



Utilidad clínica de la micafungina en el tratamiento de las candidiasis invasoras en el paciente crítico

Juan Carlos Pozo-Laderas

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2009

Aceptado el 16 de febrero de 2009

Palabras clave:

Anticipado

Antifúngicos

Candidiasis

Candinas

Empírico

Micafungina

Mortalidad

Tratamiento

RESUMEN

Antecedentes: En las últimas 3 décadas se ha observado un incremento significativo de la enfermedad fúngica invasora producida por *Candida* en pacientes críticos no neutropénicos. El fluconazol y la anfotericina B se han considerado tratamientos de primera línea de la enfermedad (probada y probable) producida por *Candida*, aunque la mortalidad sigue siendo muy elevada.

Objetivo: Revisar el uso de la micafungina en el tratamiento de la enfermedad fúngica invasora producida por *Candida* en pacientes críticos no neutropénicos.

Método: Valorar el uso clínico y la eficacia de la micafungina en estos pacientes, a partir de sus propiedades farmacológicas, micológicas y de los resultados clínicos de los estudios publicados.

Resultados y conclusiones: Actualmente es necesario reducir la mortalidad utilizando antifúngicos más eficaces e instaurando tratamientos más precoces. Las candinas parecen obtener resultados mejores en el tratamiento de enfermedad invasora por *Candida* en pacientes críticos. La micafungina es eficaz y tiene un perfil de seguridad semejante al fluconazol, es una opción de primera línea para el tratamiento de la candidemia y/o de las candidiasis invasoras, y puede utilizarse en el tratamiento anticipado seguido de una estrategia de desescalada con azoles.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical use of micafungin for the treatment of invasive candidiasis in critical ill patients

ABSTRACT

Keywords:

Anticipated

Antifungals

Candidiasis

Candins

Empiric

Micafungin

Mortality

Treatment

Background: Over the last 30 years a significant increase of *Candida* spp. invasive disease has been observed in non-neutropenic critical ill patients. Both fluconazole and amphotericin B have been considered first line treatment for invasive (proven and probable) *Candida* spp. disease, although the mortality rate is still high.

Objectives: To review the current data on the use of micafungin for the treatment of *Candida* invasive disease in critical ill patients.

Methods: The pharmacologic, mycological and clinical properties of micafungin are reviewed based on current published data. The use and efficacy of micafungin for the treatment of *Candida* invasive disease in critical ill patients is discussed.

Results and conclusions: To reduce the rate of mortality more effective antifungals and pre-emptive treatment strategies are currently warranted. Candins achieve better results for the treatment of invasive *Candida* disease in non-neutropenic critical ill patients. Micafungin has a good safety profile (similar to fluconazole). Micafungin is a first line drug for the treatment of invasive *Candida* disease and may be used as a pre-emptive approach followed by a de-escalating strategy with azoles.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Se considera infección fúngica invasora (IFI) la que afecta al torrente sanguíneo o a tejidos profundos normalmente estériles, excepto al tracto urinario bajo. En adultos no neutropénicos, las IFI con una prevalencia mayor (> 90%) son producidas por *Candida* y tienen una distribución bimodal: por una parte, se producen de forma temprana en pacientes críticos que presentan intensas alteraciones agudas de las barreras defensivas, y, por otra parte, se producen de forma más tardía en pacientes con deterioro grave de sus mecanismos generales de defensa, que sobreviven durante más tiempo a tratamientos más agresivos y que están previamente colonizados, aunque no hay acuerdo unánime sobre este punto.

Incidencia de infecciones fúngicas invasoras en pacientes críticos no neutropénicos

En las últimas 3 décadas, se ha observado un incremento significativo de las IFI en pacientes críticos no neutropénicos (PCNN)^{44,50,62}. La mayoría son producidas por *Candida*, aunque se incrementa de forma progresiva la incidencia de infecciones por hongos filamentosos, como *Aspergillus* o zigomicetos. Son excepcionales los casos de hialohifomicosis (principalmente *Fusarium*) o feohifomicosis (generalmente *Scedosporium prolificans*) que precisan tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI), pero es preciso conocer que tienen una incidencia aproximada de un caso por millón de habitantes y año, y una mortalidad muy elevada.

