

Eficacia y seguridad de la caspofungina en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis

Dra. María T. Rosanova^a, Dr. David Bes^b, Dr. Pedro Serrano Aguilar^c,
Lic. Leticia Cuellar Pompa^d, Farm. Norma Sberna^e y Dr. Roberto Ledesma^f

- a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología del Hospital J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Clínica Médica del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
- c. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Red de Investigación de Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Tenerife, España.
- d. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), Tenerife, España.
- e. Servicio de Farmacia del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
- f. Maestría en Investigación en Farmacología Clínica (CONEAU. Resolución 416/11) de la Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María T. Rosanova,
margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-12-2015
Aceptado: 22-2-2016

RESUMEN

Las infecciones fúngicas invasivas son una importante causa de morbimortalidad en pediatría. La caspofungina es una equinocandina utilizada como alternativa en la prevención y/o tratamiento de ciertas infecciones fúngicas invasivas en niños, aunque con poca evidencia sobre su eficacia y seguridad en comparación con el tratamiento habitual.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de la caspofungina comparada con otros antifúngicos en la prevención y/o tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pediatría.

Material y métodos. La estrategia de búsqueda inicial tuvo como objetivo identificar estudios controlados aleatorizados de aceptable calidad metodológica (escala de Jadad > 3) mediante la palabra clave "caspofungin" realizados en pacientes de entre los 0 y los 18 años.

Resultados. Solo 3 publicaciones cumplieron los criterios de inclusión. De ellas, 2 fueron en población pediátrica y una en neonatal. No se documentó una mayor incidencia de efectos adversos para la caspofungina y su eficacia no se diferenció de otros antifúngicos (RR típico 1,47; IC 95%: 0,78-2,79).

Conclusiones. Esta revisión sistemática sugiere que la caspofungina podría considerarse como una alternativa para su indicación en pediatría en la prevención y tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas.

Sin embargo, dado el pequeño número de publicaciones existentes, se requieren más estudios para alcanzar conclusiones definitivas.

Palabras clave: caspofungina, micosis, eficacia, niño, seguridad.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una importante causa de morbimortalidad en pediatría.¹ La presencia de neutropenia secundaria a quimioterapia o al trasplante de médula ósea, el bajo peso al nacer y la prematuridad constituyen, entre otros, factores de riesgo de adquisición de infecciones fúngicas. En estos

casos, la anfotericina B desoxicolato y sus diferentes presentaciones son los agentes terapéuticos más utilizados. Su uso restringe los posibles efectos adversos asociados, como la nefrotoxicidad.²⁻⁵ Las otras formulaciones de anfotericina son mucho más costosas y el grupo de azoles suele tener interacciones medicamentosas, por lo que disponer de alternativas terapéuticas sería de utilidad en la práctica pediátrica.

La caspofungina (ATC: J02AX04) es un agente antifúngico de la familia de las equinocandinas, que posee un claro espectro de acción, frente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Actúa inhibiendo la síntesis de (1,3)-D-glucano, que es un componente de la pared celular del hongo y que, al no estar presente en la pared de las células de los mamíferos, explicaría la escasa incidencia de efectos adversos. La caspofungina ha mostrado ser efectiva en la candidiasis esofágica y candidiasis invasiva, como terapia de salvataje en la aspergilosis y como tratamiento empírico de pacientes adultos con neutropenia y fiebre.⁵ Es importante destacar que presenta poco potencial de resistencia. Su aparente baja toxicidad y falta de interacciones convierten a la caspofungina en una alternativa útil para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas. A pesar de haber sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*; FDA, por sus siglas en inglés) para su uso en niños mayores de 3 meses, la experiencia en pediatría es aún escasa.^{4,5}

La necesidad de disponer de

alternativas terapéuticas, de efectividad y seguridad probada, frente a las IFI en pediatría y la escasa experiencia de la caspofungina en nuestro ámbito, explica el objetivo de este estudio, en el que se realizó una revisión sistemática sobre la efectividad y seguridad de la caspofungina, ante otros antifúngicos de uso habitual, para hacer frente a la profilaxis y/o tratamiento de IFI probadas, probables o posibles en la población pediátrica.

