



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Utilidad clínica de la micafungina en el tratamiento de las candidiasis invasoras en el neonato

María Elena Infante-López<sup>a,\*</sup> y Pablo Rojo-Conejo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Lactantes y Niños Pequeños, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2009

Aceptado el 16 de febrero de 2009

#### Palabras clave:

Antifúngico  
Candidemia  
Candidiasis  
Eficacia  
Farmacocinética  
Micafungina  
Neonato  
Prematuro  
Seguridad

#### Keywords:

Antifungals  
Candidemia  
Candidiasis  
Efficacy  
Micafungin  
Neonates  
Pharmacokinetics  
Preterm babies  
Safety

### RESUMEN

**Antecedentes:** Las infecciones por *Candida* son un problema clínico importante en las unidades de cuidados intensivos neonatales, no sólo por el aumento de su incidencia en grandes prematuros, sino también por su alta morbilidad, que se mantiene constante a pesar de los avances de los cuidados neonatales en las últimas décadas.

**Objetivos:** Definir el uso terapéutico de la micafungina en el tratamiento de las candidiasis invasoras neonatales.

**Métodos:** Revisar el estado actual del tratamiento de las candidiasis invasoras en neonatos, en especial la utilidad clínica de la micafungina a partir de los trabajos disponibles en Medline y EMBASE.

**Resultados y conclusiones:** La micafungina es la tercera equinocandina aprobada como agente antifúngico. Su amplio espectro de actividad frente a *Candida albicans* y especies de *Candida* diferentes a *C. albicans*, además de su escasa interacción con otros fármacos y poca toxicidad, la convierten en un antifúngico atractivo para el tratamiento de las candidiasis invasoras neonatales, una vez descartadas las posibles complicaciones. Debido, en parte, a que hasta el año 2008 la European Medicines Agency no aprobó el uso de micafungina para el tratamiento de la candidiasis invasora en niños, la experiencia clínica actual en neonatos es limitada y necesita ampliarse para definir su eficacia y perfil de seguridad.

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

### Micafungin for the treatment of neonatal invasive candidiasis

#### ABSTRACT

**Background:** In neonatal intensive care units, deep fungal disease due to *Candida* spp. are an important clinical problem, partly due to the increasing prevalence of *Candida* disease and also to the high associated and constant morbimortality; both factors are independently maintained though there has been a significant improvement in the management of neonatal patients.

**Aims:** To define the therapeutic use of micafungin for the treatment of neonatal invasive candidiasis.

**Methods:** We use a review of biomedic data bases namely Medline and EMBASE.

**Conclusions:** Micafungin is the latest introduced echinocandin. It has a wide spectrum of activity and covers *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. It has scarce drugs interactions and is devoid of toxicity, being an attractive approach for the treatment of invasive candidiasis (without meningitis, endocarditis and endophthalmitis). Although the European Medicines Agency approved in 2008 the use of Micafungin for the treatment of invasive candidiasis in children, the available clinical experience is limited and currently more clinical studies are warranted to define its efficacy and safety in neonates.

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

En las últimas décadas, se ha producido un aumento de las infecciones fúngicas en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), especialmente en los recién nacidos prematuros. La incidencia varía según disminuye el peso del recién nacido y la edad gestacional (EG). La infección por *Candida* se ha convertido en una de las

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenin@hotmail.com (M.E. Infante López).

principales causas de sepsis tardías en los recién nacidos con peso inferior a 1.500 g; diferentes estudios hablan de una incidencia en los recién nacidos con peso inferior a de 1.000 g, que oscila entre el 5,5 y el 9,1%<sup>8,9,39</sup>.

Los factores de riesgo identificados en este tipo de infecciones son múltiples, unos intrínsecos al propio huésped, y otros extrínsecos. Entre los intrínsecos podemos destacar la inmadurez del sistema inmunitario (número menor de células T, alteración de la función y el número de neutrófilos), inmadurez cutánea y la interrupción de las barreras mucocutáneas. Los extrínsecos se relacionan con las largas estancias de estos pacientes en las UCIN: ciclos de antibióticos de espectro amplio, nutrición parenteral, colonización, esteroides, técnicas agresivas (intubación, vías centrales)<sup>6,35</sup>.