El principal obstáculo para conocer la dimensión exacta de la incidencia de las IFI en pacientes críticos es su diagnóstico. Se estima que en las UCI quirúrgicas la incidencia es aproximadamente de 9,9 casos por cada 1.000 ingresos⁵⁰. Nuestros datos en UCI polivalente con programas de trasplante de órganos sólidos coinciden con esta tasa (tabla 1). Recientemente, los grupos de trabajo de la European Organization for Research and Treatment of Cancer y el Mycoses Study Group han revisado las definiciones de enfermedad fúngica invasora (EFI)⁸ y reconocen la limitación que supone el diagnóstico en estos pacientes, admitiendo solamente el diagnóstico de certeza para la estratificación en estudios clínicos, aunque lógicamente consideran la posibilidad de EFI en casos que no puedan probarse. Otros pacientes críticos sí pueden encuadrarse dentro de las categorías de infección fúngica probable o posible, como son los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que hayan recibido tratamiento esteroideo muy prolongado, que han de considerarse immunodeprimidos, y presenten criterios de sospecha de aspergilosis pulmonar invasora, o los pacientes trasplantados de órganos sólidos que ingresen por cuadros infecciosos.

Sabiendo que la detección de candidemia por los procedimientos habituales de laboratorio es inferior al 60%²⁷ y de la dificultad extrema de realizar biopsias en los pacientes críticos, podemos inferir que sólo se diagnostican la mitad de las EFI que se producen en pacientes con un cuadro clínico compatible. Se ha intentado establecer marcadores clínicos, mediante factores de riesgo^{3,6,10,28,35,44,53}, o biológicos^{38,45} de candidiasis, pero o bien no han demostrado suficiente potencia en otros estudios, o bien no se han estandarizado para considerarlos como marcadores subrogados de enfermedad. Hay que tener en cuenta que los factores clínicos de riesgo de EFI pueden introducir un importante factor de confusión, ya que, al ser una enfermedad infecciosa sin síntomas específicos evidentes, coinciden con los síntomas propios de cualquier tipo de infección grave en los pacientes críticos. Quizás una mejor aproximación desde el punto de vista clínico sea identificar grupos de riesgo por su enfermedad de base o tipo de cirugía (p. ej., EPOC, pancreatitis aguda, quemados o cirugía abdominal), a los que hay que controlar mediante marcadores biológicos (como el β-1,3-D glucano [BG], técnicas moleculares de PCR, galactomanano u otros).

El proyecto Cava intenta diferenciar entre colonización e infección mediante la aplicación del *Candida score* (CS) y la determinación de BG, pero sólo el 35% de los pacientes con CS > 3 y BG ≥ 100 pg/ml tuvieron candidiasis invasora documentada⁵⁹.

Tabla 1

Características clínicas de los episodios de candidemia en pacientes críticos no neutropénicos durante un período de 5 años. Experiencia del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (2000-2005)

n	Edad ^a	Días hasta candidemia ^b	APACHE II ^a	Creatinemia ^a (mg/dl)	TCDE ^c	Mortalidad bruta ^c
48	63 (37-78)	11 (3,5-21)	21 (7-36)	3,2 (0,5-6,4)	19 (40)	35 (73)

TCDE: técnicas continuas de depuración extrarrenal.

^aDatos expresados como mediana y (rango).

^bDatos expresados como mediana y (rango intercuartílico).

^cDatos expresados como número de pacientes y (porcentaje).

Mortalidad esperada en pacientes con puntuación APACHE II de 21 puntos (mediana de nuestros casos): 38,9%. Estimación de la mortalidad atribuible: 73 - 39 = 34%. Estudio retrospectivo sobre la encuesta del Servicio de Microbiología, datos no publicados.

Las técnicas moleculares de PCR parecen comportarse mejor, pero todavía no se han comercializado y no ha sido posible su validación multicéntrica, y al no estar estandarizadas actualmente no se aceptan para el diagnóstico de EFI⁸.

En España, la mayoría de las candidemias y candidiasis invasoras que presentan los PCNN son producidas por *Candida albicans* (> 50%), aunque la proporción de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* sigue aumentando^{28,44}, así como la tasa de cepas con resistencia a fluconazol⁷.

