a la duración de la profilaxis de candidiasis invasora en grandes prematuros, como se hace en algunas unidades de cuidados intensivos neonatales⁵.

En niños oncológicos, las IFI se asocian a una elevada mortalidad, no sólo los hongos filamentosos sino también la candidiasis invasora. El riesgo de diseminación de la candidiasis invasora es mayor que en adultos. En la infancia, el riesgo de shock séptico y meningitis es mayor que en adultos. En un extenso estudio prospectivo, se observó que el 20% de los niños con cáncer y candidemia tuvo shock séptico y el 11% desarrolló meningitis, en comparación al 10 y el 1% de los adultos, respectivamente⁷. Entre los factores de riesgo asociados a IFI se incluyen el grado y la duración de la neutropenia, la intensidad de la quimioterapia y la presencia de mucositis.

Durante décadas, el único antifúngico disponible para el tratamiento de las IFI en niños ha sido la anfotericina B-desoxicolato, que

se asocia a una elevada toxicidad y eficacia limitada. En la década de los ochenta se introdujeron nuevas opciones terapéuticas como fluconazol o itraconazol, si bien con escasos datos en neonatología. En la década de los noventa se fue acumulando experiencia con las formulaciones lipídicas de anfotericina B, y a pesar de la amplia utilización de anfotericina B liposomal, su empleo ha adolecido de estudios apropiados de farmacocinética y seguridad en niños, de manera especial en neonatología. Más recientemente, se introdujo la segunda generación de triazoles con un espectro de acción más ampliado, de los que voriconazol ha sido el más utilizado, aunque hasta los últimos 2-3 años no se ha tenido la suficiente información como para conocer la dosis más apropiada en niños mayores de 2 años, edad a partir de la cual hay aprobación pediátrica. En la última década se han introducido las equinocandinas, una nueva generación de antifúngicos con actividad frente a *Candida* y *Aspergillus*, de las cuales sólo están aprobadas en niños caspofungina en mayores de 3 meses y micafungina en todos los rangos de edad pediátrica, incluidos recién nacidos pretérmino⁸. No obstante, aunque el desarrollo de los nuevos agentes triazólicos o de las equinocandinas ha supuesto un gran avance en el pronóstico de los niños inmunodeprimidos con IFI, ha habido un considerable retraso respecto a los adultos, de manera particular en el neonato, en quien todavía la información es escasa en cuanto a farmacocinética, seguridad y eficacia en relación con la edad gestacional. Una excepción notable en cuanto al desarrollo de antifúngicos en niños la constituye la micafungina, con la que se han diseñado estudios en neonatos, incluyendo grandes prematuros, de modo paralelo a los adultos, lo que ha proporcionado una extensa información respecto a farmacocinética, eficacia y seguridad⁹⁻¹¹. Por ello, desde abril de 2008, la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado el uso de micafungina en niños, incluidos los neonatos. Entre sus indicaciones se incluye el tratamiento de la candidiasis invasora en niños, incluidos prematuros, y la profilaxis de las infecciones por *Candida* spp. en niños con neutropenia grave y que se anticipe que vaya a ser prolongada (< 500 neutrófilos y más de 10 días de duración). En Japón también está aprobada para el tratamiento de aspergilosis invasora en niños. Aunque en Estados Unidos sólo está aprobada en adultos, la micafungina se ha utilizado ampliamente en pediatría desde 2006¹¹.

En esta publicación se pretende revisar los aspectos más relevantes de la información existente de farmacocinética, seguridad y aplicación clínica de la micafungina en los diferentes niños inmunodeprimidos en los que puede ser de gran utilidad, tanto en profilaxis como en tratamiento de enfermedades fúngicas invasoras.

Espectro de actividad

La micafungina pertenece al grupo de las equinocandinas, la última familia de antifúngicos en desarrollo, que comparten su amplio espectro, buena tolerancia y administración exclusiva intravenosa (i.v.). Aunque hay diferencias estructurales entre caspofungina, micafungina y anidulafungina, lo que podría explicar su diferente solubilidad y el distinto grado de interacciones medicamentosas, estas diferencias son de poca relevancia clínica y su actividad antifúngica es similar, así como sus efectos adversos. Son fungicidas frente a *Candida* spp. y fungistáticas frente a *Aspergillus*. La micafungina es una equinocandina lipopeptídica que inhibe la producción de la enzima 1,3- β -D-glucano-sintetasa, enzima necesaria para la síntesis del 1,3- β -D-glucano, polisacárido esencial para la síntesis de la pared