Más del 90% de las infecciones invasoras por *Candida* se pueden atribuir a 5 especies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. *C. albicans* sigue siendo la especie más frecuente; sin embargo, en los últimos años, se ha producido un incremento considerable en la proporción de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* aisladas<sup>17,21,34</sup>, sobre todo *C. parapsilosis*<sup>20</sup>. Estas especies tienen 2 características peculiares, son más resistentes al tratamiento antifúngico estándar y algunas de ellas, como *C. glabrata*, tiene una morbimortalidad mayor.

En los recién nacidos, la forma más frecuente de presentación de la infección por *Candida* es la candidemia, aunque desde la sangre se puede producir la diseminación a cualquier órgano: sistema nervioso central (SNC) (meningitis, ventriculitis), corazón (endocarditis), ojo (endoftalmitis), riñón (abscesos renales, bolas fúngicas), hígado (abscesos hepáticos) y bazo (abscesos esplénicos)<sup>5</sup>.

La mortalidad bruta de las infecciones por *Candida* sigue siendo muy alta y no ha variado de forma significativa en la última década. Actualmente oscila entre un 15 y un 60%<sup>6,9,17</sup>, porcentaje que es mayor cuanto más prematuro es el recién nacido. Además de la inmadurez, la retirada tardía de catéteres centrales se ha relacionado con este aumento<sup>6</sup>.

El tratamiento de las infecciones por *Candida* en las unidades de neonatología ha variado desde que en 1956 se usó la anfotericina B clásica por primera vez con propósito terapéutico. La anfotericina B y el fluconazol han sido durante décadas los fármacos de elección en el tratamiento empírico de las candidiasis invasivas de los recién nacidos; sin embargo, se sabe que su uso clínico se basa en series de casos y pequeños ensayos no ciegos<sup>11,27</sup>.

### **Micafungina: una equinocandina con posibilidades terapéuticas en la candidiasis neonatal**

#### *Escenario actual del tratamiento de las infecciones fúngicas en neonatología*

El aumento de la enfermedad fúngica invasora (EFI) en población pediátrica general (inmunodeprimidos, oncológicos) y en prematuros ha justificado los esfuerzos invertidos en la investigación de nuevas opciones terapéuticas, que han conseguido la introducción en los últimos años de varios antifúngicos<sup>38</sup>.

En la actualidad, disponemos de 4 clases de antifúngicos para el tratamiento de las candidiasis invasoras: macrólidos poliénicos (anfotericina B y formulaciones lipídicas), pirimidinas fluoradas (flucitosina), azoles (fluconazol, voriconazol, posaconazol, etc.) y equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina). Hasta el momento, anfotericina B y fluconazol han sido los principales fármacos de elección para el tratamiento empírico de las infecciones por *Candida*.

En el caso de los neonatos, el análisis de la eficacia del tratamiento de las candidiasis invasoras con distintos antifúngicos se ha basado en pequeños estudios retrospectivos o series de casos aislados, que no han llegado a establecer grandes diferencias ni en la tasa de respuesta clínica, ni en la microbiológica.

Los efectos adversos asociados a los tratamientos prolongados que precisan las candidiasis invasivas son bien conocidos. El más importante sigue siendo la nefrotoxicidad relacionada con el uso de la anfotericina B convencional. Se ha visto que la tolerancia de la anfotericina B tiende a ser mejor en población pediátrica, aunque también se han publicado casos de nefrotoxicidad importante<sup>4</sup>. Por este motivo, las formas lipídicas han ido desplazando a la anfotericina B convencional en el tratamiento de las candidiasis invasoras de los prematuros. Parecen ser igual de eficaces y tienen menos efectos secundarios que la clásica<sup>17</sup>. A pesar del uso extendido de las formas liposomales en las UCIN, casi no hay estudios farmacocinéticos, ni se han establecido bien las dosis y la duración óptima del tratamiento.