Mortalidad atribuible a la candidemia en pacientes críticos no neutropénicos

Si es difícil conocer la incidencia de IFI en PCNN, mucho más complejo es saber la mortalidad atribuible a la infección, dado que en ocasiones es un hallazgo post mortem y el número de autopsias realizadas es cada vez más bajo^{31,39}.

Se ha comunicado un rango de mortalidad atribuible en pacientes adultos con candidemia nosocomial entre el 15 y el 49%, aunque en pacientes de UCI podría ser menor^{13,19}, por la elevada mortalidad de los pacientes control, el uso de profilaxis en pacientes de riesgo alto y la iniciación precoz de tratamiento antifúngico empírico en los casos probables. Pero también se ha comunicado que hay una variabilidad importante dependiente del grupo de pacientes incluidos, y del tipo de hospital. En nuestra experiencia, como en otros hospitales universitarios y de tercer nivel, la mortalidad bruta de la candidemia es muy elevada, a pesar de los tratamientos habituales, a causa de la gravedad de los pacientes y de la elevada incidencia de fallo renal agudo con necesidad de instaurar técnicas de depuración extrarrenal (tablas 1 y 2). Al estimar la mortalidad esperada asociada a la puntuación APACHE II de un grupo control (21 puntos, mediana de nuestra serie) en el 39%, podríamos considerar que la mortalidad atribuible a la candidemia sería del 34% en nuestros pacientes. Es preciso saber que en el 25% de los pacientes la candidemia apareció antes del cuarto día de ingreso en la UCI, y el 31% de ellos no recibió tratamiento, en casi todos los casos por retraso en el diagnóstico y muerte del paciente.

Está claramente establecido que la profilaxis con azoles disminuye a la mitad la incidencia de candidiasis invasora, y la mortalidad en un 25%, aproximadamente,^{3,54} por lo que deberá considerarse en todos los grupos de pacientes que presenten incidencias superiores al 10%²⁶. También se conoce el impacto positivo en la supervivencia del tratamiento antifúngico precoz desde los estudios experimentales de MacCallum y Odds³⁷, que se ha confirmado en estudios clínicos de PCNN^{15,40}.

Si consideramos la dificultad del diagnóstico precoz y la elevada mortalidad atribuida a los episodios de IFI en pacientes graves, que con frecuencia presentan criterios de disfunción multiorgánica, entendemos que se busquen estrategias que puedan disminuir la mortalidad de estos pacientes.

Tabla 2

Mortalidad bruta relacionada con diversos tipos de tratamientos en pacientes críticos no neutropénicos con candidemia. Experiencia del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (2000-2005)

	Sin tratamiento	Fluconazol	Anfotericina B liposomal	Caspofungina	Voriconazol	Total
Vivos	2 (13)	5 (30)	4 (30)	–	2 (100)	13 (27)
Muertos	13 (87)	12 (70)	9 (70)	1 (100)		35 (73)
Total	15	17	13	1	2	48

Los datos se expresan como número de pacientes y (porcentajes).

Estudio retrospectivo sobre la encuesta del Servicio de Microbiología, datos no publicados.

Estrategias terapéuticas en la candidiasis invasora de pacientes críticos

Sin duda, la estrategia más eficaz y con una evidencia científica mayor es la profilaxis con fluconazol a todos los grupos de pacientes de riesgo alto ($> 10\%$) de presentar candidiasis, lo cual es una pauta en ocasiones incomprensiblemente difícil de cumplir. No está establecida la dosis ni la duración, por lo que posiblemente sean suficientes pautas cortas de profilaxis para conseguir el objetivo.

Aunque se ha propuesto iniciar el tratamiento antifúngico en relación con factores de riesgo de diseminación fungica^{10,41}, en la mayoría de las ocasiones se inicia como tratamiento empírico en pacientes con progresión de una sepsis grave que no responden al tratamiento antibacteriano o en casos de colonizaciones múltiples en pacientes graves¹. La obtención de un marcador subrogado haría posible el tratamiento anticipado al desarrollo de los síntomas producidos por la candidiasis diseminada, disminuiría la mortalidad, como ha ocurrido en otras situaciones^{2,61}, y evitaría el tratamiento no adecuado de pacientes con sospecha de infección fungica. Hoy día únicamente el BG puede utilizarse para el diagnóstico de las infecciones producidas por *Candida*⁸. El BG es un marcador panfungico que también permite el diagnóstico deEFI producidas por hongos filamentosos^{8,45}, y que junto a los anticuerpos antimicelio han demostrado su utilidad en pacientes neutropénicos con candidiasis invasoras⁵⁵.

Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2004 recomendaban el tratamiento empírico en pacientes adultos no neutropénicos con fiebre y sospecha de candidiasis diseminada con anfotericina B desoxicolato o fluconazol, con el objetivo de resolver la fiebre y prevenir la candidemia y las complicaciones asociadas a la candidiasis diseminada por el torrente sanguíneo. No había una preferencia específica por uno de los 2 fármacos, aunque se tenía en cuenta el riesgo adicional de fallo renal en pacientes críticos tratados con anfotericina B⁴⁷.

En los casos de candidiasis probada, la recomendación era anfotericina B, o fluconazol en los que no habían recibido previamente azoles, por lo que aunque también se aceptaba el tratamiento con caspofungina⁴⁷. Posteriormente, se demostró que el tratamiento con voriconazol tenía una eficacia igual que anfotericina B desoxicolato seguida de fluconazol, pero con menos efectos secundarios, principalmente nefrototoxicidad³². La introducción de anidulafungina mejoró los resultados al final del tratamiento un 15% comparada con fluconazol³⁶, estándar del tratamiento de candidemia en pacientes críticos, aunque no alcanzó significación de superioridad¹⁶. Asimismo, en el único estudio comparativo directo entre equinocandinas, micafungina ha demostrado no inferioridad con caspofungina⁴⁸, por lo cual hemos de considerar que tiene la misma evidencia científica que ésta. Las nuevas guías IDSA de tratamiento de la candidiasis incluyen las candinas también como tratamiento de elección en pacientes graves no neutropénicos, tanto en caso de tratamiento dirigido, como para el tratamiento empírico⁴⁹. La anfotericina liposomal no debe considerarse como tratamiento de primera elección en PCNN por sus efectos adversos^{33,34}.

Actualmente hay un debate apasionante sobre cuál debe ser el tratamiento de primera línea de la candidiasis invasora^{16,20,49,52,58,60}. Aunque el fluconazol ha sido el tratamiento de elección en pacientes

críticos durante los últimos 15 años^{5,57}, ahora disponemos de fármacos de espectro más amplio, que precisan concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores para conseguir el efecto antifúngico, con una tasa menor de fallos terapéuticos y de efectos adversos, y con una mejoría leve de la supervivencia^{14,55}. La dificultad de disminuir la mortalidad bruta en estos pacientes –los cuales frecuentemente presentan criterios de fallo multiorgánico o enfermedades últimamente fatales por imposibilidad de tratamiento de la enfermedad inicial– hace complicado poder realizar estudios de grupos homogéneos que podrían mejorar de forma significativa estos resultados. Sólo la relación coste-eficacia impediría actualmente establecer el tratamiento de primera línea de la candidemia y candidiasis invasora con candinas.

Por otra parte, si bien el fluconazol debe seguir siendo de elección en la profilaxis de los pacientes de riesgo alto (excepto que se publique alguna evidencia contraria, dado que en la mayoría de los estudios está comparado a placebo), no parece tan adecuado realizar tratamiento empírico o anticipado con fluconazol en detrimento de las candinas. La estrategia de desescalada ha demostrado ser efectiva en distintos estudios y es adecuada para disminuir los costes, sin perder eficacia³⁶. En los estudios de coste-eficacia en tratamiento empírico de candidiasis en pacientes críticos, el fluconazol permanece coste-efectivo incluso con tasas de resistencia del 43%¹⁷, situación difícil de admitir en la actualidad cuando sabemos que el retraso en iniciar tratamiento adecuado incrementa la mortalidad^{15,37,40}. Por todo ello, creemos indicado el uso de candinas como tratamiento empírico de primera línea de la candidemia y candidiasis invasoras en PCNN, y la posterior conversión a azoles, como estrategia de desescalada, bien cuando se tenga confirmación de la sensibilidad de la especie o bien después del tratamiento.

¿Cuál es la utilidad clínica de micafungina en candidiasis invasoras de pacientes críticos no neutropénicos?

