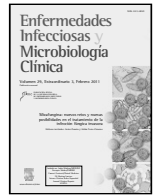




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



¿Es útil el uso de micafungina en la profilaxis de la enfermedad fúngica invasora en el paciente hematológico?

Miguel Salavert^{a,*} e Isidro Jarque^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bServicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Micafungina
Profilaxis antifúngica
Enfermedad fúngica invasora
Neoplasias hematológicas
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Neutropenia

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. La profilaxis antifúngica con micafungina es una opción atractiva. La micafungina a dosis de 50 mg/día (1 mg/kg si peso \leq 40 kg) está aprobada para profilaxis de candidiasis en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se han evaluado dosis más altas en adultos (100, 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).

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

Is micafungin useful in the prophylaxis of invasive fungal disease in hematological patients?

ABSTRACT

Keywords:

Micafungin
Antifungal prophylaxis
Invasive fungal disease
Hematological malignancies
Hematopoietic stem cell transplantation
Neutropenia

Antifungal prophylaxis is the first option to fight against fungal infection in high-risk hematological patients (remission of induction of acute myeloblastic leukemia/myelodysplastic syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Fluconazole prophylaxis is not effective in preventing infection with moulds, mainly invasive aspergillosis, and consequently the triazole currently recommended in high-risk hematological patients is posaconazole. Nevertheless, given that posaconazole can only be administered orally, alternative prophylaxis may be required. Antifungal prophylaxis with micafungin is an attractive option. At a dose of 50 mg/day (1 mg/kg if weight is \leq 40 kg) micafungin is approved for the prophylaxis of candidiasis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Higher doses have been evaluated in adults (100 mg/day, 150 mg/day) and in children (3 mg/kg/day) with good efficacy and safety. Because of this agent's spectrum of activity, which includes both *Candida* and *Aspergillus*, together with its favorable pharmacokinetic profile regarding to the absence of significant drug interactions, this agent is appropriate in hematopoietic stem cell transplant recipients and in hematological patients following therapeutic protocols with vinca alkaloids. The optimal and most cost-effective dose for prophylaxis, as well as alternative regimens to daily intravenous administration, which would allow the use of this drug beyond conventional hospitalization (day care hospital, domiciliary transplantation therapy), remain to be determined.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salavert_mig@gva.es (M. Salavert).

Introducción: profilaxis antifúngica en oncohematología

Los pacientes hematológicos constituyen una población especialmente susceptible a la enfermedad fúngica invasora (EFI), ya que al inicio o en el curso de su enfermedad suelen tener 1 o más factores de riesgo para ésta (p. ej., neutropenia prolongada, edad avanzada, neoplasia activa, corticoterapia, administración de antibióticos de amplio espectro, trasplante alogénico, catéter venoso central, disfunción de órganos). Al plantearse la prevención de la EFI, es importante tener en cuenta que, en el mejor de los casos, el mismo paciente estará en riesgo en varios momentos durante el tratamiento de la enfermedad subyacente y que una complicación grave, como una micosis invasora, puede interferir de forma relevante en el tratamiento antineoplásico correcto de la enfermedad hematológica¹. La distinción habitual que se realiza entre trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y quimioterapia antineoplásica es un tanto artificial, ya que una proporción muy importante de los pacientes oncohematológicos de alto riesgo acaba el tratamiento de su enfermedad hematológica con un TPH alogénico (alo-TPH)². Así pues, es necesario tener una visión global del protocolo terapéutico de cada paciente al diseñar estrategias antifúngicas diversas pero complementarias (profilaxis, tratamiento empírico, terapia anticipada, tratamiento dirigido) para los pacientes hematológicos³. Es más, los tratamientos empíricos y/o anticipados de la infección fúngica dependerán del tipo y modalidad de profilaxis administrada a cada paciente. La EFI se ha asociado históricamente con una elevada tasa de mortalidad, por lo que la profilaxis antifúngica, junto a las medidas de control ambiental⁴, ha sido la primera opción para combatir la infección fúngica en los pacientes hematológicos de alto riesgo. A partir de los primeros años de la década de los noventa, el empleo de la profilaxis con fluconazol redujo significativamente las infecciones por levaduras del género *Candida*, pero ha habido notables cambios en la epidemiología de la EFI, con incremento de las infecciones por hongos filamentosos (principalmente del género *Aspergillus*) y por otras especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, especialmente por cepas resistentes a fluconazol (como *C. krusei* o *C. glabrata*)⁵⁻¹¹. Estos cambios epidemiológicos han influido en la selección de antifúngicos para la profilaxis, ya que no todos los fármacos tienen el espectro de actividad necesario. Debe destacarse que las recomendaciones basadas en las evidencias disponibles han de interpretarse con precaución y considerar siempre el momento en que fueron formuladas. Por ejemplo, el beneficio de la profilaxis con fluconazol (400 mg/día) en los receptores de alo-TPH continúa siendo una recomendación con categoría A-I, pero actualmente la enfermedad fúngica más preocupante en esta situación ya no es la candidiasis invasora, sino la infección por mohos, principalmente la aspergilosis invasora (AI), la cual quedaría descubierta por el espectro limitado del fluconazol. La profilaxis de la EFI por hongos filamentosos puede efectuarse actualmente con los nuevos triazoles de espectro ampliado. Recientemente, 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, controlados, comparativos con fluconazol o itraconazol en pacientes con leucemia aguda¹² y en receptores de alo-TPH con enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)¹³ han demostrado la eficacia de posaconazol administrado por vía oral (v.o.) para reducir las infecciones invasoras por mohos. No obstante, dado que sólo se dispone de posaconazol en forma galénica de solución oral, los pacientes deben tolerar adecuadamente la administración por v.o. mediante una dieta especial y conseguir una absorción suficiente para garantizar una biodisponibilidad apropiada y efectiva del fármaco. En caso contrario, habrá que recurrir a una profilaxis alternativa. Algunos estudios han mostrado una relación inversa entre la concentración media de posaconazol y la tasa de fracaso terapéutico¹⁴. Por ello, la determinación de las concentraciones plasmáticas de posaconazol puede ayudar en la evaluación de la necesidad del ajuste de dosis del antifúngico (p. ej., incrementando la dosis) o realizando un cambio a otro tipo de antifúngicos sistémicos. No debe olvidarse que los pacientes

