



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Micafungina: nuevos retos, nuevas posibilidades en el tratamiento de la infección fungica invasora

Javier Pemán^{a,*} y Julián Torre-Cisneros^b

^aHospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bHospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, España

El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la infección fungica invasora se ha enriquecido en los últimos años con la introducción de las equinocandinas. Paralelamente se ha abierto un debate no sólo sobre sus indicaciones, sino también sobre las características diferenciales de cada una de ellas. En este monográfico pretendemos esclarecer las peculiaridades que hacen de micafungina un antifúngico de inquestionable utilidad clínica.

En primer lugar, le hemos pedido a las doctoras Ana Espinel-Ingroff y Emilia Cantón que revisen la actividad in vitro de las equinocandinas con el objetivo de discutir si todas las equinocandinas son iguales¹. Estas expertas concluyen que las 3 candinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) tienen una actividad in vitro similar, pero resaltan algunas excepciones: *a*) micafungina tiene mejor actividad in vitro sobre *Candida glabrata* (incluidos los aislados resistentes a los azoles); *b*) micafungina y anidulafungina tienen mejor actividad in vitro que caspofungina sobre *C. dubliniensis* (aunque son pocos los aislados analizados hasta la fecha); *c*) no se ha observado resistencia cruzada de micafungina con las otras candinas sobre mutantes resistentes de *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*; *d*) la inhibición de la síntesis de glucanosintasa en los aislados de *C. galbrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* (expresada como IC₅₀) es inferior en micafungina, correspondiendo con las bajas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) observadas en estas especies; *e*) micafungina tiene mejor actividad fungicida sobre *C. krusei* y *C. orthopsilosis*. Además, las expertas analizan las implicaciones de las nuevas definiciones de los puntos de corte epidemiológicos en el estudio de la sensibilidad antifúngica de las candinas.

Otro punto de debate se centra en las características farmacocinéticas diferenciales de cada equinocandina. Hemos pedido al Dr. Santiago Grau, la Dra. Sonia Luque y la Dra. Olivia Ferrández que revisen la información disponible acerca de la farmacocinética de micafungina en pediatría, pacientes ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en pacientes trasplantados². En pediatría, parece aconsejable que los niños de 2-8 años reciban dosis superiores a los de 9-17 años. El aclaramiento de micafungina en neonatos es alto, 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. 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 100 mg y que podrían considerarse como aceptables dosis superiores en otros trasplantes como el de pulmón.

El Dr. Miguel Montejo y el Dr. Guillermo Quindós revisan las evidencias científicas que respaldan el uso de micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasora³. La micafungina tiene indicación terapéutica de primera línea para el tratamiento de las candidemias y la candidiasis invasora en adultos y niños (incluidos los neonatos) y en la esofagitis candidiásica. También se ha aprobado su uso en la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas o que puedan sufrir períodos de neutropenia prolongados. La micafungina tiene un amplio espectro de actividad contra las especies de *Candida* resistentes a otros fármacos y es activa en las biopelículas. Estos autores concluyen que micafungina puede utilizarse tanto en el tratamiento como en la prevención de la candidiasis en neonatos, niños, adolescentes, adultos o ancianos. Este hecho la convierte en una herramienta de gran valor en grupos de pacientes donde no está aprobado el uso de otros fármacos antifúngicos.