La micafungina pertenece al grupo de las candinas y es un potente inhibidor selectivo y no competitivo de la β G sintetasa, enzima necesaria para la formación de un componente esencial de la pared celular de gran cantidad de hongos. Presenta un espectro de actividad in vitro similar a caspofungina y anidulafungina; es excelente contra *Candida*, pero menor en *Aspergillus* y otros hongos patógenos. La actividad antimicrobiana es baja o nula en los hongos que tienen escasa cantidad o carecen del sustrato diana en su pared, como criptococos o zigomicetos¹². Tiene actividad dependiente de la concentración y ha demostrado efecto postantifúngico prolongado. La micafungina es un fungicida, lento, pero potente, para *Candida*, incluso a bajas concentraciones (CMI₉₀), y aunque carece de efecto fungicida también es un potente inhibidor in vitro para *Aspergillus*, produciendo daño en las hifas con efecto dependiente del tiempo. Los resultados de sensibilidad in vitro no necesariamente se correlacionan in vivo con los resultados clínicos^{4,11}, debido a causas diversas, como la unión a proteínas plasmáticas⁴⁶.

La micafungina es un fármaco hidrosoluble, de 1.292 Da de peso molecular, no tiene una biodisponibilidad adecuada después de su administración oral y requiere la infusión por vía intravenosa. Tiene farmacocinética lineal, por lo que en principio a mayor dosis corres-

Tabla 3

Eficacia clínica en estudios aleatorizados de pacientes adultos no neutropénicos con candidemia o candidiasis invasoras

Referencia (año)	Micafungina frente a comparador	Dosis/día (mg)	NPIT modificada	Objetivo primario/ NPIT modificada	Discontinuación tratamiento (%)	Mortalidad ^a
Kuse et al ³³ (2007)	Micafungina frente a anfotericina B liposomal	100 3	247 247	64,4 60,7	4,9 9	47/264 (17,8) 46/267 (17)
Pappas et al ⁴⁸ (2007)	Micafungina frente a candidemia	100	163/191	78,5	2,5	58/200 (29)
	Caspofungina	150	168/199	81	3	67/202 (33,2)
		70/50	161/188	76,4	3,6	51/193 (26,4)
	Micafungina frente a no candidémica	100	28/191	57,7		
	Caspofungina	150	30/199	56,7		
		70/50	26/188			

NPIT: número de pacientes con intención de tratar.

^aDatos expresados como número de pacientes sobre NPIT y (porcentajes).En el estudio de Pappas et al⁴⁸ se desdobló la candidemia del grupo de candidiasis invasora no candidémica.

ponde una exposición mayor al fármaco, y alcanza un pico de concentración en estado estable de 10 µg/ml después de una dosis de 100 mg/día, sin precisar la dosis de carga. Tiene un volumen de distribución aceptable (0,20-0,26 l/kg), lo que supone prácticamente distribución sobre agua plasmática. Se une casi totalmente a las proteínas del plasma (99%), y su vida media beta es de 14-15 h. En estudios animales, la distribución tisular del fármaco medida por su concentración en hígado, riñón y pulmón fue 1,15, 1,64 y 2,58 veces mayor, respectivamente, que en plasma a los 5 min después de una dosis de 1 mg/kg, y el área bajo la curva (ABC_{0-24}) fue 1,61, 3,42 y 2,89 veces mayor que en plasma, respectivamente^{18,42}. Se metaboliza en el hígado de forma secuencial a través de la vía arilsulfatasa, seguida de la catecol-O-metiltransferasa, y en menor proporción por hidroxilación a nivel del citocromo P-450 (CYP450). Es sustrato de las isoenzimas CYP1A2, 2B6, 2C y 3A4, e inhibidor débil de CYP3A4, del complejo CYP450. Se han identificado metabolitos, pero sin actividad fungica relevante en clínica. No es sustrato para la glucoproteína P intestinal ni tisular. No parece presentar degradación plasmática, como anidulafungina. Se elimina en forma inactiva por heces (71%) y orina^{24,29,43}.