oncohematológicos suelen recibir múltiples tratamientos, como citostáticos e inmunosupresores, y están expuestos, por tanto, a interacciones farmacológicas potencialmente graves con los azoles, los cuales podrían estar contraindicados en algunas situaciones¹⁵. Estas interacciones farmacológicas ocurren dado que tanto los propios azoles como varios de los fármacos utilizados en la quimioterapia antineoplásica son metabolizados por una vía común, el sistema del citocromo P450. Por ello, se necesita una monitorización precisa de estas interacciones farmacológicas cuando se usan ambos grupos de fármacos simultáneamente, debiendo modificar las dosis de los azoles o incluso llegando a interrumpir su administración si es necesario.

En un metaanálisis reciente sobre la tolerancia y hepatotoxicidad de diferentes antifúngicos, el 19,7% de los pacientes tratados con voriconazol y el 17,4% de los que recibieron itraconazol tenían enzimas hepáticas elevadas, en comparación con el 9% con fluconazol y el 3% con micafungina¹⁶. Por ello, la administración de profilaxis antifúngica oral a largo plazo con azoles puede ser difícil y poco fiable; la toxicidad hepática es común y puede requerir interrupción o ajustes de la posología. De ahí que la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los azoles esté siendo considerada como un aspecto importante en el manejo de las EFI, para minimizar la toxicidad y asegurar la eficacia de los antifúngicos¹⁷. Por otro lado, la terapia a medio o largo plazo con anfotericina B en sus diferentes formulaciones se asocia con toxicidad renal^{18,19}. La lesión renal de la anfotericina B puede producirse por diversos mecanismos y los principales factores de riesgo son sexo masculino, peso corporal > 90 kg, dosis media diaria de anfotericina B > 35 mg/día, uso de diuréticos, empleo simultáneo de otros agentes nefrotóxicos y alteración de la función renal basal. Las manifestaciones clínicas de la nefrotoxicidad son insuficiencia renal, hipokalemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica y poliuria secundaria a diabetes insípida nefrogénica.

En el paciente con TPH es frecuente que acontezcan problemas de insuficiencia hepática y/o renal de origen multifactorial. Por tanto, es importante disponer de otras alternativas de profilaxis antifúngica en estos huéspedes de alto riesgo de EFI. Todo ello hace de la familia de las candinas, por su favorable perfil de seguridad, una opción particularmente apropiada e interesante para la profilaxis pese a la disponibilidad exclusiva en formulación intravenosa (i.v.)²⁰.

Candinas y profilaxis antifúngica

Las candinas son una nueva clase de antifúngicos con un mecanismo de acción característico, la inhibición de la síntesis del β -1,3-D-glucano, un componente esencial de la pared celular del hongo. Hasta el momento, las candinas en general y sus diferentes representantes (caspofungina, micafungina, anidulafungina) en particular, se han establecido como agentes antifúngicos de valor en múltiples frentes terapéuticos, como se resume en la tabla 1, los cuales se relacionan con EFI por hongos levaduriformes y filamentosos, como son el tratamiento empírico de los episodios de neutropenia febril persistente, el tratamiento de rescate de la AI, el tratamiento combinado con voriconazol o con polienos en pacientes trasplantados o con neoplasias hematológicas, y la profilaxis de la EFI en pacientes oncohematológicos o con trasplante hepático de alto riesgo.

Los estudios preliminares in vitro con micafungina han demostrado su actividad fungicida para la mayoría de cepas del género *Candida*. Se ha observado un efecto postantifúngico que puede incrementarse con mayores concentraciones del fármaco²¹. La micafungina también tiene una potente actividad in vitro contra *Aspergillus* spp., incluyendo *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. versicolor*, *A. terreus* y *A. nidulans*.