celular de la mayoría de los hongos patógenos. Puesto que las membranas celulares de los humanos no contienen 1,3-β-D-glucano, la toxicidad es escasa. Asimismo, la ausencia de este polisacárido en otros hongos patógenos como zigomicetos o criptococo explica la nula actividad de las equinocandinas frente a ellos. Micafungina tiene excelente actividad frente la mayoría de especies de *Candida*, incluidas cepas con potencial resistencia a azoles, como *C. glabrata*, o resistentes como *C. tropicalis*. Por el contrario, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a *C. parapsilosis* pueden ser algo más elevadas. No obstante, las CMI para *C. parapsilosis* son variables y pueden ser diferentes entre las 3 equinocandinas. Así, se ha demostrado que algunos aislamientos resistentes a caspofungina y anidulafungina pueden ser sensibles a micafungina¹². En amplios estudios de vigilancia con gran número de aislamientos de *Candida* spp. se observó que todas las cepas tenían una CMI entre 0,015 y 2 µg/ml, quedando el 100% de las cepas por debajo del punto de corte establecido por el CLSI (≤ 2 µg/ml)¹³. Micafungina también es activa frente a *Candida* spp. residentes en biofilm, de difícil erradicación¹⁴. No hay resistencia cruzada con otros antifúngicos. Las CMI frente a *Aspergillus* spp., incluido *A. terreus*, son muy bajas, aunque debe tenerse en cuenta que el efecto es fungistático. La micafungina no es activa frente a *Scedosporium* spp., zigomicetos, *Fusarium* spp. o *Trychosporium* spp. La mayoría de los datos existentes son referentes a su uso en monoterapia, aunque también se ha utilizado, sobre todo en niños oncológicos y con TPH con aspergilosis, en combinación con anfotericina B liposomal y azoles. Si bien hay datos que sugieren un posible sinergismo entre las equinocandinas y anfotericina B en modelos animales, no hay evidencia clínica de sinergismo, como tampoco la hay de antagonismo. Asimismo, la combinación de micafungina con azoles mantiene la misma actividad fungicida para la mayoría de cepas de *Candida* spp., aunque en algunos aislamientos se ha observado sinergismo¹⁴.

Propiedades farmacocinéticas

La mayoría de los datos farmacocinéticos existentes en niños proviene de estudios realizados en niños oncológicos con fiebre y neutropenia, y de neonatos con IFI, sobre todo candidemias e infecciones fúngicas profundas por *Candida* o *Aspergillus*^{8-11,14}. En la tabla 1 se muestran algunos de los estudios clínicos más relevantes realizados con micafungina en niños.

La micafungina muestra una farmacocinética lineal sobre un amplio rango de dosis (0,5-6 mg/kg/día). En niños oncológicos con fiebre y neutropenia se ha utilizado en dosis de entre 0,5 y 4 mg/kg/día, mientras que en niños con micosis profundas se han utilizado dosis de hasta 6 mg/kg/día. En neonatos con candidiasis sistémica se han utilizado dosis entre 0,75 y 15 mg/kg/día, incluyendo a menores de 1.000 g, lo que ha permitido definir sus propiedades farmacocinéticas en un amplio rango de neonatos de diferentes edades gestacionales y días de vida.

La farmacocinética es similar tras 1 dosis o después de dosis repetidas, lo que muestra, en primer lugar, que no requiere dosis de ataque y, en segundo lugar, que no se acumula con su administración prolongada. La micafungina está muy unida a proteínas, por lo que su paso al sistema nervioso central (SNC) es pobre, si bien se ha utilizado con éxito en casos de meningitis por *Candida* spp. neonatales. Aunque los valores en líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajos en relación con los valores plasmáticos, en modelos experimentales de meningoencefalitis por *Candida* spp. en conejos (que parece semejar mucho a la infección en humanos) se han detectado concentraciones de micafungina en parénquima cerebral, lo que sugiere que la penetración en LCR y tejido cerebral podría ser mayor en caso de meningitis inflamadas y alcanzar concentraciones por encima de la CMI de *Candida* spp. Un estudio inicial en prematuros determinó la farmacocinética de una dosis única de micafungina a 0,75, 1,5 y 3 mg/kg. No obstante, por el riesgo de diseminación al SNC de las candidiasis invasoras en los neonatos, se han estudiado dosis muy superiores en

prematuros. Dosis entre 7 y 10 mg/kg/día son seguras, tanto en prematuros mayores como en menores de 1.000 g, y proporcionan valores de exposición (AUC) por encima de los valores que se consideran necesarios para penetrar la barrera hematoencefálica en modelos experimentales de meningoencefalitis por *Candida* spp. en conejos¹⁵.