La micafungina tiene un perfil de seguridad comparable a fluconazol y a otras candinas. En los estudios clínicos realizados, ha demostrado menor toxicidad que la anfotericina B liposomal, principalmente menor nefrotoxicidad y un menor porcentaje de pacientes retirados del estudio de Kuse et al³³, y similar al grupo de caspofungina en el trabajo de Pappas et al⁴⁸ (tabla 3). Las reacciones adversas más frecuentes son erupción cutánea, leucopenia, flebitis, náuseas, vómitos, dolor abdominal o incremento de las aminotransferasas, que tienen una incidencia inferior al 5-10%^{9,33,48,63}. El hígado se identificó como el principal órgano diana de toxicidad para micafungina en los estudios preclínicos. En voluntarios sanos, se incrementaron de forma transitoria las cifras de aminotransferasas al doble o triple del valor límite normal, y en estudios clínicos se relacionó con algún caso de daño hepático grave; pero, en general, el perfil de toxicidad hepática es similar a fluconazol. También se han comunicado casos aislados de reacciones de hipersensibilidad grave, reacciones anafilácticas o anafilactoides, incluidos casos de shock, así como casos de hemólisis o anemia hemolítica y disfunción renal. No se recomienda su uso durante el embarazo. Hay que tomar precauciones especiales si el paciente presenta insuficiencia hepática grave, tiene alguna enfermedad hepática crónica con procesos preneoplásicos (p. ej., fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis viral, trastorno hepático neonatal o defectos enzimáticos congénitos), está recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas y/o genotóxicas, o presenta antecedentes de hemólisis, anemia hemolítica o insuficiencia renal. Deberá tenerse en cuenta un riesgo potencial de desarrollar tumores hepáticos, como ocurrió en estudios animales durante tratamientos prolongados, aunque no se conocen casos en humanos.

La eficacia in vitro de micafungina, al igual que otras candinas, está correlacionada a la exposición al fármaco medida a través de la

relación ABC/CMI o $C_{\text{máx}}/\text{CMI}$ ²². Más del 98% de las cepas testadas de *Candida* son susceptibles a todas las candinas con $\text{CMI} \leq 2 \mu\text{g/ml}$, y el 100% son susceptibles para micafungina y a CMI discretamente más bajas, en comparación con las otras. Sin embargo, los resultados del tratamiento en pacientes con candidiasis invasora, al comparar micafungina con anidulafungina, fueron similares, cualquiera que fuese la CMI, aunque hubo pocos aislamientos con $\text{CMI} > 0,5 \mu\text{g/ml}$ ⁵¹.

La eficacia clínica se ha demostrado en 2 estudios comparativos, aleatorizados y controlados, en pacientes no neutropénicos con candidemia o candidiasis invasoras. Muestra una eficacia clínica similar a anfotericina B liposomal³³ y caspofungina⁴⁸, aunque en este trabajo parece que la dosis de 150 mg/día puede ser superior (tabla 3).

En humanos, hay que tener en cuenta que los pacientes de peso mayor de 66 kg precisan incrementar la dosis de micafungina para alcanzar la misma exposición al fármaco que otros de peso menor, dado que los primeros tienen un aclaramiento mayor²¹. Esto puede tener importancia clínica, sobre todo en candidemias producidas por especies de *Candida* con menor susceptibilidad a las candinas (*Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondi*), o en candidiasis invasoras no candidémicas, en las que la distribución del fármaco al foco etiológico puede estar dificultada.

El estudio preclínico de micafungina en poblaciones especiales demostró una menor $ABC_{0-\infty}$ en individuos con disfunción hepática moderada (Child B) respecto al grupo control (98 frente a 126 µg/kg/ml, dosis única de 100 mg), con incremento leve del volumen de distribución en estado estable. No precisa ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática moderada, pero no se realizaron estudios en casos con insuficiencia hepática avanzada. En pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los del grupo control al ajustar el aclaramiento de creatinina al peso del individuo²⁴, por lo tanto tampoco es preciso modificar la dosis en caso de fallo renal. La micafungina no se dializa y no se han observado modificaciones significativas de su farmacocinética en pacientes sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal³⁰.

No tiene interacciones medicamentosas significativas, excepto posiblemente con los inmunodepresores inhibidores de calcineurina en pacientes trasplantados de órganos sólidos. En los estudios de interacciones medicamentosas realizados en voluntarios sanos, se apreciaron pequeñas modificaciones de los parámetros farmacocinéticos de micafungina con la administración concomitante de ciclesporina o tacrolimus^{24,25}, pero no se han realizado estudios en pacientes críticos trasplantados.