La micafungina está aprobada para profilaxis antifúngica de receptores de TPH²² o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia ≥ 10 días. En un ensayo aleatorizado, fase III, compara-

Tabla 1

Indicaciones de las candidinas aprobadas por las agencias reguladoras de la Unión Europea (EMA) y de Estados Unidos (FDA)

Indicación	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Candidiasis esofágica	No LD DM: 50 mg QD	No LD DM: 150 mg QD	LD: 100 mg DM: 50 mg QD
Candidemia	LD: 70 mg DM: 50 mg QD	No LD DM: 100 mg QD	LD: 200 mg DM: 100 mg QD
Otras infecciones por <i>Candida</i>	LD: 70 mg DM: 50 mg QD	No LD DM: 100 mg QD	LD: 200 mg DM: 100 mg QD
Profilaxis de IFI (<i>Candida</i>) en TPH	NA	No LD DM: 50 mg QD	NA
Terapia antifúngica empírica en la neutropenia febril	LD: 70 mg DM: 50 mg QD	NA	NA
Aspergilosis invasora en pacientes con intolerancia o refractarios a otros tratamientos	LD: 70 mg DM: 50 mg QD	NA (aprobada en Japón) LD: 250 mg DM: 100 mg BID	NA
Consideraciones especiales			
Peso (> 80 kg)	DM: 70 mg QD	NM	NM
Insuficiencia renal	NM	NM	NM
Insuficiencia hepática:			
Leve	NM	NM	NM
Moderada	DM: 35 mg QD	NM	NM
Grave	NEx	NEx	NM
Interacciones que requieren modificación de la dosis de los fármacos coadministrados	Puede disminuir los valores de tacrolimus	Puede aumentar los valores de sirolimus, nifedipina e itraconazol	NC
Interacciones que pueden afectar la eficacia del antifúngico	DM: 70 mg QD si se administra con: rifampicina; fenitoína; carbamazepina; dexametasona; nevirapina; efavirenz	NC	NC

BID: administración 2 veces al día; DM: dosis de mantenimiento; LD: dosis de carga; NA: no aprobado por agencias reguladoras; NC: no comunicadas; NEx: no hay experiencia o datos suficientes para una recomendación; NM: no son necesarias modificaciones o ajustes de dosis; QD: administración 1 vez al día; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Las candidinas disponibles en la actualidad se administran exclusivamente por vía intravenosa; no hay formulaciones galénicas óptimas para su administración por vía oral que garanticen la apropiada biodisponibilidad (no absorción por vía oral).

tivo y doble ciego, realizado en varias instituciones de Estados Unidos y Canadá, 889 pacientes (niños y adultos) sometidos a un TPH autólogo o alogénico recibieron aleatorizadamente profilaxis antifúngica con micafungina a dosis de 50 mg/día (1 mg/kg para peso < 50 kg) o fluconazol a dosis de 400 mg/día (8 mg/kg para peso < 50 kg) en el período de neutropenia preinjerto. La profilaxis se inició el 2.º día del acondicionamiento pretrasplante y continuó hasta alcanzar uno de los siguientes: 5.º día tras el prendimiento (definido por recuento absoluto de neutrófilos > 500/μl), 42.º día post-TPH, desarrollo de EFI (probada, probable, o sospechada) o suspensión por reacción adversa. El éxito de la profilaxis se definió como ausencia de EFI al final de la profilaxis y al final de un período de seguimiento postratamiento de 4 semanas. La mediana de duración de la profilaxis fue de 18 días. El análisis modificado por intención de tratar se basó en 882 de los 889 pacientes incluidos que recibieron al menos 1 dosis del fármaco. La tasa global de éxito del tratamiento fue significativamente más alta con micafungina que con fluconazol (el 80 [340/425] frente al 74% [336/457], respectivamente; $p = 0,03$). La tolerancia fue buena en ambos grupos y la suspensión de la profilaxis por acontecimientos adversos fue menor con micafungina (4%) que con fluconazol (7%; $p = 0,058$). Aunque no fue estadísticamente significativo, hubo un incremento de la frecuencia de infecciones de brecha por *Aspergillus* (probadas o probables) en el grupo de fluconazol comparado con micafungina (7 frente a 1 caso, respectivamente; $p = 0,07$). Las EFI de brecha incluyeron 4 casos de candidemia y 1 caso probable de aspergilosis en el grupo de micafungina, así como 2 casos de candidemia junto a 7 de aspergilosis (3 probables, 4 probadas) en el grupo de fluconazol. Por tanto, la micafungina demostró una eficacia superior a la del fluconazol como profilaxis antifúngica en receptores de TPH, la cual se observó en todos los subgrupos, incluido el de pacientes con neutropenia persistente. Se requirieron menos ciclos de tratamiento antifúngico empírico en el grupo de micafungina (el 15,4 frente al 21,4%; $p = 0,024$). No obstante, la población de trasplantados incluida en este estudio fue realmente muy heterogénea en edad, tipos de acondicionamiento y modalidad del TPH y, por