Como consecuencia de su baja biodisponibilidad oral, requiere preparación i.v. en administración lenta durante 1 h. Su metabolismo es sobre todo hepático, mediante el cual se producen diversos metabolitos, ninguno de los cuales inhibe de manera significativa el citocromo P450, y de ahí la escasez de interacciones medicamentosas de micafungina. Su farmacocinética no se ve alterada significativamente con la administración concomitante de anfotericina B o azoles, ni tampoco cuando se asocia a ciclosporina, tacrólimus, micofenolato, prednisona o rifampicina. Aunque va muy unida a albúmina no desplaza a la bilirrubina, lo que es un aspecto positivo en el período neonatal. La eliminación es fecal, por lo que las dosis de micafungina no son modificadas en insuficiencia renal¹⁴.

La vida media en niños es menor que en adultos y el aclaramiento está aumentado, por lo que se requieren dosis relativas más altas en niños. En un estudio inicial multicéntrico abierto, en fase I, realizado en 77 niños con fiebre y neutropenia, de entre 2 y 17 años, se analizó la farmacocinética de micafungina a dosis de entre 0,5 y 4 mg/kg/día. El perfil farmacocinético global fue similar al observado en adultos. La dosis de 1 mg/kg fue equivalente a 50 mg, y la de 2 mg/kg se correspondió con 100 mg en adultos. No obstante, se observó un aclaramiento inversamente proporcional a la edad. En edades comprendidas entre 2 y 8 años el aclaramiento fue 1,35-1,5 veces superior al de niños mayores de 8 años¹⁶. La vida media de micafungina osciló entre 11,6 y 17,3 h, similar a la de otro estudio realizado en niños japoneses de entre 1 y 15 años afectados de micosis profundas¹⁷. A partir de estos datos, y mediante modelos farmacocinéticos, se ha estimado que para alcanzar equivalentes de exposición similares a los obtenidos con dosis de 100 mg en adultos, la dosis más apropiada en niños de entre 2 y 17 años, o menores de 40 kg, sería de 2 mg/kg/día como tratamiento de IFI¹¹. Como profilaxis de infecciones por *Candida* spp. en niños sometidos a TPH, la dosis recomendada es de 1 mg/kg/día¹⁰. Recientemente se ha explorado la farmacocinética de micafungina a días alternos en niños con TPH a dosis de 3 mg/kg, observándose que los valores en el valle a las 48 h tras su administración se mantienen con esta dosis muy por encima de las CMI de la mayoría de los hongos susceptibles a micafungina. Estos datos sugieren que micafungina a dosis de 3 mg/kg cada 48 h podría ser una pauta válida y más cómoda en profilaxis de IFI en niños con TPH¹⁸.

En neonatos, los estudios farmacocinéticos iniciales se realizaron con dosis de entre 0,75 y 3 mg/kg/día, observándose también una distribución lineal en este grupo de edad, pero con un aclaramiento más rápido que en niños fuera del período neonatal^{19,20}. Con estas dosis, Heresi et al evaluaron la farmacocinética de micafungina en 18 neonatos con una edad gestacional media de 26 semanas, observando un aclaramiento muy acelerado en grandes prematuros¹⁹. En menores de 1.000 g se han analizado dosis de hasta 15 mg/kg, que se corresponden con equivalentes de exposición de 5 mg/kg en adultos, sin efectos adversos reseñables, incluso con una dosis tan alta²¹. Basado en estos datos, se ha sugerido que dosis de 5 mg/kg/día podrían ser suficientes en neonatos pretérmino con candidiasis invasora en situación estable, mientras que en infecciones más graves se podría aumentar la dosis a 7 mg/kg/día, e incluso superar esta dosis debido a la buena tolerancia del fármaco y a la necesidad de alcanzar concentraciones apropiadas en parénquima cerebral^{8,15}. En un estudio abierto reciente en 13 prematuros con candidiasis invasora o sospecha de ésta, tratados con micafungina entre los días 2 y 120 de vida, la dosificación elegida fue de 7 mg/kg en los mayores de 1.000 g (media de edad gestacional 30 semanas), y de 10 mg/kg en los menores de este peso (media de edad gestacional 25 semanas), alcanzando equivalentes de exposición similares con ambas dosis, muy por encima de las CMI necesarias en meningitis en modelos animales¹⁵. En