El fluconazol fue el primer triazol aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento de las infecciones por *Candida* en 1990. Los efectos adversos al fluconazol son infrecuentes y los más habituales son los gastrointestinales: vómitos, diarrea y náuseas, la elevación de transaminasas y la bilirrubina, que son reversible después de 2 semanas de interrupción del fármaco<sup>1</sup>. El fluconazol se tolera mejor que la anfotericina B, pero presenta 2 problemas: la aparición en las últimas décadas de especies de *Candida* resistentes a los azoles y sus múltiples interacciones farmacológicas, que hacen que no sea un fármaco de primera elección para determinado tipo de pacientes.

En 2001, aparecieron las equinocandinas, el primer grupo de antifúngicos de nueva generación que han surgido en las últimas 2 décadas. Estos antifúngicos se diferencian del resto por su mecanismo de acción, interfieren en la síntesis del  $\beta$ -1,3-D-glucano, específico de la pared de la célula fúngica y ausente en las células humanas. Este mecanismo de acción les confiere un perfil de seguridad excelente y evita resistencias cruzadas con otras clases de antifúngicos<sup>10</sup>. En cuanto a su uso clínico, cada vez se publican más casos de candidiasis invasoras resistentes al tratamiento clásico y tratadas de forma exitosa con equinocandinas<sup>24</sup>.

En el estudio de cohorte retrospectivo publicado por Prasad et al<sup>31</sup> sobre la utilización de antifúngicos en Estados Unidos en el período de 2000-2007, se pone de manifiesto un cambio en el tratamiento de las candidiasis invasivas. Entre sus resultados destacan que se ha producido un incremento en la prescripción de antifúngicos en población infantil, con un aumento significativo en el uso de fluconazol y equinocandinas en el último período del estudio (2005-2007).

En los últimos años, a pesar de la falta de estudios adecuados de farmacocinética, seguridad y eficacia de los nuevos antifúngicos en niños, éstos son cada vez más utilizados para el tratamiento de las EFI y, entre ellas, de las candidiasis invasoras.

#### *Uso clínico de la micafungina*

La micafungina ha sido la tercera equinocandina en introducirse. Como el resto de las equinocandinas, se trata de un fármaco novedoso en el tratamiento de las infecciones por *Candida*. Tiene un amplio espectro de actividad frente a las diferentes especies y se ha relacionado con poca toxicidad y escasas interacciones medicamentosas<sup>3</sup>. Su perfil farmacocinético es lineal, con mínima acumulación sistémica después de una administración repetida. En adultos y adolescentes, la farmacocinética es similar, en niños más pequeños y en prematuros se ha observado una vida media más corta, con una tasa de aclaramiento mayor, lo que indica que habría que emplear dosis más altas para el tratamiento de la candidiasis invasora en este grupo de edad<sup>13,36</sup>.

Las primeras experiencias en el ámbito clínico se obtuvieron en el tratamiento profiláctico del trasplante de médula ósea y en el tratamiento de la candidiasis esofágica, en las que se demostró su eficacia y seguridad<sup>29,40</sup>. Posteriormente, se ha usado en candidiasis invasoras en estudios no comparativos<sup>25</sup> y comparativos (frente a anfotericina B y caspofungina)<sup>19,28</sup>.

La micafungina parece un fármaco eficaz, seguro y con una serie de características farmacocinéticas que la hacen atractiva para su

uso en neonatos; sin embargo, habría que pensar en qué casos puede ser el fármaco de elección.

