

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Las equinocandinas son una alternativa de eficacia similar a la anfotericina B en candidiasis invasiva

Andrés de Llano JM¹, Carlos Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia. Palencia. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: Jesús M.ª Andrés de Llano, jm.andres.dellano@gmail.com

Palabras clave en español: equinocandinas; metanálisis; candidiasis invasiva; anfotericina B.

Palabras clave en inglés: echinocandins; meta-analysis; invasive candidiasis; amphotericin B.

Fecha de recepción: 18 de marzo de 2019 • **Fecha de aceptación:** 22 de marzo de 2019

Fecha de publicación del artículo: 27 de marzo de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:10.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Andrés de Llano JM, Ochoa Sangrador C. Las equinocandinas son una alternativa de eficacia similar a la anfotericina B en candidiasis invasiva. Evid Pediatr. 2019;15:10.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:10>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

Las equinocandinas son una alternativa de eficacia similar a la anfotericina B en candidiasis invasiva

Andrés de Llano JM¹, Carlos Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia. Palencia. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: Jesús M.ª Andrés de Llano, jm.andres.dellano@gmail.com

Artículo original: Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, Haidich AB, Antachopoulos C, Iosifidis E, Kolios G, Roilides E. Efficacy and safety of echinocandins for the treatment of invasive candidiasis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:42-9.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los resultados de este metanálisis indican que las equinocandinas muestran una eficacia no inferior en comparación con las formulaciones de anfotericina B, con mejor cumplimiento que en el grupo control, cuando se usan para el tratamiento de la candidiasis invasiva en niños.

Comentario de los revisores: la evidencia experimental disponible sobre la eficacia comparada de las equinocandinas con respecto a la anfotericina B es de calidad baja, por imprecisión. No parecen menos eficaces y, aunque en los ensayos clínicos no se han observado menos efectos adversos, la menor tasa de retirada del tratamiento sugiere que tienen ventajas de tolerancia.

Palabras clave: equinocandinas; metanálisis; candidiasis invasiva; anfotericina B.

Echinocandins are an alternative of similar efficacy to amphotericin B in invasive candidiasis

Abstract

Authors's conclusions: the results of this meta-analysis indicate that echinocandins show non-inferior efficacy compared with amphotericin B formulations, with better compliance than in the control group, when used for the treatment of invasive candidiasis in children.

Reviewer's commentary: the available experimental evidence on the comparative efficacy of echinocandins with respect to amphotericin B is of low quality because of imprecision. They do not seem to be less effective and, although the clinical trials have not shown less adverse events, the better lower rate of treatment withdrawal suggests that they have advantages of tolerance.

Key words: echinocandins; meta-analysis; invasive candidiasis; amphotericin B.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: investigar la eficacia y la seguridad de la clase de equinocandinas en comparación con otros agentes antifúngicos para el tratamiento de las candidiasis invasiva (CI) sospechadas o confirmadas en neonatos y niños.

Fuentes de datos: se realizó una búsqueda exhaustiva de PubMed, Cochrane Central Register y Scopus hasta el 27 de julio de 2017. También se realizaron búsquedas en registros de ensayos clínicos (ECA) para identificar estudios completos relevantes que no se hayan publicado. Se describen los términos de búsqueda. Además, se analizaron las referencias de los

artículos revisados, diversas guías de práctica clínica e informes técnicos. No se hicieron restricciones por idioma. No se aplicaron restricciones a los participantes (neonatos, lactantes o niños), la equinocandina específica (caspofungina, micafungina, anidulafungina), el tipo de tratamiento antifúngico, la duración del seguimiento o la clase de agente antifúngico en el grupo de control.

Selección de estudios: la calidad de todos los ensayos incluidos en el metanálisis se evaluó sobre la base de los cinco elementos del diseño del estudio y los informes según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Se otorgó un punto por la declaración de cada criterio. Se

consideraron ensayos de alta calidad aquellos que obtuvieron una puntuación de ≥ 3 puntos, con un máximo de 5 puntos. El análisis estadístico se realizó con modelos de efectos aleatorios en Review Manager (versión 5.3). La heterogeneidad estadística se probó mediante el uso del estadístico Q generado a partir de la prueba de la χ^2 , y se juzgó que $p < 0,10$ era significativo. El grado de heterogeneidad se estimó con la medida I^2 . Se realizó un análisis de sensibilidad, excluyendo los estudios que contribuyeron sustancialmente a la heterogeneidad.