Tabla 1
Estudios clínicos más relevantes de micafungina en niños

Autor (referencia)	Características del estudio	Número de pacientes	Edad (años)	Indicación de micafungina
Seibel et al (16)	Prospectivo, seguridad, PK	77	2-17	Fiebre y neutropenia
Heresi et al (19)	Prospectivo, seguridad, PK	18	Prematuros	Heterogéneo
Kawada et al (20)	Prospectivo, seguridad, PK	25	Prematuros	Profilaxis
Smith et al (21)	Prospectivo, seguridad, eficacia, PK	12	Prematuros	Sospecha de infección sistémica
Arrieta et al (28)	Prospectivo, seguridad, PK	55	< 15	Candidiasis sistémica
Queiroz-Telles et al (27)	Prospectivo, doble ciego, aleatorizado con L-Amb	98	0-16	Candidiasis sistémica, candidemia
Flynn et al (29)	Prospectivo, seguridad, eficacia, PK	58	0,3-16	Aspergilosis probable/probada
Van Burik et al (24)	Prospectivo, doble ciego, aleatorizado con fluconazol	84	< 16	Profilaxis durante neutropenia (TPH)
Kusuki et al (25)	Retrospectivo, seguridad, eficacia	40	1-17	Profilaxis durante neutropenia (quimioterapia/TPH)

L-Amb: anfotericina B liposomal; PK: farmacocinética; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

modelos de farmacocinética poblacional se ha postulado que dosis de 10 mg/kg en grandes prematuros alcanzan equivalentes de exposición en SNC adecuados para alcanzar la máxima eficacia fungicida en SNC frente a *Candida* spp., en la mayoría de los pacientes²², por lo que se sugiere que ésta debería ser la dosis inicial en casos de meningitis por *Candida* en grandes prematuros.

Eficacia terapéutica en pediatría

El desarrollo clínico de micafungina ha sido muy amplio, con más de 3.000 pacientes incluidos en diferentes ensayos clínicos en el mundo²³. Ha demostrado su efectividad en un amplio rango de pacientes en pediatría, incluidos niños y adolescentes hematoológicos, y neonatos. Se ha evaluado en niños tanto en tratamiento de candidiasis invasora y aspergilosis como en profilaxis de candidiasis en TPH. Está indicada en profilaxis de IFI en pacientes pediátricos con TPH y en tratamiento de candidiasis invasora y aspergilosis¹⁴.

Profilaxis

La profilaxis de la IFI con micafungina ha sido evaluada en un amplio ensayo en adultos y niños con TPH, en su gran mayoría pacientes hematoológicos con TPH alogénico. En el ensayo participaron 882 pacientes, de los cuales 84 eran niños de edades comprendidas entre 6 meses y 16 años. Fue un ensayo aleatorizado, doble ciego en el que se comparó la eficacia y seguridad de micafungina frente a fluconazol durante el período de neutropenia hasta el injerto. La dosis empleada de micafungina fue de 50 mg para pacientes con peso superior a 50 kg y de 1 mg/kg/día para los de peso inferior, y la de fluconazol fue de 400 mg y 8 mg/kg/día, respectivamente. La eficacia, definida como la ausencia de IFI de sospecha, probable o probada, hasta 4 semanas después del tratamiento, fue algo superior en el grupo de micafungina. La eficacia global de micafungina durante el período de neutropenia fue del 80%, frente al 73% de fluconazol ($p = 0,03$)²⁴. En el subgrupo pediátrico todos los pacientes menos 2 recibieron un TPH alogénico, 39 fueron aleatorizados a micafungina y 45 a fluconazol. Las características basales fueron similares en ambos grupos, al igual que la mediana de tratamiento antifúngico, que fue de 23 días. La eficacia también fue superior en el brazo de micafungina (el 69 frente al 53%). Las infecciones fúngicas probadas desarrolladas en el período de estudio fueron 3 casos de IFI (2 aspergilosis y una candidemia por *C. parapsilosis*) en el grupo aleatorizado a fluconazol y 1 caso de infección por zigomicetos en el grupo de micafungina^{14,24}.