Procedimientos

a) Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica combinando los criterios “estudios controlados aleatorizados” con la palabra clave “caspofungin” y se añadió a la búsqueda el filtro de edad de 0 a 18 años. Esta estrategia fue adaptada a las siguientes bases de datos: Medline and PreMedline (OvidSP interface) desde 1966 a agosto de 2015; EMBASE (Elsevier interface) de 1974 a agosto de 2015; Cumulative Index to the Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (EbscoHost interface) de 1982 a agosto de 2015; Sciences Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) (Web of Science interface) de 1990 a agosto de 2015; Cochrane Library (Wiley interface) de 1989 a agosto de 2015; Scopus (Elsevier interface) de 1960 a agosto de 2015; y DARE, HTA (CRD interface) de 1960 a agosto de 2015. No se aplicó restricción por idioma.

b) Proceso de selección de estudios

Se incluyeron solamente estudios controlados y aleatorizados que compararan la seguridad y eficacia de la caspofungina como profilaxis y/o tratamiento con cualquier otro agente antifúngico en niños. El punto final primario fue eficacia, definida como la ausencia de signos-síntomas clínicos y/o la negativización de cultivos en caso de que fueran positivos. Se evaluó también la incidencia de eventos adversos. Dos revisores independientes (MTR y DB) realizaron la selección de artículos por su título y resumen, y llevaron a cabo el análisis en texto completo de aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Un tercer revisor (RL) participó en caso de disidencia.

c) Evaluación y síntesis narrativa y cuantitativa

Se realizó una evaluación de cada estudio incluido; se extractaron las características de cada uno de ellos (diseño, participantes, intervenciones, resultados) y se estimó el control

de sesgos mediante la escala de Jadad.⁶ Para la síntesis cuantitativa, se utilizó el indicador riesgo relativo con sus intervalos de confianza del 95%, obtenidos mediante el modelo de efecto aleatorio (Der Simonian-Laird). Cuando se utilizó una prueba de hipótesis, se rechazó la hipótesis nula si $p < 0,05$. La heterogeneidad entre los estudios se midió por el índice I^2 . Se evaluó el sesgo de publicación mediante un gráfico “*funnel plot*”. Se utilizó el “software” MetaAnalyst (Truett Medical Center).

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica aportó 841 artículos y se restaron 653 luego de eliminar las duplicaciones de la búsqueda. Del análisis de sus resúmenes, se identificaron 21 estudios aleatorizados controlados que involucraban una equinocandina, por lo que se analizaron desde su texto completo. De ellos, solo 3 cumplieron con los criterios de inclusión (*Figura 1*).

La *Tabla 1* presenta una síntesis de las características más relevantes que describen los tres estudios seleccionados.

Descripción de los estudios incluidos:

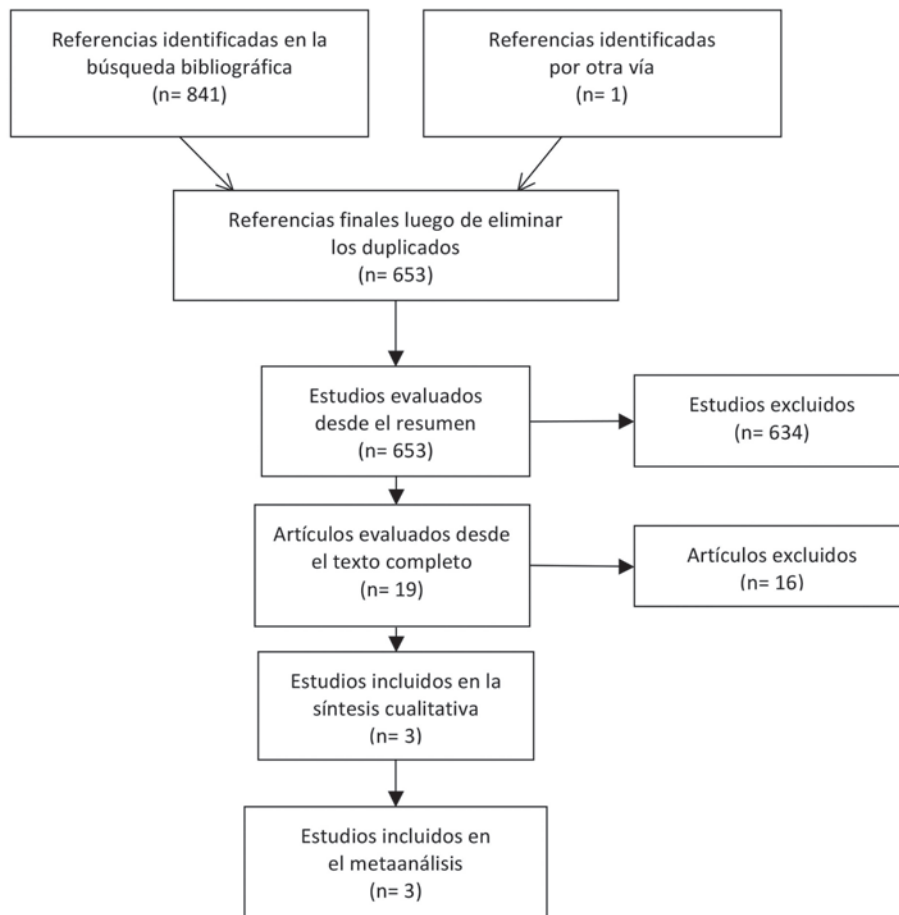
1) Maertens et al.,⁴ evaluaron, en un estudio multicéntrico y doble ciego, la caspofungina como tratamiento en pacientes de 2 a 17 años bajo quimioterapia o trasplante de médula ósea tras 4 días o más de neutropenia febril. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir caspofungina en dosis de carga de 70 mg/m², seguida por una dosis diaria de 50 mg/m² más placebo o 3 mg/kg/día de anfotericina liposomal más placebo. La eficacia fue evaluada según la proporción de tratamientos exitosos de infecciones fúngicas de base o ausencia de “*breakthrough*” (recaída de la infección) o ausencia de infección fúngica durante 7 días después de la finalización del tratamiento y sobrevida luego de 7 días de tratamiento. También evaluaron la salida del protocolo por toxicidad medicamentosa o falta de eficacia y la resolución de la fiebre dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Este estudio incluyó a 83 pacientes, de los que 81 pudieron ser analizados según la intención de tratamiento. La respuesta global favorable se evidenció en 46,4% (26/56) de los asignados a recibir caspofungina y en 32% (8/25) de los tratados con anfotericina liposomal. En los pacientes de mayor riesgo, como los trasplantados de médula o las leucemias en recaída, la respuesta fue favorable en 9/15 (60%) con caspofungina y en ninguno de los 7 pacientes

tratados con anfotericina liposomal ($p > 0,05$). No se reportaron muertes en ninguno de los dos grupos hasta los 7 días de haber finalizado el tratamiento. Cuando existió sospecha de infección fúngica, la resolución de la fiebre fue observada en 24/56 niños (43%) que recibieron caspofungina y en 8/25 (32%) que recibieron anfotericina liposomal ($p > 0,05$). La discontinuación de la droga por efectos adversos fue de 4% en el grupo caspofungina vs. 12% en el de anfotericina ($p > 0,05$). La probabilidad de sesgos en este estudio es baja (Jadad 5).