otro lado, parte de los resultados eran deducibles a priori debido al espectro antifúngico conocido y limitado de fluconazol, pese al empleo de dosis altas de éste y de dosis bajas de micafungina. Quizás, en otro momento, el estudio pudiera haberse diseñado para establecer la comparación de micafungina con otros agentes aceptados para profilaxis antifúngica con actividad frente a hongos filamentosos y, en particular, frente a *Aspergillus*, como itraconazol o posaconazol. Otra crítica relevante al estudio fue que muchos pacientes, en los que se determinó que habían experimentado fracaso terapéutico, recibieron tratamiento antifúngico empírico para una EFI sospechada, pero no confirmada. Por último, una limitación del estudio fue que la micafungina se continuó sólo 5 días tras el injerto o durante un máximo de 42 días, y los pacientes fueron seguidos hasta 28 días postratamiento; por tanto, no pudieron registrarse los pacientes con infecciones tardías por mohos y no pudo evaluarse la eficacia en el período tardío postinjerto en el alo-TPH, cuando esta población se encuentra con un riesgo incrementado para AI debido al uso de corticoides, a la presencia de EICH o de infección por citomegalovirus.

Exceptuando el ensayo comentado, la información sobre profilaxis con micafungina en pacientes hematológicos proviene de estudios llevados a cabo en Japón, donde se dispone de micafungina desde 2002. Un estudio de la Universidad de Hokkaido, en Sapporo, evaluó una dosis más alta de micafungina para la prevención de EFI en TPH²³. La micafungina, 100 mg/día, se administró a 44 receptores de TPH con las siguientes enfermedades de base: leucemia aguda (16), linfoma no hodgkiniano (11), síndrome mielodisplásico (6) y otras (11). Los pacientes se compararon con 29 controles históricos que habían recibido profilaxis con fluconazol a dosis de 400 mg/día. La mediana de días hasta el prendimiento del injerto fue similar en ambos grupos (15 días). Los porcentajes de acondicionamiento no mieloablativo y el uso de tacrolimus para profilaxis de la EICH fueron más altos en el grupo de micafungina, pero no hubo diferencias significativas en el número de casos de EICH grados II-IV que necesitaron corticoides. El éxito de la profilaxis se definió por la ausencia de EFI probada, probable o posible hasta el día 21 post-TPH. La duración

mediana del tratamiento con micafungina y fluconazol fue de 36 y 34 días, respectivamente. La profilaxis tuvo éxito en 36 (87,8%) de los 41 pacientes finalmente evaluados en el grupo de micafungina, y en el 65,5% de los 29 pacientes del grupo de fluconazol ($p = 0,038$). En el grupo de micafungina, ningún paciente mostró una EFI probada o probable, mientras que éstas se observaron en 2 pacientes en el grupo de fluconazol (por *Candida* y *Aspergillus*, respectivamente). Sin embargo, 5 pacientes cumplieron criterios de EFI posible en el grupo de micafungina y 7 en el de fluconazol. En el grupo de micafungina, 4 pacientes requirieron una escalada de dosis debido a neutropenia febril. Sólo un paciente interrumpió la profilaxis con micafungina debido a una reacción alérgica cutánea. De nuevo, aunque no fue un ensayo prospectivo ni aleatorizado, la dosis de 100 mg de micafungina para la profilaxis antifúngica en esta población fue segura y eficaz. Los resultados indicaron que micafungina es un fármaco prometedor en la profilaxis antifúngica de los pacientes con alo-TPH, si bien convendría llegar a saber cuál es la dosis mínima eficaz y coste-efectiva, así como establecer la seguridad y la eficacia del fármaco ante una duración más prolongada de la profilaxis.

Otro estudio cooperativo japonés prospectivo, aleatorizado y abierto comparó micafungina 150 mg/día y fluconazol 400 mg/día en 104 adultos receptores de TPH²⁴. El éxito del tratamiento se evaluó a las 4 semanas de finalizado. En el análisis modificado de intención de tratar de los 100 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de fármaco del estudio, la eficacia de la micafungina fue comparable a la del fluconazol, con tasas de éxito del 94 (47/50) frente al 88% (44/50), respectivamente ($p = 0,295$). Aunque el estudio era pequeño y sin potencia estadística para medir diferencias en tasas de éxito, sugiere que la administración de 150 mg/día de micafungina es segura y tiene similar eficacia que el fluconazol en la profilaxis antifúngica del TPH. Se produjeron 2 EFI de brecha probadas, cada una de las cuales ocurrió en uno de los grupos de tratamiento (aspergilosis en el de fluconazol y tricosporonosis en el de micafungina), y ambos pacientes murieron a causa de la infección. No hubo diferencias significativas entre las sospechas no confirmadas de EFI. Necesitaron tratamiento antifúngico empírico 2 (4%) de los 50 pacientes en el grupo de micafungina frente a 6 (12%) de los 50 pacientes en el de fluconazol, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,14$), tal vez por el limitado tamaño de la muestra. El perfil de seguridad de micafungina fue similar al de fluconazol y no incrementó llamativamente los efectos adversos. Es destacable el relativo y específico precio ecológico pagado por el uso

de cada una de las profilaxis, al producirse la EFI de brecha por los hongos no incluidos en el espectro de actividad antifúngica de cada fármaco (como *Trichosporon* y otros basidiomicetos en el caso de las cándidas)^{25,26}.