Micafungina también ha sido analizada como profilaxis en un estudio retrospectivo realizado en 40 niños japoneses hematoológicos o con TPH, de edades comprendidas entre 1 y 17 años. La dosis de micafungina empleada fue de 3 mg/kg/día durante el período de neutropenia, con una duración media de 14 días, en los ciclos de qui-

mioterapia y de 23 días en TPH. La efectividad de esta pauta de profilaxis, definida como la ausencia de infección fúngica (posible, probable probada) fue del 94% de los ciclos de quimioterapia y del 80% en los 14 niños con TPH²⁵.

Tratamiento

La eficacia de la micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasora se evaluó en un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III en el que se incluyó a 527 pacientes²⁶, de los que 106 fueron pacientes pediátricos²⁷. En el subgrupo pediátrico se comparó micafungina (2 mg/kg/día en menores de 40 kg y 100 mg en los de peso superior) con anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día). En ausencia de respuesta a los 5 días del inicio del tratamiento se permitió ascenso de dosis hasta 4 mg/kg/día de micafungina y 5 mg/kg/día de anfotericina B liposomal. Fue un diseño de no inferioridad, en el que la eficacia fue similar en ambos grupos en análisis de intención de tratar. En el subestudio pediátrico hubo un grupo reducido de sólo 16 pacientes neutropénicos, siendo 57 los pacientes menores de 2 años, incluyendo 19 prematuros, y 41 niños entre los 2 y 16 años. Se definió éxito terapéutico a la respuesta clínica y micológica al final del tratamiento. El tratamiento se mantuvo al menos hasta 7 días después de la resolución de los signos y síntomas de la candidiasis invasora y hasta que, al menos, 2 cultivos seguidos resultaran estériles. Los resultados finales mostraron una respuesta favorable en 35 de los 48 pacientes (73%) que recibieron micafungina frente a 38 de los 50 (76%) que recibieron anfotericina B liposomal²⁷, con independencia del estado de neutropenia y de la edad de los pacientes. La duración del tratamiento fue variable, entre 2 y 8 semanas (media 15 y 14,5 días de micafungina y anfotericina B liposomal, respectivamente). La candidemia fue la forma de infección predominante en más del 90% de los pacientes en ambos grupos, de las cuales en alrededor del 60% de los aislados correspondió a especies diferentes a *C. albicans*, entre las que destacaron *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*²⁷. Analizando en su conjunto los datos de adultos y niños, micafungina fue mejor tolerada, con un número de efectos adversos menor que llevó a la interrupción del tratamiento en el 3,8% en el grupo de micafungina, frente al 16,7% en el grupo de anfotericina B liposomal²⁶.

En un estudio prospectivo abierto en fase II, se incluyó a 55 niños menores de 15 años con candidiasis sistémica que recibieron monoterapia con micafungina durante un período comprendido entre 5 días y 6 semanas. De ellos, 16 pacientes con tratamiento antifúngico menor de 48 h, fueron diagnosticados de candidiasis sistémica y recibieron monoterapia de micafungina, mientras que 39 pacientes con más de 5 días de tratamiento antifúngico se consideraron como infección refractaria y se les trató con micafungina en monoterapia o en combinación con otros antifúngicos. La mayoría de los pacientes tuvo una respuesta favorable al tratamiento. Se consideró que hubo fracaso del tratamiento en 6 de los 16 pacientes (36%) con

candidiasis sistémica, en 1 de los 6 pacientes (17%) con infección refractaria que recibieron micafungina en monoterapia, y en 11 de 31 pacientes (35%) con candidiasis refractaria tratada con terapia combinada^{11,28}.