2) Mohamed et al., evaluaron, en un estudio aleatorizado y doble ciego, la eficacia y seguridad de la capsfungina con respecto a la anfotericina B desoxicolato en 32 neonatos con confirmación microbiológica de infección invasiva por *Candida* spp.⁷ Se administraron 2 mg/kg/día de capsfungina y 1 mg/kg/día

de anfotericina B durante, al menos, 14 días. La eficacia se evaluó a través del cumplimiento de 5 puntos: resolución clínica de infección fúngica, erradicación microbiológica, ausencia de "breakthrough infection" (recaída de la infección) considerada desde el inicio del tratamiento hasta 7 días de haberlo terminado, sobrevivida luego de 7 días de haberlo finalizado y la discontinuación del tratamiento por toxicidad medicamentosa o por falta de eficacia. Evaluaron la presencia de efectos adversos clínicos y de laboratorio. Los primeros incluyeron compromiso relacionado con la infusión, y los últimos, las eventuales toxicidades hepáticas y renales (duplicación de creatinina sérica) e hipokalemia con requerimiento suplementario de potasio. La distribución del cultivo microbiológico fue *C. albicans*: 75%; *C. parapsilosis*: 15,6%; y *C. tropicales*: 9,4%. La eficacia comparada de los tratamientos alcanzó el 86,7% en los pacientes tratados con capsfungina

FIGURA 1. Flujoograma de la búsqueda bibliográfica y selección de artículos



y el 41,7% en los tratados con anfotericina B ($p= 0,04$). Los efectos adversos clínicos y de laboratorio fueron menores en el grupo tratado con capsosfungina ($p< 0,05$). No hubo pacientes tratados con capsosfungina que requirieran la suspensión de la medicación por efectos adversos,

en contraposición a 5 (29,4%) pacientes con anfotericina B que sí la requirieron. La mortalidad no fue diferente entre ambos grupos (1 en el grupo de capsosfungina vs. 3 en el de anfotericina, $p= 0,6$) y no fue atribuible a la terapia antifúngica en ninguno de los dos.

TABLA 1. Principales características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Paciente	Intervención	Resultados evaluados	Escala de Jadad
Maertens et al. ⁴	Aleatorizado, controlado, doble ciego.	81 pacientes pediátricos de 2-17 años con neutropenia febril persistente.	Capsosfungina: dosis de carga de 70 mg/m ² y luego de 50 mg/m ² /día o anfotericina, L-Amb: 3 mg/kg/día en relación 2:1. Las dosis podían incrementarse si el estado clínico se deterioraba.	El objetivo principal fue estimar la seguridad, tolerancia y eficacia de capsosfungina y L-Amb. Seguridad: se evaluaron las proporciones de pacientes con 1 o más efectos adversos clínicos o de laboratorio durante el período de tratamiento y 14 días después. La eficacia se basó en la evaluación del cumplimiento global de 5 criterios: resolución de todos los síntomas, negativización de cultivos, ausencia de infección fúngica sin tratamiento, sobrevida a los 7 días luego de terminar el tratamiento y la discontinuación del tratamiento por efectos adversos.	5
Mohamed et al. ⁷	Prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego.	32 pacientes neonatos con diagnóstico de infección invasiva por <i>Candida</i> y confirmada mediante cultivo de LCR, sangre u orina.	Capsosfungina (2 mg/kg/día) o anfotericina: anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) por vía intravenosa, por >1 h.	Se evaluaron seguridad y eficacia. La seguridad y tolerancia se evaluaron en función de eventos clínicos y alteraciones de laboratorio. La eficacia se evaluó en función de la respuesta basada en el cumplimiento global de 5 criterios: resolución de todos los síntomas, negativización de cultivos, ausencia de infección fúngica sin tratamiento, sobrevida a los 7 días luego de terminar el tratamiento y discontinuación del tratamiento por efectos adversos.	5
Caselli et al. ⁵	Aleatorizado, controlado, estratificado. No doble ciego.	104 pacientes pediátricos < 18 años con neutropenia febril al cabo de 4 días de antibióticos.	Los pacientes de alto riesgo fueron aleatorizados a tratamiento con B) L-Amb o C) capsosfungina. El grupo de bajo riesgo fue aleatorizado en A) sin tratamiento, B) L-Amb, C) capsosfungina.	La toxicidad medicamentosa se evaluó según el desarrollo de toxicidad renal o hepática definidos en los criterios de exclusión. La eficacia se evaluó en función de la respuesta basada en el cumplimiento global de 3 criterios.	3