Una forma de elegir el antifúngico más adecuado, en cada momento y en cada caso, es valorar una serie de factores antes de iniciar el tratamiento empírico<sup>26</sup>:

- Epidemiología del hospital o área: la micafungina muestra una actividad in vitro muy potente frente a *C. albicans* y especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*.
- Estado clínico del paciente: en los pacientes graves, se debería hacer una cobertura amplia de las diferentes especies de *Candida* según la epidemiología existente en la unidad. La micafungina es fungicida, cubre un gran espectro de especies y es eficaz contra las especies resistentes a azoles e incluso a anfotericina B.
- Exposición previa del paciente a los azoles: el tratamiento previo con azoles predice las candidiasis invasoras por especies resistentes a los azoles, y la micafungina tiene actividad frente a estas especies.
- Toxicidad del fármaco: la micafungina tiene un buen perfil de seguridad, su diana terapéutica es exclusivamente fúngica, se puede administrar en caso de insuficiencia renal sin necesidad de ajustar la dosis; sólo hay contraindicación para su administración si existe una alteración hepática moderada-grave o hipersensibilidad al fármaco.
- Interacción con otros fármacos: en general, los pacientes más graves reciben tratamiento con diferentes fármacos, la micafungina tiene pocas interacciones medicamentosas por ser un mal sustrato de las enzimas del citocromo P-450.

Se puede decir que la micafungina es una opción terapéutica interesante que se puede valorar en: pacientes críticos, con factores de riesgo de desarrollar nefrotoxicidad, en aquéllos en los que no estamos seguros del tipo de *Candida* a tratar o sepamos que se trata de una especie resistente a los azoles.

#### Estudios que respaldan el uso clínico de la micafungina en niños

El desarrollo clínico de micafungina ha sido amplio, más de 40 estudios farmacológicos y más de 30 farmacocinéticos, la mayoría en adultos. Se ha incluido a más de 3.000 pacientes en distintos ensayos clínicos en todo el mundo. Ha demostrado eficacia en un rango amplio de pacientes: pediatría (incluidos neonatos), pacientes con neutropenia, pacientes con candidemia y afectación de diferentes órganos.

En 2005 se publicó el primer estudio para la evaluación sistemática de la micafungina<sup>25</sup>. Se trata de un estudio multicéntrico, multinacional, prospectivo, abierto, no comparativo, en el que se incluyó a población pediátrica. Se estudió a 126 pacientes: adultos y niños menores de 16 años (n = 20, 11 de ellos eran neonatos y 5, de los mismos prematuros). La distribución de las especies de *Candida* fue similar a estudios epidemiológicos previos. La proporción de respuesta positiva fue del 83,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 76-89%), con respuesta completa del 75,4% (IC del 95%, 67-83%). La respuesta positiva se produjo para las diferentes especies de *Candida* incluso para *C. glabrata* (93,8%; IC del 95%, 79-99%), *C. parapsilosis* (86,4%; IC del 95%, 65-97%) y *C. tropicalis* (83,3%; IC del 95%, 52-98%). El 6,8% de los pacientes finalizó el tratamiento por efectos secundarios que se relacionaron con el fármaco: erupción cutánea, trombopenia, alteración del perfil hepático, reacción alérgica, incremento de la fosfatasa alcalina, fallo renal agudo y urticaria.

En la población pediátrica, la proporción de respuesta fue del 75% (IC del 95%, 51-91%). La respuesta fue completa en 8 de los 11 neonatos. El germen más frecuente fue *C. albicans*.

El estudio de Kuse et al<sup>19</sup> es el ensayo clínico que soporta la indicación de la micafungina para el tratamiento de la candidiasis invasora, por aportar evidencia clínica de eficacia y seguridad. Es un en-

sayo clínico aleatorizado, doble ciego, multinacional (115 centros) de no inferioridad, en el que se incluyó a un total de 531 pacientes aleatorizados en 2 grupos: micafungina (n = 264) y anfotericina B liposomal (n = 267). La aleatorización se estratificó por el estado de neutropenia y por centros. Se demostró que la micafungina a dosis de 100 mg/día o 2 mg/kg/día era igual de eficaz para el tratamiento de la candidemia y de la candidiasis invasora que la anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día. La proporción de respuesta positiva fue similar en el grupo de la micafungina (71,6%) comparado con el grupo de la anfotericina B liposomal (68,2%) en el análisis por intención de tratar. Los resultados fueron consistentes, con independencia de las especies de *Candida*, del sitio original de la infección y del estado de neutropenia.