Los datos más extensos en el tratamiento de aspergilosis invasora proceden de un amplio estudio abierto, no comparativo, de adultos y niños, con un grupo muy heterogéneo de pacientes, en el que se utilizó micafungina en monoterapia o en combinación para el tratamiento de aspergilosis refractaria²⁹. Se realizó un análisis de los 58 pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre 3 meses y 16 años) que recibieron micafungina sola o en combinación. La mayoría de los niños estaban neutropénicos o sometidos a TPH. La infección por *Aspergillus* spp. fue refractaria en 54 pacientes, y diagnosticada de novo en otros 4 pacientes. La micafungina fue administrada a una dosis media de 2,0 mg/kg/día, con una duración media de 67 días y un máximo de 425 días. Se obtuvo una respuesta de la aspergilosis pulmonar o diseminada en el 45% de los niños (parcial o completa) y en un 10% adicional se estabilizó la infección. En todos los pacientes, con excepción de 2, la micafungina se utilizó en tratamiento combinado con otro antifúngico, sobre todo anfotericina B liposomal. Aunque la tolerancia fue buena, en un 22% de los niños se retiró la micafungina, sobre todo por progresión de la enfermedad de base o de la aspergilosis invasora²⁹.

Seguridad y tolerancia

En el estudio aleatorizado doble ciego en el que se comparó anfotericina B liposomal con micafungina para la candidiasis invasora, se comunicaron efectos adversos en el 43% de los niños tratados con anfotericina B y en el 37% de los tratados con micafungina²⁷. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de micafungina fueron reacciones relacionadas con la perfusión (13,5%), hipopotasemia (6%) y fiebre (4%). La incidencia de reacciones adversas graves, atribuibles al fármaco, fue ligeramente inferior en el grupo de micafungina (4%) respecto al de anfotericina B liposomal (9%), llegando a la retirada del tratamiento en 1 paciente en el grupo de micafungina y 3 pacientes en el grupo de anfotericina B. Uno de los niños que recibieron micafungina experimentó un ligero aumento en los valores de creatinina al tercer día que llevó a la retirada del tratamiento. En el grupo de anfotericina B liposomal hubo 3 pacientes que tuvieron hepatitis, hiperbilirrubinemia y empeoramiento de la candidemia, lo que motivó la retirada del tratamiento en los 3 niños²⁷.

El análisis conjunto de los resultados de seguridad de los datos pediátricos existentes en ensayos clínicos (296 pacientes), muestra que micafungina tiene un buen perfil de seguridad y tolerancia³⁰. Los efectos adversos más frecuentes, no necesariamente relacionados con la micafungina, fueron vómitos (32%), fiebre (22%), diarrea (22%), náusea (21%) e hipopotasemia (21%). Entre los efectos adversos considerados como en posible relación con la micafungina, ocurridos en un 2-3% de los pacientes, se incluyen hipopotasemia, aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de fosfatasa alcalina e hipertensión. También se ha descrito, con menor frecuencia, trombopenia, taquicardia, hipotensión, hepatomegalia, aumento de la urea plasmática⁹ y exantema²⁸. Aunque aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con transaminasas normales basalmente tuvo un aumento ligero de éstas al final del tratamiento, solamente el 10% de los pacientes presentó un aumento de transaminasas por encima de 2,5 veces los valores normales³⁰. De forma similar, alrededor del 5% de los niños tratados con micafungina y valores basales de creatinina normales, tuvo un aumento por encima de la normalidad, aunque solamente un 1% tuvo un aumento por encima de 2,5 veces. La retirada del tratamiento debido a efectos adversos probablemente relacionados con la administración de micafungina se produjo en 7 pacientes de los 296 (2,4%), debido a neutropenia, aumento de transaminasas, exantema (3 pacientes con leucemia subyacente), dolor de mandíbula y articular, hiperbilirrubinemia, aumento de crea-

tinina (3 pacientes con TPH) y aumento de creatinina en un gran prematuro³⁰.

En los estudios llevados a cabo en grandes prematuros, la tolerancia ha sido aceptable, no observándose diferencias con dosis de 7 o 10 mg/kg/día¹⁵. Aunque puede provocar flebitis, fiebre, hipopotasemia, aumento de transaminasas y de fosfatasa alcalina, la proporción de neonatos que ha requerido la retirada del fármaco es pequeña^{14,15}.

Los pacientes pediátricos parecen tener con mayor frecuencia que los adultos alteraciones de laboratorio, incluyendo aumento de transaminasas, lo cual es más común en menores de 1 año, si bien puede ser reflejo de la mayor gravedad de la enfermedad subyacente en niños más pequeños en comparación con niños mayores o adultos¹⁴.