L-Amb: anfotericina liposomal; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Las conclusiones del trabajo son que la capsopfungina es más eficaz y más segura que la anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de infecciones invasivas neonatales por *Candida* spp. El control de sesgos hace que la probabilidad de su presencia sea baja (Jadad 5).

3) El estudio de Caselli y cols.,⁵ incluyó, en forma multicéntrica y aleatorizada, a 110 pacientes pediátricos neutropénicos (por quimioterapia o trasplantados de médula ósea autóloga) con fiebre persistente al 4º día a pesar de antibioterapia y, por ende, con riesgo de IFI. El seguimiento se extendió un mínimo de 30 días. Se excluyeron seis pacientes ya que se les diagnosticó IFI al ingresar al estudio, por lo que el análisis final comparativo incluyó a 104 pacientes. Fueron estratificados en alto (n= 56) y bajo riesgo (n= 48) de presentar IFI y, además, por variables que reforzaban la homogeneidad de los grupos. Los de bajo riesgo fueron aleatorizados a recibir lo siguiente: el grupo A, ningún antimicótico; el grupo B, anfotericina B liposomal; y el grupo C, caspofungina en iguales dosis que los pacientes de alto riesgo. Los de alto riesgo, además de antibióticos, se aleatorizaron para recibir lo siguiente: el grupo B, anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día por vía endovenosa) y el grupo C, caspofungina (dosis de carga de 70 mg/m² y luego de 50 mg/m²/día). El objetivo primario fue evaluar la eficacia y relevancia clínica del tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril con bajo riesgo de infección micótica. El punto final primario fue la respuesta completa al tratamiento definido por resolución de fiebre < 37,5 °C por > 48 horas, sobrevida a los 30 días sin evidencia de IFI y haber cumplido el tratamiento asignado en la aleatorización. Sus objetivos secundarios fueron comparar lo siguiente: a) la eficacia de anfotericina B liposomal y caspofungina en pacientes con neutropenia febril y b) el perfil toxicológico de las dos medicaciones antifúngicas. Si bien

el trabajo estuvo diseñado para una población más numerosa, debió interrumpirse debido a modificaciones en las normativas que regulaban los estudios experimentales en su país de origen y se dio por terminado por “futilidad”.⁸ Los resultados mostraron que 6 pacientes tuvieron inicialmente IFI y 3 desarrollaron la infección en el curso del estudio (9 pacientes, 8,2%, IC 95%: 3,8-15,0). Se documentó un caso de criptococosis y se diagnosticaron 4 casos de infección probable y 4 casos de infección posible por *Aspergillus* spp. No se observó toxicidad medicamentosa grave grado iii-iv en ningún paciente, mientras que los casos con toxicidad medicamentosa grado i-ii se distribuyeron por igual en los tres grupos. La respuesta completa al tratamiento antifúngico empírico fue alcanzada en 90/104 pacientes (86,5%): 48/56 de alto riesgo (85,7%) y 42/48 (87,5%) de bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo, no hubo diferencias relevantes en cuanto a la respuesta completa al tratamiento –88% en la rama b) y 83,9% en la rama c) (p> 0,05)– ni en la duración de la internación o de la fiebre. En los pacientes de bajo riesgo, tampoco hubo diferencias en cuanto a la respuesta completa al tratamiento –87,5% en el grupo a), 80% en la rama b) y 94,1% en la rama c) (p= 0,41)– ni en la duración de la internación o de la fiebre. Los autores concluyeron que la terapia con antifúngicos no parecía ser necesaria en los pacientes con bajo riesgo de presentar IFI, en función de la sobrevida y persistencia de fiebre. Los pacientes de alto riesgo serían el segmento de la población que se podría beneficiar con una terapia antimicótica. Tanto la eficacia comparada como la incidencia de efectos adversos entre la anfotericina y la caspofungina fueron similares. En ninguna de las cohortes de pacientes, se reportaron muertes dentro de los 7 días posteriores al tratamiento.