En un paciente del grupo de la micafungina se produjeron alteraciones renales que llevaron a la retirada del fármaco, frente a 8 del grupo de la anfotericina B liposomal, en 5 de ellos fue grave. Ocurrieron alteraciones hepáticas en 7 pacientes del grupo de la micafungina y en 3 del de la anfotericina B liposomal, y fue grave en un paciente de cada grupo (hepatitis).

En el grupo de la micafungina, hubo un descenso menor del pico de la tasa estimada de filtración glomerular durante el tratamiento (p < 0,001) y una incidencia menor de reacciones asociadas a la perfusión (p < 0,001).

En este estudio la micafungina demostró proporciones de respuesta similares a otros estudios comparativos: anfotericina B y caspofungina<sup>22</sup>, anidulafungina<sup>25</sup> o voriconazol<sup>18</sup>. Sin embargo, debemos tener en cuenta que estos estudios muestran algunas diferencias en el diseño y las poblaciones. En el ensayo de voriconazol se excluyó a los pacientes neutropénicos. En el de caspofungina, no se incluyó a los pacientes con endocarditis, osteomielitis, meningitis o en tratamiento con ciclosporina, rifampicina y ritonavir. En el de anidulafungina, se excluyó a pacientes con endocarditis, osteomielitis, meningitis e infecciones por *C. krusei* y, aunque se incluyó a pacientes neutropénicos, por ser su número muy bajo, aún no hay indicación para el tratamiento de candidiasis invasora en esta subpoblación<sup>18,22,33</sup>.

En población pediátrica (menores de 16 años), la no inferioridad se demostró en el estudio de Queiroz-Telles et al<sup>32</sup>. Todos los grupos de edad estuvieron bien representados en las ramas de tratamiento (niños entre 0 y 4 semanas: 15,4% en la rama de micafungina y 16,7% en la de anfotericina B liposomal). El porcentaje de respuesta positiva fue similar en ambos grupos, del 72,9% en el grupo de la micafungina y del 76% en el de la anfotericina B liposomal. En los pacientes de 0 y 4 semanas y en prematuros, la proporción de respuesta fue numéricamente mayor en el grupo de la micafungina que en el de anfotericina B (el 100 frente al 57,1% en los niños de 0-4 semanas y el 70 frente al 66,7% en el grupo de prematuros). La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, pero la necesidad de cesar el tratamiento fue mayor en el grupo de la anfotericina B liposomal (el 16,7 frente al 3,8%; p = 0,05). Estos resultados fueron consistentes con los aportados por el estudio en adultos.

Además de ser eficaz, la micafungina parece ser bien tolerada. Los datos extraídos a partir de un análisis proveniente de 296 niños menores de 16 años que recibieron al menos una dosis de micafungina son los siguientes<sup>2</sup>:

- La micafungina fue bien tolerada y segura en niños con enfermedades graves y potencialmente mortales.
- Los efectos adversos más frecuentes ocurrieron en el 2-3% de los niños y fueron similares a los observados en adultos: hipotensemia, aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-transaminasa, hiperbilirrubinemia, alteraciones de las pruebas hepáticas de laboratorio, aumento de la fosfatasa alcalina e hipertensión arterial.
- La incidencia de algunos efectos adversos (trombocitopenia, taquicardia, hipotensión o hipertensión, hiperbilirrubinemia, hepato-

megalía, aumento de la urea plasmática y fallo renal agudo) fue mayor en niños pequeños que en adultos. La razón probable de este efecto pudo ser la diferencia en las enfermedades subyacentes de los niños y los adultos.

- El ensayo clínico fase III que compara la micafungina con la anfotericina B liposomal<sup>32</sup> demostró que los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron menos frecuentes con micafungina. Un número menor de pacientes tratados con micafungina tuvieron fiebre, hipotasemia, vómitos, trombocitopenia y alteraciones en las pruebas hepáticas. Una proporción menor de pacientes abandonaron el tratamiento por los efectos adversos, el 3,8 frente al 16,7% de la anfotericina B liposomal.