Un metaanálisis reciente de estudios aleatorizados y controlados para el tratamiento de la candidiasis invasora, en el que se incluyen los 2 estudios comparativos de micafungina con anfotericina B liposomal²⁶ y con caspofungina³¹, concluye que los efectos secundarios son significativamente menores con micafungina que con anfotericina B liposomal, y similares en frecuencia respecto a caspofungina³². La EMA ha incluido en la ficha técnica de micafungina un aviso mediante el cual se informa de la existencia de datos preclínicos en ratas tratadas con micafungina durante períodos entre 3 y 6 meses (equivalente hasta la cuarta parte de la vida de la rata), que revelaron el desarrollo de focos de alteración de los hepatocitos y tumores hepatoelulares, el mecanismo de los cuales no fue por genotoxicidad³³. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, deben tenerse en cuenta al decidir utilizar micafungina en niños, por su potencial riesgo de desarrollo de tumores hepáticos. Se recomienda monitorización cuidadosa de la función hepática y discontinuación del tratamiento en presencia de un aumento persistente y significativo de las transaminasas. Asimismo, se debe hacer una valoración cuidadosa del riesgo-beneficio en pacientes con hepatopatía o administración conjunta de agentes hepatotóxicos³¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycosis in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:663-78.
- Marr KA, Carter F, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:909-17.
- Sung L. Invasive fungal infections in children with cancer. *J Pediatr Suppl*. 2010;156:S68-73.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopment outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117:84-92.
- Kauffman DA. Neonatal candidiasis: clinical manifestations, management, and prevention strategies. *J Pediatr*. 2010;156 Suppl:S53-67.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319-24.
- Krupova Y, Sejnova D, Dzatkova J, Kaiserova E, Kiskova M, Babela R, et al. Prospective study of fungemia in children with cancer: análisis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Cancer*. 2000;8:427-32.
- Vanderbussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2010;44:166-77.
- Infante ME, Rojo P. Utilidad clínica de la micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasora en el neonato. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:57-61.
- Madero López L. Utilidad clínica de la micafungina en el niño y el adolescente. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:62-4.
- Lehrnbecher T, Groll AH. Micafungin: a brief review of pharmacology, safety and antifungal efficacy in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:229-32.
- Vescan I, Ketko AK, Sobel J. Spontaneous in vitro resistance to echinocandins among *Candida parapsilosis* and *Candida albicans* isolates. *International Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*. Chicago, 2007. Abstract M-532.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolcar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008;46:150-6.

14. Carter NJ, Keating GM. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in pediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2009;11:271-91.
15. Benjamin D, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, et al. safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharm.* 2010; 87:93-9.
16. Seibel N, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of micafungin (MK 463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3317-24
17. Tabata K, Katashima M, Kawamura A, Tanigawara Y, Sunagawa K. Linear pharmacokinetics of micafungin and its active metabolite in Japanese pediatric patients with fungal infection. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:1706-11.
18. Mehta PA, Vinks AA, Filipovich A, Blesing J, Jodele S, Jordan MB, et al. Alternate-day micafungin prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1458-62.
19. 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.
20. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, Okazaki K, Kusaka T, Kawada K, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:840-2.
21. 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.
22. 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.
23. Cornely OA, Maddidon P, Ullman AJ. Pooled analysis of safety for micafungin. International Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, 2007. Abstract M-1175.
24. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-16.
25. Kusuki Sh, Hashii Y, Yoshida H, Takizawa Sh, Sato E, Tokimasa S, et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in patients treated for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;5:605-9.
26. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519-27.
27. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyer A, Chotpitayapunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820-7.
28. Arrieta A, Queiroz-Telles F, Berezin E, Freire A, Diekmann S, Koblinger S. Micafungin versus liposomal amphotericin B (AmBisome®) in paediatric patients with invasive candidiasis or candidaemia. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich, 2007. Abstract O141.
29. Flynn PM, Seibel N, Arrieta A, Facklam D, Kovanda L, Lau W, et al. Treatment of invasive aspergillosis (IA) in pediatric patients (Pts) with micafungin (MICA) alone or in combination with other systemic antifungal agents. 46th Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). S. Francisco, 2006. Abstract M-891.
30. Arrieta A, Maddison P, Groll AH. Micafungin in pediatric patients: assessment of safety in clinical trials. Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, 2007. Abstract M-1182.
31. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883-93.
32. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83: 1011-21.
33. European Medicines Agency. Assessment report for mycamine (EMA/H/C/000734) [consultado 29-9-2010]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mycamine/H-734-en6.pdf>