El estudio presentó un riesgo moderado de sesgos (Jadad 3), pues no fue doble ciego ni enmascarado.

TABLA 2. Datos de eficacia de cada estudio, sus RR individuales y las medidas de resumen

Estudio	Caspofungina		Anfotericina		RR (IC 95%)	Peso ponderado
	Cura	Total	Cura	Total		
Maertens, 2010	26	56	8	25	1,45 (0,77-2,74)	0,31
Mohamed, 2012	13	15	5	17	2,94 (1,37-6,32)	0,27
Caselli, 2012	26	31	22	25	0,95 (0,77-1,18)	0,42

RR típico (modelo aleatorio, Der Simonian-Laird): 1,47; IC 95%: 0,78-2,79.
Heterogeneidad: *I*²: 0,77.

Síntesis cuantitativa:

La *Tabla 2* presenta los datos de cada estudio y la medida de resumen. La dirección del efecto de dos de ellos (Maertens⁴ y Mohamed⁷) sugiere que la caspofungina es más eficaz que la anfotericina. Sin embargo, en el estudio de Caselli y cols.,⁵ la diferencia es casi nula. La medida de resumen global (RR 1,47) muestra una dirección del efecto que favorece la caspofungina, pero sin la precisión necesaria para poder aseverarlo (IC 95%: 0,78-2,79). El conjunto de los estudios resultó heterogéneo (I^2 : 0,77), lo que justificó el análisis según el modelo de efecto aleatorio. El análisis de sensibilidad, que consideró nada más a los pacientes de alto riesgo, presentó un RR típico de 1,55, IC 95%: 0,68-3,54, lo que no resulta sustancialmente distinto del obtenido en el análisis global. La incidencia de eventos adversos (*Tabla 3*) no presentó resultados heterogéneos (I^2 : 0,19) y la medida de resumen (RR) fue 1,17, IC 95%: 0,46-2,97.

DISCUSIÓN

Este estudio pretende sintetizar el mejor conocimiento científico disponible en la actualidad sobre la eficacia y seguridad de la caspofungina en el manejo de las IFI, en el ámbito pediátrico.¹⁻⁴ La oportunidad de esta revisión se explica porque el uso de los antifúngicos convencionales, tales como anfotericina B desoxicolato, no ha permitido reducir la mortalidad en las IFI y ha generado, además, efectos adversos potenciales no despreciables, como la nefrotoxicidad.³⁻⁵ Los resultados de esta revisión sistemática se obtienen a partir de la síntesis narrativa y cuantitativa de únicamente tres estudios primarios de buena calidad.

En uno de ellos, la caspofungina fue más eficaz que la anfotericina;⁴ en otro, la dirección del efecto favoreció la caspofungina, pero sin la suficiente precisión;⁷ mientras que, en el tercero, la dirección fue casi nula.⁵