Las Food and Drug Administration estadounidense y la European Medicines Agency aprobaron inicialmente el uso de micafungina para la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes sometidos a trasplantes de precursores hematopoyéticos y para el tratamiento de candidiasis esofágica, y posteriormente para el tratamiento de candidemia, candidiasis aguda diseminada, peritonitis y abscesos por *Candida*. Estas agencias recomiendan interrumpir el tratamiento

si hay elevación significativa y persistente de las aminotransferasas hepáticas. Dado que micafungina es un fármaco de reciente aparición, y a pesar de que hay numerosos estudios en pacientes hematológicos, la experiencia en PCNN y en las diversas formas de candidiasis invasoras todavía es escasa, y debe ampliarse.

Conclusiones

Micafungina es una opción terapéutica de primera línea en pacientes con candidemia y candidiasis invasoras, dado que el fármaco mantiene buenas concentraciones en el compartimiento de agua plasmática, tiene excelente susceptibilidad para todas las *Candida* spp., y su perfil de seguridad es comparable a fluconazol. Hay que considerar incrementar la dosis en pacientes obesos, tener precaución en pacientes con disfunción renal, sin necesidad de ajustar la dosis, incluso durante las técnicas continuas de depuración extrarrenal, y evitar micafungina en pacientes con disfunción hepática, cirrosis o disfunción multiorgánica. La dosis de 100 mg/día en PCNN con candidemia o candidiasis invasora es probable que sea insuficiente, y difícilmente explicable en un fármaco con farmacocinética lineal y escasa toxicidad general, que muestra mejores resultados en conseguir el objetivo primario con dosis mayores, como también se ha observado en el tratamiento de la esofagitis candidiásica, por lo que se aconseja la dosis de 150 mg/día.

Conflicto de intereses

El autor ha participado en actividades de formación subvencionadas por Pfizer, Merck y Gilead.

Bibliografía

- Álvarez-Lerma F, Palomar M, León C, Olaechea P, Cerdá E, Bermejo B; por el Grupo de estudio de Infección Fúngica del GETI-SEMICYUC. Indicaciones del tratamiento antifúngico en pacientes ingresados en Servicios de Medicina Intensiva. Enferm Infect Microbiol Clin. 2004;22:279-285.
- Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaire's disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. Clin Infect Dis. 2002;35:1039-1046.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, Rangel-Frausto MS, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT, Wenzel RP; National Epidemiology of Mycoses Survey(NEMIS) Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. 2001; 33:177-186.
- Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. Clin Infect Dis. 2006;42:1171-1178.
- Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning DW, Lortholary O. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? J Antimicrob Chemother. 2006;57:384-410.
- Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. Clin Infect Dis. 2008;46:1206-1213.
- Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sánchez F, Ayats J, Giménez M, Salvado M, Warnock DW, Pahissa A, Rodriguez-Tudela JL; Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. J Antimicrob Chemother. 2005;55:194-199.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hoppe WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46:1813-1821.
- De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, Diekmann-Berndt H. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. Clin Infect Dis. 2004;39:842-849.
- Del Palacio A, Alhambra A, Cuétara MS. Factores de riesgo de la candidiasis: estratificación. Rev Iberoam Microl. 2006;23:29-31.
- Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet. 2003;362:1142-1151.
- Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. Rev Iberoam Microl. 2003;20:121-136.
- Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VG. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:419-425.
- 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: 1011-1021.
- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43:25-31.
- Gea-Banacloche J. Anidulafungin was noninferior to fluconazole for invasive candidiasis. ACP J Club 2008;148:15.
- Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-*Candida* therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 2005;143:857-869.
- Groll AH, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Ibrahim KH, Piscitelli SC, Bekerky I, Walsh TJ. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the anti-fungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3322-3327.
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis. 2003;37:1172-1177.
- Guerre BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, Müller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. Intensive Care Med. 2009;35:55-62.
- Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;60:329-331.
- Gumbo T. Impact of pharmacodynamics and pharmacokinetics on echinocandin dosing strategies. Curr Opin Infect Dis. 2007;20:587-591.
- Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, Bekerky I. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2005;45:1018-1024.
- Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, Buell D, Keirns J, Bekerky I. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. J Clin Pharmacol. 2005;45:1145-1152.
- Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, Keirns J, Bekerky I. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2005;45:954-960.
- Hollenbach E. Invasive candidiasis in the ICU: evidence based and on the edge of evidence. Mycoses. 2008;51(Suppl 2):25-45.
- Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Detection of simulated candidemia by the BACTEC 9240 system with plus aerobic/F and anaerobic/F blood culture bottles. J Clin Microbiol. 2003;41:4714-4717.
- Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, León C; EPCAN Study Group. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. Mycoses. 2007;50:302-310.
- Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:1479-1492.
- Kishino S, Ohno K, Shimamura T, Furukawatodo H. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. Clin Transplant. 2004;18:676-680.
- Knoke M, Bernhardt H, Schwesinger G. Is there a need for autopsies in the management of fungal disease? Mycoses. 2008;51:291-300.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlam HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005;366: 1435-1442.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet. 2007;369: 1519-1527.
- Lanternier F, Lortholary O. Liposomal amphotericin B: what is its role in 2008? Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 4):71-83.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med. 2006;34:730-737.
- Lichtenstein C, Nguyen TH, Schemmer P, Hoppe-Tichy T, Weigand MA. Efficacy of caspofungin in invasive candidiasis and candidemia--de-escalation strategy. Mycoses. 2008;51(Suppl 1):35-46.
- MacCallum DM, Odds FC. Need for early antifungal treatment confirmed in experimental disseminated *Candida albicans* infection. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:4911-4914.
- McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, Patterson CC, Thompson G, Webb CH, Hay RJ. A prospective clinical trial of a real-time

- polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis.* 2008;46:890-896.
39. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2007;45:205-216.
 40. Morell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640-3645.
 41. Muñoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;15:83-90.
 42. Niwa T, Yokota Y, Tokunaga A, Yamato Y, Kagayama A, Fujiwara T, Hatakeyama J, Anezaki M, Ohtsuka Y, Takagi A. Tissue distribution after intravenous dosing of micafungin, an antifungal drug, to rats. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:1154-1156.
 43. European Public Assessment Report for authorized medicinal products for human use. Mycamine-H-C-734-T-0001. [Acceso 29/09/08] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/human/docs/PDFs/EPAR/mycamine/H-734-PI-es.pdf>
 44. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, Torres-Rodríguez JM. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.* 1997;23:23-30.
 45. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1→3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections--a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1864-1870.
 46. Odabasi Z, Paetznick V, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. Effects of serum on in vitro susceptibility testing of echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4214-4216.
 47. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161-189.
 48. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883-893.
 49. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-535.
 50. Pemán García J. Aspectos epidemiológicos de las micosis en el paciente crítico. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(Supl 1):7-8.
 51. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, Andes D, Brown SD, Chaturvedi V, Ghannoum MA, Knapp CC, Sheehan DJ, Walsh TJ. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2620-2629.
 52. Playford EG, Eggimann P, Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:610-619.
 53. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, Sorrell TC. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med.* 2008;36:2034-2039.
 54. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:628-638.
 55. Pazos C, Moragues MD, Quindós G, Pontón J, Del Palacio A. Diagnostic potential of (1-3)-β-D-glucan and anti-*Candida albicans* germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. *Rev Iberoam Micol* 2006;23:209-215.
 56. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472-2482.
 57. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, Levenstein MJ, Webb CD, for The Candidemia Study Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute.* *N Engl J Med.* 1994;331:1325-1330.
 58. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Antifungal treatment strategies in high risk patients. *Mycoses.* 2008;51(Suppl 2):46-51.
 59. Ruiz-Santana S, Castro C, Saavedra P, León C, Martín-Mazuelos E, Blanco A, González F, and the Cava Study Group. The Cava Project: (1-3)-β-D-glucan and Candida Score in discriminating between colonization and invasive candidiasis non-neutropenic critically ill patients. Chicago. 47th ICAAC; 2007. Abstract n.º A-2719-ASM.
 60. Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins – First-choice or first-line therapy for invasive candidiasis? *N Engl J Med.* 2007;356:2525-2526.
 61. Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005133.
 62. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:359-366.
 63. Vazquez JA. The safety of anidulafungin. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:751-758.