Recientemente, Gafter-Gvili et al<sup>12</sup> publicaron un metaanálisis con estudios aleatorizados y controlados, que comparasen diferentes tipos de antifúngicos para el tratamiento de candidiasis invasoras, en el que se incluyeron los 2 estudios comparativos que existen de micafungina<sup>19,28</sup>.

Al comparar micafungina con anfotericina B liposomal, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad (riesgo relativo [RR] = 1,04; IC del 95%, 0,75-1,43), fracaso terapéutico (RR = 0,93; IC del 95%, 0,74-1,19) y fracaso microbiológico (RR = 1,01; IC del 95%, 0,4-2,2). Se demostraron diferencias significativas en los efectos adversos, menor en el grupo de la micafungina (RR = 0,45; IC del 95%, 0,26-0,8). Los resultados se estudiaron en pacientes que tenían candidemia o candidiasis invasora por *C. albicans* y por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. En ninguno de los 2 grupos se encontraron resultados significativamente diferentes, por lo que se concluyó que la micafungina no parece ser inferior en eficacia y, además, tiene menos efectos adversos que la anfotericina B.

Al comparar distintas dosis de micafungina con caspofungina, no se encontraron diferencias significativas en: mortalidad (100 mg/día, RR = 1,10; IC del 95%, 0,8-1,51; 150 mg/día, RR = 1,27; IC del 95%, 0,93-1,72), fracaso terapéutico (100 mg/día, RR = 0,85; IC del 95%, 0,6-1,2; 150 mg/día, RR = 1,04; IC del 95%, 0,75-1,42) y fracaso microbiológico (100 mg/día, RR = 0,73; IC del 95%, 0,41-1,22; 150 mg/día, RR = 1,1; IC del 95%, 0,7-1,73). No se demostraron diferencias significativas en los efectos adversos, incluso con una dosis más alta de micafungina (RR = 0,97; IC del 95%, 0,67-1,38).

En este artículo, los autores concluyen que las equinocandinas pueden considerarse fármacos de primera elección en el tratamiento empírico de las candidiasis invasoras.

#### Introducción de la micafungina para uso clínico

La micafungina ha sido la tercera equinocandina introducida. Se aprobó en Japón para uso clínico en 2002. La FDA permite su uso para el tratamiento de las candidiasis esofágicas y el tratamiento profiláctico de infecciones fúngicas (trasplante alogénico de médula ósea, pacientes con neutropenias prolongadas) desde 2005. Por último, la European Medicines Agency (EMA) la aprobó en febrero de 2008, también para el tratamiento de las candidiasis invasoras, tanto en adultos, como en niños, incluidos neonatos.

#### Ventajas específicas de la micafungina

La micafungina presenta una serie de ventajas frente a los antifúngicos clásicos y frente a otros tipos de equinocandinas que hacen que sea un antifúngico atractivo para su uso clínico en neonatos. Para resumir sus cualidades, podemos afirmar que:

- Es la única equinocandina con la indicación en su ficha técnica para el tratamiento de candidemia o candidiasis invasora en niños (incluidos neonatos).
- De las 3 equinocandinas, la micafungina es el antifúngico respaldado por el desarrollo clínico más extenso y robusto.

- En los 2 ensayos clínicos comparativos de micafungina (frente a anfotericina B liposomal y frente a caspofungina), se ha incluido un amplio rango de pacientes con distintas enfermedades subyacentes y complicaciones: pacientes con neutropenia, osteomielitis, meningitis y endocarditis.
- Su mecanismo de acción es muy selectivo e inhibe de forma no competitiva la  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa, que no está presente en las células humanas. Esto le confiere un buen perfil de seguridad. La inhibición de esta enzima es única del grupo de las equinocandinas, por lo que no hay resistencias cruzadas con los azoles y la anfotericina B.
- Buen perfil farmacocinético: no tiene dosis de carga, farmacocinética lineal, no se elimina por vía renal, por lo que no necesita ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.
- Apenas tiene interacciones con otros fármacos, ya que se metaboliza en el hígado, pero no a través de las enzimas citocromo P-450.
- Es activa frente a distintas especies de *Candida* que son resistentes a azoles e, incluso, a anfotericina B.