La elección de micafungina en pacientes pediátricos es revisada y comentada por el Dr. José Tomás Ramos, el Dr. Luis Prieto y la Dra. Sara Guillén⁴. Estos autores nos recuerdan que la micafungina está aprobada por la European Medicines Agency (EMA) como tratamiento de la candidiasis invasora en niños, incluidos grandes prematuros, y como profilaxis en niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, o en quienes se prevea una duración prolongada de la neutropenia. En la actualidad se dispone de una amplia información del uso de micafungina en niños, incluidos neonatos, ya que es la única equinocandina aprobada en menores de 3 meses. Mediante ensayos en fases II y III en niños, micafungina ha demostrado su eficacia y seguridad en estudios comparativos con anfotericina B liposomal y fluconazol. Además, tiene un perfil farmacocinético en niños que permite su dosificación intravenosa una vez al día, con un aclaramiento aumentado respecto al adulto, por lo que las dosis pediátricas son relativamente más altas. Con micafungina se han observado escasas interacciones medicamentosas en niños, siendo rara la retirada de medicación por efectos adversos, si bien se recomienda monitorización de transaminasas durante el tratamiento, y valoración del riesgo-beneficio en pacientes con hepatopatía o administración conjunta de agentes hepatotóxicos.

La toxicidad de micafungina es analizada en profundidad por las Dras. Maricela Valerio y Patricia Muñoz y por el Dr. Emilio Bouza⁵, ya que su comercialización en España vino precedida de cierto grado de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: peman_jav@gva.es (J. Pemán).

alarmía causada por una advertencia de la EMA acerca de la aparición de toxicidad hepática en animales de laboratorio. El *warning* de la EMA se fundamenta en los estudios preclínicos del fármaco donde se observó la aparición de focos de hepatocitos alterados y de tumores hepáticos en ratas cuando se administraban dosis elevadas de micafungina (32 mg/kg) durante largos tratamientos (> 20 semanas). Sin embargo, estas alteraciones hepáticas no se han observado en otros animales de laboratorio ni parece haberse confirmado en humanos, por lo que la advertencia de la EMA no ha sido secundada por la FDA. Hasta el momento, no se ha descrito ninguno de los hallazgos observados en ratas en los más de 3.000 pacientes tratados en las fases de desarrollo clínico del producto, ni en los más de 750.000 pacientes tratados en el período poscomercialización.

Las interacciones farmacológicas tienen una enorme importancia en el paciente crítico. El Dr. José Garnacho y el Dr. Francisco Jiménez revisan si este problema es un factor limitante para usar micafungina en el paciente crítico⁶. Las equinocandinas son fármacos seguros y con escaso número de interacciones. El problema radica en que la existencia de interacciones dificulta, y en ocasiones desaconseja, el empleo de algunos azoles en determinadas situaciones. En el caso de las equinocandinas, caspofungina es la que presenta mayor número de interacciones. Por el contrario, micafungina apenas presenta interacciones y sólo puede ocasionar ligeras elevaciones de los valores séricos de ciertos fármacos (itraconazol, nifedipino o sirolimus), cuyo significado clínico es posiblemente irrelevante. Por tanto, la ausencia de interacciones es un factor a favor del empleo de micafungina en pacientes politratados, entre los que se encuentran los pacientes críticos. Por otro lado, no hay estudios de interacción específicos en la edad pediátrica, debiendo realizarse extrapolaciones de los estudios en adultos, dado que los estudios de efectividad y seguridad llevados a cabo en pediatría y en neonatología no estaban diseñados para la evaluación de posibles interacciones.

Para intentar disminuir la elevada mortalidad de la aspergilosis invasora se han planteado nuevas estrategias terapéuticas entre las que se encuentra la terapia combinada. La Dra. Isabel Ruiz-Camps revisa la utilidad de micafungina en el tratamiento combinado de esta infección⁷. De momento, no se ha demostrado que el tratamiento combinado tenga una eficacia significativamente superior a la monoterapia; sin embargo, podría estar indicado en formas de aspergilosis grave, que cursen con afectación del sistema nervioso central o afectación pulmonar extensa con insuficiencia respiratoria, etc. Entre las combinaciones, la asociación de una equinocandina, grupo al que pertenece la micafungina, con voriconazol o anfotericina B liposomal ha sido la más ensayada en estudios clínicos y, por tanto, aunque con escaso grado de evidencia, es la más recomendada. Recientemente, se ha demostrado que la concentración de micafungina, tanto en el fluido epitelial como en el alvéolo, está muy por encima de la CMI₅₀ de *Aspergillus fumigatus* durante 24 h y que además estas concentraciones tienden a aumentar durante los primeros 14 días de administración. Este hecho es importante ya que asegura una concentración alta de fármaco en el órgano diana de *Aspergillus*, el pulmón, y sustenta la posibilidad de que micafungina pueda administrarse tanto en tratamiento de rescate como de primera línea en la aspergilosis invasora, ya sea en monoterapia o en combinación. Es evidente que disponer de resultados de ensayos clínicos controlados y comparativos con asociaciones de antifúngicos nos permitiría conocer la eficacia real y