El estudio de Kusuki et al²⁷ revisó la experiencia con micafungina (3 mg/kg/día) en 40 niños con cáncer (20 con neoplasias hematológicas) tratados en el Hospital de la Universidad de Osaka. Analizaron un total de 131 ciclos (39 pacientes) tras quimioterapia y 15 ciclos (14 pacientes) tras TPH. La mediana de duración de la profilaxis fue de 13 y 23 días tras quimioterapia y TPH, respectivamente. El éxito de la profilaxis fue del 93,9 (121/131) y el 80% (12/15) para quimioterapia y TPH, respectivamente. Sólo se documentó una EFI (fungemia por *C. parapsilosis*) tras 62 días de profilaxis con micafungina por neutropenia prolongada en un paciente con neuroblastoma sometido a alo-TPH. No se observaron acontecimientos adversos relacionados con la administración de micafungina.

Por último, también se ha publicado la experiencia de la Universidad de Osaka en 73 pacientes adultos (216 episodios de neutropenia)²⁸. La profilaxis consistió en 1 dosis de micafungina de 150 mg/día que se administró desde el día 1.^o de quimioterapia hasta la recuperación de la neutropenia (en los receptores de TPH desde el día -14.^o). La duración media de la profilaxis con micafungina fue de 20 días y se asoció a un descenso significativo de la incidencia de EFI, desde el 12,3% en el período 2000-2005 al 1,5% en el período 2005-2009 ($p = 0,001$).

Un resumen de los principales estudios de profilaxis antifúngica con micafungina en pacientes hematológicos o sometidos a TPH se muestra en la tabla 2, resaltando las características de la población estudiada y los resultados más relevantes.

¿Qué dicen las guías?

Como hemos apreciado, los datos disponibles sobre resultados favorables del empleo de las cándidas en la profilaxis antifúngica primaria de la EFI en pacientes hematológicos sometidos a quimioterapia antineoplásica o a TPH son escasos. Los pocos estudios cuentan con diseños metodológicos y evaluaciones estadísticas no siempre óptimos, un escaso número de pacientes, un número limitado de EFI probadas y no siempre incluyen a pacientes de alto riesgo exclusivamente. Por ello, muchas de las guías actuales y recomendaciones de consenso no pueden pronunciarse de una forma clara y definitiva acerca de la inclusión de la familia de las cándidas en la profilaxis

Tabla 2

Estudios clínicos de profilaxis antifúngica con micafungina en pacientes hematológicos

Referencia (año)	Tipo de estudio	Población de pacientes	Profilaxis	Casos evaluados	Eficacia (%)	EFI de brecha (%)	Tratamiento antifúngico empírico (%)
Van Burik et al (2004)	Aleatorizado, comparativo, doble ciego	Niños y adultos, alo y auto-TPH	Micafungina 50 mg/día	425	80	1,6	15,1
			Fluconazol 400 mg/día	457	73,5	2,4	21,4
Hashino et al (2008)	Comparación con cohorte histórica	Alo-TPH	Micafungina 100 mg/día	41	87,8	ND	ND
			Fluconazol 400 mg/día	29	65,5	ND	ND
Hiramatsu et al (2008)	Aleatorizado, prospectivo, comparativo, multicéntrico	Adultos, TPH	Micafungina 150 mg/día	50	94	2	4
			Fluconazol 400 mg/día	50	88	2	12
Kusuki et al (2009)	No comparativo	Niños, QT y TPH	Micafungina 3 mg/kg/día	QT 131 ciclos (39 pacientes)	93,9	0	ND
				TPH 15 ciclos (14 pacientes)	80	6,7	ND
Hirata et al (2010)	Comparación con cohorte histórica	Adultos, QT y TPH	Micafungina 150 mg/día	137	ND	1,5	ND
			Sin profilaxis	73	ND	12,3	ND

EFI: enfermedad fúngica invasora; ND: datos no disponibles; QT: quimioterapia antineoplásica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