#### Puntos pendientes de aclarar en el uso de la micafungina

Una serie de puntos quedarían por aclarar para considerar a la micafungina como un fármaco de primera línea en el tratamiento de las candidiasis invasivas en neonatos:

- Eficacia en el tratamiento de infecciones por determinadas especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. En el caso de *C. parapsilosis* y *C. lusitanae*, las concentraciones mínimas inhibitorias CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> son altas; en consecuencia, podrían haber dudas sobre si la micafungina puede ser un fármaco de primera elección en el caso de candidiasis invasivas por *C. parapsilosis*<sup>23</sup>. Por otro lado, se han publicado estudios en los que a dosis de 100 mg/día o de 2-2,5 mg/kg/día, las tasas de respuesta de infecciones por *C. parapsilosis* han sido altas<sup>19, 28,30</sup>.
- Los datos preclínicos existentes sobre seguridad<sup>16</sup>. Se ha visto la aparición de focos de alteración hepatocitaria y de tumores hepatocelulares en ratas, lo que hace que la EMA aconseje ser prudentes en el uso de este antifúngico y valorar bien los beneficios y los riesgos. Se desconoce la relevancia del potencial hepatocarcinogénico de la micafungina en el uso terapéutico en humanos. Se recomienda el seguimiento frecuente de la función hepática para vigilar posibles efectos adversos. Si se produjera un aumento sostenido de transaminasas, se recomienda suspender el tratamiento.
- No está clara la dosis de micafungina para los diferentes grupos de edad<sup>13,15</sup>. Se ha señalado que la farmacocinética varía según la edad: en los niños más pequeños se ha visto una vida media más corta, una concentración máxima menor, una tasa de aclaramiento mayor, lo que indica la utilización de dosis más altas cuanto más pequeños sean los pacientes. Se están realizando estudios en grandes prematuros con dosis más altas de las que se han utilizado hasta la actualidad, de 10-15 mg/kg<sup>37</sup>.
- La micafungina traspasa mal las barreras biológicas. No parece que la micafungina se pueda utilizar en monoterapia en el tratamiento de infecciones del SNC, ya que la concentración alcanzada en líquido cefalorraquídeo puede que no sea adecuada. Sin embargo, hay estudios que indican que la micafungina alcanza concentraciones terapéuticas en el SNC en modelos animales de meningoencefalitis por diseminación hematogena<sup>14</sup>. También hay dudas sobre su utilización si hay afectación renal u ocular.
- La ictericia puede ser un problema importante en los grandes inmaduros. En la circulación sistémica, la micafungina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, pero no parece que desplace de manera competitiva a la bilirrubina en su unión. Uno de los efectos secundarios que se ha visto en el tratamiento de las candidiasis invasoras con micafungina es la hi-

perbilirrubinemia, pero en estudios comparativos no se ha visto que este efecto sea mayor en el caso de la micafungina que en el de la anfotericina B liposomal.

A pesar de que la micafungina parece un fármaco interesante para el tratamiento de las infecciones por *Candida*, es necesario realizar más estudios en fase III en niños y neonatos para definir el lugar que ocupa la micafungina en el tratamiento de candidiasis invasora en pediatría.

## Conclusiones

Las candidiasis invasoras constituyen un problema importante en las UCIN de todo el mundo. En los grandes prematuros, las EFI pueden llegar a ser devastadoras y producir una gran morbimortalidad no sólo a corto, sino también a largo plazo. Durante décadas la anfotericina B clásica fue el único antifúngico disponible para su tratamiento. En los últimos años se ha producido un gran avance en la disponibilidad de opciones terapéuticas y, por lo tanto, ahora los clínicos podrán elegir el antifúngico idóneo para cada paciente. El problema de los nuevos antifúngicos es que no están avalados por grandes estudios que definan su eficacia y seguridad en comparación con el fármaco de referencia; por lo tanto, la mayoría de sus recomendaciones de uso parten de estudios en adultos.

