



**SEIP**

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

[Noviembre 2019]

## Grupo de Trabajo de Infección fúngica invasiva

### Revisor

José Tomás Ramos Amador.

### Referencia del artículo

Leverger G, Timsit JF, Milpied N, Gachot B.

Use of Micafungin for the Prevention and Treatment of Invasive Fungal Infections in Everyday Pediatric Care in France: Results of the MYRIADE Study.

Pediatr Infect Dis J. 2019 Jul;38(7):716-721. doi: 10.1097/INF.0000000000002353.

### Pregunta y tipo de estudio

- ¿Cuál es la seguridad y efectividad de micafungina en la práctica clínica en niños inmunodeprimidos fuera del contexto de ensayos clínicos?
- Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico realizado en hospitales franceses durante un período de 2 años en 2010 a 2012

### Resumen

Se trata de un estudio amplio que recoge la experiencia de uso de micafungina en hospitales franceses. Los investigadores fueron invitados a participar prospectivamente con recogida de efectos adversos en las historias clínicas en pacientes consecutivos. Aunque es un estudio con gran número de pacientes, se limita al empleo de micafungina durante los años 2010 a 2012 cuando comenzó a utilizarse más extensamente en pediatría. En conjunto analizan 110 pacientes, de los cuales 65 fueron hematológicos, 20 neonatos y 15 de cuidados intensivos. De los pacientes hematológicos, el 27% habían recibido un TPH alógeno. En casi la totalidad de los pacientes hematooncológicos se utilizó micafungina como profilaxis. Hubo 30 neonatos tratados, todos menos 1 prematuros, con edad gestacional media de 28 semanas. De los 15 pacientes de UCI, 5 habían recibido un trasplante de órgano sólido. La duración del tratamiento fue de 30 días en pacientes con TPH, 16 días en el resto de niños hematooncológicos y de 13 días tanto para los niños de intensivos como para los neonatos.

Los investigadores indican la dosis de micafungina de acuerdo a la ficha técnica de la EMA. (MYCAMINE summary of product characteristics. 2018. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mycamineepar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mycamineepar-product-information_en.pdf)). En tratamiento para menores de 16 años, emplean 100 mg/día con peso mayor de 40 kg y 2 mg/kg/día en los de menor peso. En profilaxis, la dosis recomendada fue la mitad; 50 mg/día en los de más de 40 kg, o 1 mg/kg/día en los de menor peso. La duración recomendada de tratamiento de la candidiasis invasora fue de 14 días, y al menos 7 días tras la resolución de los síntomas y dos hemocultivos seguidos negativos. En neontología se contempló una dosis más alta. En profilaxis, la duración recomendada fue de  $\geq 1$  semana después de la recuperación de la neutropenia.

El criterio de efectividad clínica fue arbitrario basado en el juicio clínico del médico que trató al paciente, considerándose como efectivo la finalización del tratamiento sin necesidad de cambio o bien cuando se sustituyó por otro antifúngico de mantenimiento para desescalar tras mejoría del paciente. La seguridad se evaluó por la ausencia de efectos adversos y de toxicidad en la analítica efectuada que incluía transaminasas.

La dosis media recibida se aproximó a lo recomendado en niños hematooncológicos con una media de con una media de 1.3 mg/kg y algo más elevada en los pacientes de UCI (2.3 mg/kg/día). En neonatología alcanzó los 7.6 mg/kg/día. Con estos criterios, la micafungina se consideró efectiva en el 77% de los pacientes hematológicos, en el 85% de los niños de UCI y en el 98% de los neonatos. En 8 niños hematooncológicos (12.5%) que recibían profilaxis se interrumpió por fiebre persistente o aspergilosis invasora (2 pacientes). Dos prematuros tuvieron infección probada por *Candida* spp. y 9 (30%) probable. Aunque la mayoría de los niños hematológicos cumplieron criterios de efectividad, es interesante resaltar que en el 22% de los pacientes con TPH se consideró como no efectivo, a pesar de haberse empleado como profilaxis.

Respecto a la seguridad se consideró que fue bien tolerada, comunicándose una tasa de efectos adversos, incluyendo complicaciones no relacionadas con la micafungina, del 22%, menor de la reportada en ensayos clínicos, lo que puede explicarse por la menor meticulosidad en la recogida de datos en comparación a los requeridos en ensayos clínicos. Se consideró que 3 pacientes tuvieron efectos adversos atribuibles a micafungina: uno de ellos aumento de transaminasas, 3 veces por encima de lo normal, otro nódulos hepáticos y un tercero pancitopenia. Dada la gravedad de los pacientes, en 8 casos se suspendió la micafungina por presentar complicaciones de la enfermedad de base o sospecha de otra infección fúngica. No se evidenciaron cambios significativos en las transaminasas desde el inicio del tratamiento, aun cuando dos tercios de los pacientes de UCI presentaban basalmente aumento de transaminasas, lo cual no fue un obstáculo para su empleo.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Aunque el estudio tiene numerosas limitaciones, sobre todo por la naturaleza observacional del mismo, nos aporta gran información sobre el uso de micafungina en niños en la vida real, fuera de los ensayos clínicos, con un número muy considerable de niños tratados. Por ello, sirve de gran ayuda para aportar información respecto a la experiencia en la práctica clínica diaria al mostrar la seguridad del fármaco, incluso con dosis algo más elevadas de las recomendadas en pacientes de UCI y con transaminasas basales elevadas. Por otro lado, aunque nos muestra las limitaciones del fármaco en la prevención de otras infecciones fúngicas invasoras en pacientes de alto riesgo como

los sometidos a TPH, la efectividad global estimada fue tan alta como la mostrada en ensayos clínicos, donde siempre hay pacientes muy seleccionados con criterios estrictos de inclusión y en los que con frecuencia se excluyen pacientes graves como los existentes en la vida real como nos muestra el estudio.