antifúngica, ni matizar con qué grado de solidez o la fuerza de las recomendaciones de manera uniforme. Por ejemplo, la última actualización de las guías sobre profilaxis antifúngica en pacientes con leucemia promovidas por la European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) en su tercera edición²⁹ manifiesta la imposibilidad de categorizar la indicación de las candinas en los pacientes con leucemia aguda y quimioterapia de inducción por razón de datos insuficientes. Los expertos establecen una categoría de recomendación C-I para la micafungina en los pacientes con alo-TPH en fase de neutropenia (basándose en el estudio de Van Burik et al²²) y, de nuevo, se abstiene en los receptores de alo-TPH con EICH. El otro estudio con candinas mencionado en estas guías, pero que no pudo apoyar la indicación de profilaxis, comparó caspofungina a dosis de 50 mg/día (n = 106) con itraconazol a dosis de 200 mg/día (n = 86) en pacientes con leucemia aguda o síndrome mielodisplásico, obteniendo tasas de éxito (el 52 y el 51%, respectivamente) y de infección fúngica de brecha probada o probable (el 6% en ambos grupos) similares³⁰. También fueron similares las neumonías y fiebres de origen no filiado que requirieron antifúngicos sistémicos (el 37 frente al 34%, respectivamente), aunque la necesidad de interrupción del antifúngico en estudio fue mayor para la caspofungina (el 9 frente al 4%). Debe resaltarse que en estas mismas recomendaciones del grupo ECIL se matiza la necesidad de monitorizar los valores plasmáticos de antifúngicos azólicos, especialmente de itraconazol y posaconazol, aspecto que no sería necesario con las candinas.

De forma similar, el grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología establece una categoría C-I para la indicación de las candinas en profilaxis antifúngica primaria de las EFI en pacientes con neoplasias hematológicas³¹. Su recomendación se fundamenta en los 2 estudios antes comentados^{22,30}. Aunque en el estudio de Van Burik et al²² se previno efectivamente la candidiasis invasora con ambos fármacos (micafungina y fluconazol), la tasa de aspergilosis fue menor en el grupo de la micafungina, pero sin alcanzar significación estadística en los diferentes subgrupos. Como las EFI posibles fueron parte del objetivo primario del ensayo, este hecho afectó la comparación con otros ensayos clínicos. Tampoco hubo una disminución significativa de la mortalidad global ni de la atribuible a la EFI. Los resultados del estudio no pueden ser fácilmente puestos en el contexto de otros ensayos, dado que para el 46% de los pacientes con auto-TPH, que no estaban en alto riesgo de EFI, ambos grupos de tratamiento podrían considerarse experimentales. Por estas y otras razones apuntadas antes, estas guías³¹ consideran que hay una limitada evidencia para apoyar el uso profiláctico de micafungina (C-I) durante la fase neutropénica del TPH o del empleo de caspofungina (C-I) durante la neutropenia febril.

La reciente publicación nacional en formato de conferencia de consenso, tras una exhaustiva revisión de la bibliografía, establece una serie de recomendaciones acerca de la profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos basada en la estratificación de grupos de riesgo para la EFI (bajo, intermedio y alto) y de la elección de la mejor estrategia (profilaxis, tratamiento anticipado, tratamiento empírico) según la disponibilidad de técnicas diagnósticas de imagen y de marcadores biológicos subrogados (tomografía computarizada de alta resolución, determinación de antígeno galactomanano de *Aspergillus*, detección de β -glucano)³². En pacientes de moderado-alto riesgo recomiendan profilaxis que cubra tanto al género *Candida* como *Aspergillus*, y en caso de haber dificultades para llevar a cabo técnicas diagnósticas para hongos recomiendan la profilaxis antifúngica (con actividad frente a filamentosos) con o sin tratamiento empírico (categoría B-II). En el caso de disponer de técnicas diagnósticas de forma óptima que permitan el diagnóstico precoz de la aspergilosis u otras EFI podría realizarse profilaxis con fluconazol más tratamiento anticipado (categoría B-II). El panel de expertos recomienda con categoría B-III una duración de la profilaxis en pacientes neutropénicos hasta conseguir > 500 neutrófilos, y en el caso del alo-TPH hasta el día

+100 post-TPH, salvo que deba continuarse o reiniciarse en el caso de aparecer EICH. En concreto, para la micafungina establecen una categoría C-I en profilaxis antifúngica tanto de pacientes con leucemia mieloblástica aguda o síndrome mielodisplásico como con TPH, administrándola a dosis de 50 mg/día. Los autores recuerdan que la indicación en ficha técnica en nuestro país es en TPH alogénico o en pacientes cuya neutropenia se espera sea igual o superior a 10 días, y que la aprobación es para infecciones por *Candida*, no para *Aspergillus*. En estas recomendaciones se expone una matización interesante en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, en los cuales se desaconseja administrar conjuntamente con vincristina (categoría D-III) antifúngicos de la familia de los azoles (especialmente voriconazol, itraconazol y posaconazol). En estos pacientes, el empleo de una candina (como micafungina) o de la combinación de fluconazol con aerosoles de anfotericina B en formulación lipídica puede ser una opción si el riesgo de EFI por hongos filamentosos es alto.