La micafungina parece un alternativa interesante para el tratamiento de las candidiasis invasoras, tiene un espectro de actividad amplio, escasa toxicidad e interacciones, y está avalada por un desarrollo clínico controlado: más de 3.000 pacientes y un gran ensayo clínico fase III en población adulta y pediátrica<sup>19,32</sup>. La micafungina ha demostrado eficacia y seguridad en estudios comparativos frente a anfotericina B liposomal, fluconazol y caspofungina. Sin embargo, aún hacen falta más estudios de farmacocinética y también amplios ensayos clínicos fase III en población pediátrica (con representación de todos los rangos de edad, incluidos neonatos) que permitan concretar la dosis adecuada para cada niño, además de confirmar su eficacia y seguridad en el tratamiento de candidiasis invasoras y alguna de sus complicaciones.

## Declaraciones de los autores

Los autores no tienen nada que declarar.

## Bibliografía

- Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs*. 2007;9:311-321.
- Arrieta A. Micafungina in pediatric patients: assessment of safety in clinical trials. Chicago: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007. Poster M.1162.
- Ashouri N, Singh J, Arrieta A. Micafungin in pediatrics: when one size does not fit all. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:463-469.
- Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: therapeutic toxicity. *Pediatrics*. 1984;73:153-157.
- Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics*. 2003;112:634-640.
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A, Goldberg R. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117:84-92.
- Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:S81-S86.
- Chapman RL, Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Semin Perinatol*. 2003;27:352-356.
- Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:188-192.
- Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003;362:1142-1151.
- Frattarelli DA, Reed MD, Giacoia GP, Aranda JV. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs*. 2004;64:949-968.
- Gafer-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.

- Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, Van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, Keirns JJ, Buell DN, Kearns GL. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1110-1115.
- Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, Cotton MP, Bacher J, Keirns JJ, Buell D, Heresi G, Benjamin DK Jr, Groll AH, Drusano GL, Walsh TJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoenophalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis*. 2008;197:163-171.
- Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns JJ, Buell DN, Gumbo T, Drusano GL, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3714-3719.
- Mycamine. *Micafungina* (sal sódica para perfusión). Ficha técnica. Astellas Pharma Europe.
- Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:504-508.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm 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 versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-1527.
- Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1086-1088.
- López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol*. 2003;20:153-163.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-2029.
- Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. *J Infect Chemother*. 2006;12:132-138.
- Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, Saenz A, Herrera ML, Walsh TJ. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1093-1097.
- Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, Lipton J, Jacobs P, Van Rensburg JH, Rex JH, Lau W, Facklam D, Buell DN. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:654-661.
- Pachón J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano de León-Naranjo F, Parra-Ruiz J, Rivero-Román A; Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Treatment of invasive fungal infections 2005. *Andalusian Infectious Disease Society. Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:254-263.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-189.
- 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.
- Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Lau W, Facklam D, Buell D. Successful treatment of oesophageal candidiasis by micafungin FK463: a novel systemic antifungal agent. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:475-481.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008;46:150-156.
- Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1083-1088.
- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, Konja J, Diekmann-Berndt H, Koblinger S, Groll AH, Arrieta A. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:820-826.
- 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 versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-2482.
- Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, Gene A, Xercavins M, Fontanals D, Rodríguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:224-229.
- Saiman L, Ludington E, Pfäller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319-324.

36. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns J, Lau WM, Facklam DP, Buell DN, Walsh TJ. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3317-3324.
37. Smith PB, Walsh TJ, Hope W. Pharmacokinetics of an elevated dose of micafungin in premature neonates. Chicago: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007. Abstract A-776a.
38. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:484-489.
39. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110:285-291.
40. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-1416.