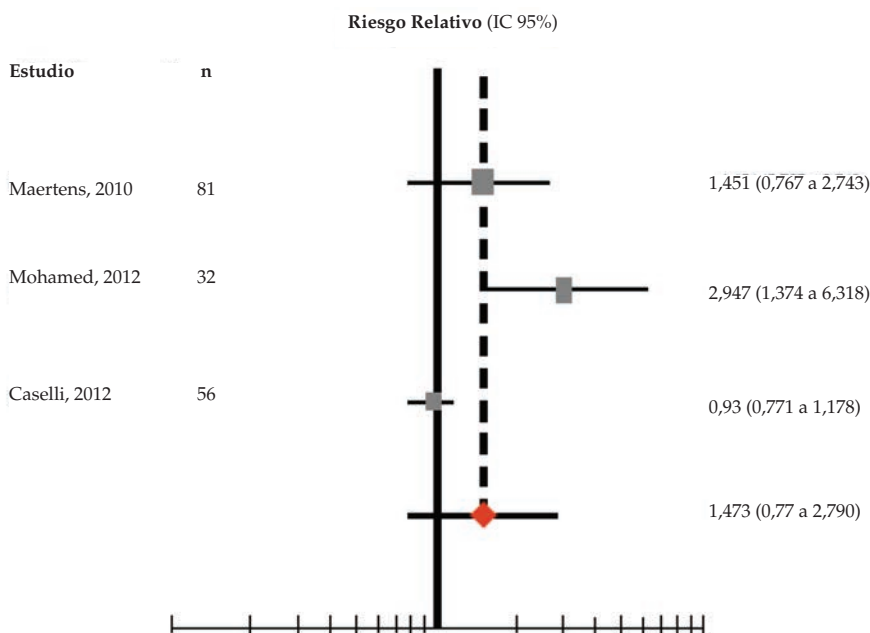
La medida de resumen común mantiene una

TABLA 3. Datos de seguridad (nefrotoxicidad) de cada estudio, sus RR individuales y las medidas de resumen

Estudio	Caspofungina		Anfotericina		RR (IC 95%)	Peso ponderado
	Cura	Total	Cura	Total		
Maertens, 2010	0	15	2	17	0,22 (0,12-4,35)	0,09
Mohamed, 2012	3	55	2	25	0,68 (0,12-3,82)	0,24
Caselli, 2012	15	48	7	40	1,78 (0,80-3,95)	0,67

RR típico (modelo aleatorio, Der Simonian-Laird):1,17; IC 95%: 0,46-2,97.
Heterogeneidad: I^2 : 0,19.

Figura 2. Gráfico "Forest Plot" de los resultados comparativos de eficacia de la caspofungina vs. la anfotericina



dirección del efecto que favorece la caspofungina, pero con una importante incertidumbre que no permite expedirse al respecto.

El análisis secundario, por subgrupos, realizado sobre los pacientes de mayor riesgo no arrojó un resultado diferente, como tampoco la seguridad de las medicaciones con respecto al desarrollo de nefrotoxicidad. Si bien, globalmente, la caspofungina parece tener una eficacia favorable sin incremento del riesgo de efectos adversos frente a otros antifúngicos, el limitado número de estudios, las limitaciones en el tamaño muestral de estos, las diferencias en la edad de los pacientes incluidos y cierta heterogeneidad en la elección de las medidas de resultado indican la necesidad de una investigación adicional para corroborar nuestras conclusiones.

A pesar de las limitaciones antes señaladas, la validez interna de los estudios incluidos es alta. En concreto, los dos estudios que proporcionan resultados favorables para caspofungina se caracterizan por ser de alta calidad (valor máximo en la escala de Jadad).^{4,7}

Complementariamente, los resultados publicados por otros autores, que hacen uso de diseños menos robustos de carácter observacional, refuerzan nuestros hallazgos al coincidir en señalar el posible valor de la caspofungina y proporcionar información tanto sobre la efectividad como sobre la tipología, frecuencia y magnitud de los eventos adversos asociados. Los estudios observacionales de cohortes prospectivos y retrospectivos son los más apropiados para documentar y caracterizar los acontecimientos adversos relacionados con cualquier tipo de tecnología sanitaria (medicamentosa o no) una vez implantada.⁹