El grupo internacional de expertos compuesto por epidemiólogos, infectólogos y hematólogos dedicados al TPH que representan a diferentes entidades de ámbito nacional y sociedades científicas en Norteamérica y Europa ha publicado, recientemente, una actualización de sus guías para la prevención de complicaciones infecciosas en pacientes hematológicos sometidos a TPH desde una perspectiva global basándose en las evidencias científicas disponibles hasta la actualidad³³. En el capítulo de la prevención de la EFI en los pacientes sometidos a TPH el panel mixto estructura las recomendaciones generales en 3 tipos de medidas: a) dirigidas a prevenir la exposición; b) seleccionadas para prevenir la enfermedad, y c) otras recomendaciones. Además, considera por separado las destinadas a la prevención de EFI por levaduras y por hongos filamentosos². Los autores consideran que micafungina es una alternativa como agente de profilaxis de las infecciones por *Candida* y, basándose en el mismo estudio de Van Burik et al²², le otorgan una categoría B-I, aunque señalan una posible limitación de su uso en esta indicación debido a la necesidad de perfusión por vía i.v. y aspectos derivados de los costes. También comentan la potencial aparición de casos esporádicos de resistencia a las candinas³⁴, aunque se refieren a levaduras distintas al género *Candida*. En cuanto a las recomendaciones frente a hongos filamentosos, los autores se pronuncian estableciendo una categoría B-I para la micafungina, aunque señalan que la efectividad en la prevención de las EFI se demostró sólo durante la administración en la fase de neutropenia y debería tenerse en cuenta que la incidencia de AI es baja en la fase preinjerto, por lo que la efectividad frente a mohos pudiera haber mostrado sólo la actividad más que la verdadera eficacia. La experiencia con otras candinas (como caspofungina) ha mostrado cierta eficacia, clasificada como categoría C-II, pero se han detectado durante la profilaxis EFI intercurrentes por mohos³⁵.

Por último, comentaremos el planteamiento que realiza el grupo de expertos de la Infectious Diseases Society of America respecto a la profilaxis antifúngica de la AI, dado que en el momento actual ésta es la principal EFI que preocupa en el paciente hematológico por su mayor frecuencia y alta morbimortalidad³⁶. Los autores opinan que las estrategias profilácticas pueden ser útiles en pacientes con alto riesgo de contraer AI y que la selección de la población de pacientes a quienes es posible aplicar esta estrategia continúa planteando un desafío. Entre los pacientes de alto riesgo seleccionados es posible encontrar los que padecen neutropenia prolongada y EICH grave, pero también los receptores de trasplante pulmonar, pacientes que reciben altas dosis de corticoides a largo plazo, algunos receptores de trasplante hepático con mayor riesgo y los que padecen inmunodeficiencia congénita (especialmente la enfermedad granulomatosa crónica). En concreto, el panel emite una recomendación principal y establece que la profilaxis antifúngica con posaconazol es recomendable en receptores de TPH con EICH y en pacientes con leucemia aguda o síndrome mielodisplásico, todos ellos por su alto riesgo de contraer la AI (grado de recomendación A-I). Igualmente, manifiestan que es probable que el itraconazol sea eficaz, pero la tolerancia

limita su empleo (B-I). Para los autores, si bien la micafungina reveló una tendencia hacia una disminución de la incidencia de AI (en comparación con el fluconazol) en el TPH, el número de infecciones intercurrentes o de brecha en los pacientes estudiados fue limitado y la necesidad de un tratamiento i.v. diario podría limitar un uso generalizado.

Conclusiones: ¿es posible un cambio de paradigma?

En resumen, la profilaxis antifúngica con candinas, y especialmente con micafungina, de las EFI en pacientes con neoplasias hematológicas y/o TPH es una opción atractiva en enfermos de alto riesgo. Aparte de la eficacia mostrada en los estudios comentados, la farmacocinética favorable de las candinas respecto a la ausencia de interacciones farmacológicas relevantes las hace adecuadas tanto en el receptor de TPH como en pacientes hematológicos que siguen protocolos terapéuticos con alcaloides de la vinca^{37,38}. Está aún por determinar cuál sería la dosis óptima más apropiada y suficiente para la profilaxis, que sea igualmente coste-efectiva³⁹, así como cuáles podrían ser las pautas alternativas a la habitual administración i.v. diaria. En este sentido, un trabajo muy reciente acaba de evaluar una pauta de profilaxis con micafungina administrada cada 2 días en pacientes pediátricos⁴⁰, lo cual hace aún más interesante este fármaco para determinados regímenes de profilaxis antifúngica en un contexto extrahospitalario mediante unidades de hospitalización domiciliaria u hospitales de día.

Con todo ello, si se consigue ampliar la información sobre profilaxis antifúngica con candinas, cabría pensar en un posible cambio de paradigma. Durante las últimas décadas, el patrón de referencia han sido los azoles de distintas generaciones según escuelas y épocas. Su eficacia ha sido bien demostrada y sus problemas de toxicidad e interacciones farmacológicas han sido progresivamente conocidos, con las limitaciones consiguientes en la práctica clínica. Los agentes poliénicos, especialmente la anfotericina B por vía i.v. tampoco han progresado cómodamente en el escenario de la profilaxis antifúngica. Por lo tanto, visto el equilibrio en cuanto a eficacia, tolerancia y seguridad de las candinas, ¿por qué no hacer un cambio de familia de antifúngicos en el ámbito de la estrategia de profilaxis en pacientes hematológicos? Una decisión de este tipo, con todas sus implicaciones y trascendencia clínica, debería tener en cuenta al menos 4 importantes factores: a) sería necesario que se enmarcara en una estrategia de profilaxis adaptada al riesgo, indicándose sólo en pacientes con un riesgo de EFI > 10% y con un cálculo del número de pacientes a tratar favorable entre 8 y 13, según la prevalencia basal de la infección fúngica; b) convendría articular su empleo en este escenario de profilaxis con los antifúngicos a utilizar secuencialmente en las siguientes estrategias sucesivas de terapia empírica de la neutropenia febril persistente, de tratamiento anticipado o de tratamiento empírico; c) valorar la necesidad de administrar el fármaco por vía i.v. y la limitación o exigencias que este hecho puede suponer en algunos contextos (disponibilidad de acceso vascular, personal entrenado, medidas de asepsia), y d) los costes económicos se deberían calcular y acompañarse de estudios farmacoeconómicos que permitieran comprobar la justificación de este cambio de paradigma en términos de eficiencia.