la seguridad de cada combinación y, además, valorar si existen posibles diferencias entre las equinocandinas al ser asociadas a otro antifúngico. En conclusión, tanto por sus características farmacológicas como de seguridad, micafungina podría ser usada en terapia combinada asociada a voriconazol o a anfotericina B liposomal cuando en una aspergilosis invasora se requiera el uso de este tipo de terapia.

La profilaxis antifúngica es la primera opción para combatir la infección fúngica en los pacientes hematológicos de alto riesgo (inducción a la remisión de leucemia mieloblástica aguda/síndrome mielodisplásico, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos). La profilaxis con fluconazol no es efectiva para prevenir la infección por mohos, principalmente la aspergilosis invasora, por lo que actualmente el triazol recomendado en pacientes hematológicos de alto riesgo es el posaconazol. No obstante, dado que la administración del posaconazol sólo es posible por vía oral, puede ser necesario recurrir a una profilaxis alternativa. Hemos pedido al Dr. Miguel Salavert y al Dr. Isidro Jarque que revisen la utilidad de micafungina en esta indicación⁸. La profilaxis antifúngica con micafungina es una opción atractiva. La micafungina a dosis de 50 mg/día (1 mg/kg si peso < 50 kg) está aprobada para profilaxis de candidiasis en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se han evaluado dosis más altas en adultos (100 mg/día, 150 mg/día) y en niños (3 mg/kg/día) con buenos resultados de eficacia y seguridad. Su espectro de actividad, que incluye tanto *Candida* como *Aspergillus*, junto a una farmacocinética favorable, en cuanto a la ausencia de interacciones farmacológicas relevantes, la hace adecuada en el receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos así como en pacientes hematológicos que siguen protocolos terapéuticos con alcaloides de la vinca. Está por determinar la dosis óptima para la profilaxis, que sea igualmente coste-efectiva, así como pautas alternativas a la administración intravenosa diaria, que permitirían extender su uso más allá de la hospitalización convencional (hospital de día, trasplante domiciliario).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Espinel-Ingroff A, Cantón E. In vitro activity of echinocandins against non-*Candida albicans*. Is echinocandin antifungal activity the same? Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:3-9.
- Grau Cerrato S, Luque Pardos S, Ferrández Quirante O. Características farmacocinéticas diferenciales de micafungina. Experiencia en poblaciones especiales. Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:10-4.
- Montejo M, Quindós G. Evidencias científicas que respaldan el uso de micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasora. Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:15-22.
- Ramos Amador JT, Prieto Tato L, Guillén Martín S. ¿Por qué micafungina puede ser de elección en el paciente pediátrico? Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:23-8.
- Valerio M, Muñoz P, Bouza E. Toxicidad hepática de micafungina. ¿Es micafungina un fármaco seguro? Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:29-32.
- Garnacho Montero J, Jiménez Parrilla F. Interacciones farmacológicas en el paciente crítico. ¿Un factor relevante para usar micafungina? Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:33-7.
- Ruiz-Camps I. Tratamiento combinado de la aspergilosis invasora. ¿Una oportunidad para micafungina? Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:38-42.
- Salavert M, Jarque I. ¿Es útil el uso de micafungina en la profilaxis de la enfermedad fúngica invasora en el paciente hematológico? Enferm Infect Microbiol Clin. 2010;28 Supl 6:43-9.