Zaoutis et al., en una cohorte prospectiva y multicéntrica, describen los resultados para 49 pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad que recibieron caspofungina como terapia primaria o de salvataje por presentar candidiasis o aspergilosis invasiva documentada o probable, o candidiasis esofágica documentada. Concluyen que la caspofungina es segura y eficaz.¹⁰

Odio y cols., proporcionan información sobre el posible valor terapéutico de la caspofungina en neonatos con candidemia persistente tratados con caspofungina combinada con anfotericina en formulación lipídica, fluconazol o 5 fluorocitosina.¹¹

Uno de los estudios incluidos en nuestra revisión comparó la caspofungina con la anfotericina B en neonatos con candidiasis invasiva

confirmada.⁷ En este caso, la caspofungina fue más efectiva y mostró menor incidencia de efectos adversos, lo que coincide con otros estudios pediátricos¹²⁻¹⁴ y con Mora y cols., que la estudiaron en pacientes adultos que presentaban candidiasis invasiva.¹⁵

En un mayor nivel de evidencia, se halla la revisión sistemática realizada por Falagas et al.,¹⁶ sobre pacientes adolescentes y adultos, en la que, coincidiendo con nuestras observaciones en la etapa pediátrica, concluyen que la caspofungina podría ser un agente alternativo para el tratamiento de candidiasis invasiva y esofagitis candidiásica, ya que presenta similar eficacia y menor toxicidad, sin cambios en la mortalidad, como se expone en otros reportes.¹⁷

El mayor aporte de este estudio es ser la primera revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de la caspofungina en forma exclusiva en pediatría y poner de manifiesto la urgencia de realizar estudios adecuados y con la potencia necesaria para responder con claridad a la pregunta de cuál es el mejor antifúngico para tratar IFI en esa población, pues la evidencia existente es modesta y no resulta suficiente para definir la opinión. Importa tanto por la posibilidad de disponer de un agente potencialmente útil y no aplicarlo (riesgo implícito en la baja potencia de los estudios) como por estar aplicándolo sin que sea la mejor alternativa. No olvidemos que estamos considerando el tratamiento de una afección grave en una población particularmente vulnerable, como la de niños inmunocomprometidos y neonatos.

Para que la nueva evidencia contribuya a reducir la incertidumbre científica actual, los estudios deberían mejorar el reclutamiento y el tiempo de seguimiento de los participantes, y asegurar la validez de las comparaciones directas entre caspofungina y otros antifúngicos activos de uso habitual en pediatría. ■

REFERENCIAS

1. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett HM. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD006343.
2. McCormack PL, Perry C. Caspofungin A review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005;65(14):2049-68.
3. Wiederhold NP, Herrera L. Caspofungin for the treatment of immunocompromised and severely ill children and neonates with invasive fungal infections. *Clin Med Insights Pediatrics* 2012;6:19-31.
4. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of

- casposfungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(5):415-20.
5. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol* 2012;158(2):249-55.
 6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
 7. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of casposfungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants. *J Trop Pediatr* 2012;58(1):25-30.
 8. Freidlin B, Korn EL. A comment on futility monitoring. *Control Clin Trials* 2002;23(4):355-66.
 9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335(7624):806-8.
 10. Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Safety experience with casposfungin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(12):1132-5.
 11. Odio C, Araya R, Pinto L, Castro CE, et al. Casposfungin therapy of neonates with invasive Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):1093-7.
 12. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of casposfungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4536-45.
 13. Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2012;46(1):108-16.
 14. VandenBussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2010;44(1):166-77.
 15. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, et al. Comparison of casposfungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.
 16. Falagas ME, Ntziora FA, Betsi GA, Samonis G. Casposfungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(2):136-43.
 17. Yuan X, Wang R, Bai CQ, Song XJ, Liu YN. Casposfungin for prophylaxis and treatment of fungal infections in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmazie* 2014;67(4):267-73.