Esperamos que en un futuro próximo podamos esclarecer estos y muchos otros interrogantes.

Conflicto de intereses

Miguel Salavert ha recibido en el último año honorarios por la participación en reuniones, asesorías y conferencias organizadas o patrocinadas por los Laboratorios Pfizer, MSD, Astellas Pharma, Novartis y Gilead Science.

Isidro Jarque ha recibido en el último año honorarios por conferencias en reuniones organizadas por Pfizer, MSD y Gilead Science.

Bibliografía

- Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia*. 2009;168:299-311.
- Marr KA, Bow E, Chiller T, Maschmeyer G, Ribaud P, Segal B, et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:483-7.
- Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes A, Solé A, Jarque I, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:1261-80.
- Partridge-Hinckley K, Liddell GM, Almyroudis NG, Segal BH. Infection control measures to prevent invasive mould diseases in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*. 2009;168:329-37.
- Jarque I, Saavedra S, Martín G, Pemán J, Pérez Bellés C, Sanz MA. Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematologic patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematologica*. 2000;85:441-3.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEI-FEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91:1068-75.
- Salavert M, Jarque I, Pemán J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínicoterapéuticas. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2006;24 Supl 1:36-45.
- Sanz MA, Jarque I, Salavert M, Pemán J. Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp. and zygomycetes. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 7:2-6.
- García-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1041-50.
- Hachem R, Hanna H, Kontoyannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008;112:2493-9.
- Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009;52:197-205.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348-59.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007;356:335-47.
- Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:115-9.
- Cronin S, Chandrasekar PH. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:410-6.
- Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Tolerability and hepatotoxicity of antifungal use in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection: a systematic review and metaanalysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2409-19.
- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:24-34.
- Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:223-7.
- Safdar A, Ma J, Saliba F, Dupont B, Wingard JR, Hachem RY, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:236-44.
- McCoy D, Depestel DD, Carver PL. Primary antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: current therapeutic concepts. *Pharmacotherapy*. 2009;29:1306-25.
- Ernst EJ, Roling EE, Petzold CR, Keele DJ, Klepser ME. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp.: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3846-53.
- 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.
- Hashino S, Morita L, Takahata M, Onozawa M, Nakagawa M, Kawamura T, et al. Administration of micafungin as prophylactic antifungal therapy in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008;87:91-7.
- Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, Saito T, Nawa Y, Hara M, et al. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008;88:588-95.
- Akagi T, Yamaguti K, Kawamura T, Nakamura T, Kubo K, Takemori H. Breakthrough trichosporonosis in patients with acute myeloid leukemia receiving micafungin. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1182-3.
- Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis*. 2006;42:753-7.
- Kusuki S, Hashii Y, Yoshida H, Takizawa S, Sato E, Tokimasa S, et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in patients treated for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:605-9.
- Hirata Y, Yokote T, Kobayashi K, Nakayama S, Oka S, Miyoshi T, et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in neutropenic patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:853-9.
- Disponible en: http://www.eortc.org/home/IDG/ECIL/ECIL3_Antifungal_prophylaxis_update_2009.pdf

30. Mattiuzzi GN, Alvarado C, Giles FJ, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'Brien S, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:143-7.
31. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica.* 2009;94:113-22.
32. De la Cámara R, Mensa J, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos: revisión de la bibliografía médica y recomendaciones. *Med Clin (Barc).* 2010;134:222-33.
33. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:453-5.
34. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Update.* 2007;10:121-30.
35. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, Robin M, Rocha V, De Latour RP, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:551-4.
36. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.
37. Bermúdez M, Fuster JL, Llinares E, Galera A, González C. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:389-92.
38. Eiden C, Palenzuela G, Hillaire-Buys D, Margueritte G, Cociglio M, Hansel-Esteller S, et al. Posaconazole-increased vincristine neurotoxicity in a child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:292-5.
39. Sohn HS, Lee TJ, Kim J, Kim D. Cost-effectiveness analysis of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Clin Ther.* 2009;31:1105-15.
40. Mehta PA, Vinks AA, Filipovich A, Bleesing J, Jodele S, Jordan MB, et al. Alternate-day micafungin antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1458-62. Epub 2010 Jun 20.