Extracción de datos: tres investigadores extrajeron de forma independiente los datos de los ensayos elegibles. Cualquier desacuerdo entre ellos se resolvió mediante discusión con un investigador principal. En caso de duda o hallazgos ausentes de los ensayos, se estableció contacto con los investigadores correspondientes del estudio para obtener o confirmar los datos de los ensayos publicados. El formulario de extracción de datos incluyó la siguiente información: primer autor, año de publicación, población en cada grupo (equinocandinas/comparador), características de los pacientes (edad, sexo y región geográfica), agentes antifúngicos con dosis, resultados (tasa de éxito del tratamiento, fármaco relacionados con los eventos adversos [EA] y las retiradas debidas a EA), la duración del tratamiento y la financiación. El éxito de tratamiento se definió como tratamiento completado con resolución clínico-microbiológica. La población con intención de tratar consistió en pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, y que además tuviera una CI confirmada al inicio del estudio, con al menos un cultivo positivo de sangre u otro lugar estéril con tratamiento dirigido o una neutropenia inducida por quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas y fiebre persistente durante las 96 horas previas, a pesar del tratamiento antibacteriano parenteral.

Resultados principales: se incluyeron cuatro ECA ($n = 324$ pacientes), de ellos, dos ensayos se centraron en el tratamiento dirigido de la CI, mientras que dos ensayos se relacionaron con el tratamiento antifúngico empírico en pacientes pediátricos con fiebre persistente y neutropenia. Un estudio incluyó solo neonatos y otros niños de 0 a 16 años, o de 0 a 18 años. Un estudio comparó micafungina con anfotericina B liposomal (AnB-L) y los otros tres estudios compararon caspofungina con AnB-L o AnB desoxicolato (AnB-D).

La mediana de la puntuación de calidad de los cuatro estudios publicados fue 3 (rango 0-5), y tres de ellos tuvieron una puntuación alta ≥ 4 .

No se observaron diferencias significativas entre las equinocandinas y los agentes de comparación en la efectividad general con una heterogeneidad baja entre los estudios (*odds ratio* [OR] = 1,61; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,74 a 3,50; $I^2 = 43\%$). En un análisis de sensibilidad, se suprimió un ECA que eliminó la heterogeneidad estadística entre los estudios, pero la efectividad del tratamiento permaneció sin diferencias significativas entre los grupos (OR = 1,22, IC 95: 0,68 a 2,19, $I^2 = 0\%$). No se encontraron diferencias en el

análisis de subgrupos para los tratamientos dirigidos, que tenían una alta heterogeneidad (OR = 2,40, IC 95: 0,24 a 24,16, $I^2 = 80\%$), ni para los tratamientos empíricos (OR = 1,57, IC 95: 0,73 a 3,39, $I^2 = 0\%$), aunque en ambos casos la tendencia era a favor de las equinocandinas. No hubo diferencias significativas entre las equinocandinas y los grupos de control en términos de eventos adversos (EA) generales (OR = 0,70, IC 95: 0,39 a 1,26, $I^2 = 0\%$). Las equinocandinas se asociaron a menor retirada del tratamiento que los grupos de comparación (OR = 0,26, IC 95: 0,08 a 0,82, $I^2 = 0\%$).

Conclusión: los resultados de este metanálisis muestran que las equinocandinas tienen una eficacia no inferior en comparación con las formulaciones de anfotericina B, con menos interrupciones que en el brazo de comparación cuando se usan para el tratamiento de la candidiasis invasiva en niños.

Conflicto de intereses: uno de los autores (ER) ha desempeñado tareas de consultor para los laboratorios Gilead, Pfizer y Merck. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiación: no declarada.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: existe poca información sobre la eficacia y seguridad de las equinocandinas en el tratamiento de CI en Pediatría. Son alternativas a la AnB y los azoles, con baja incidencia de efectos adversos graves, cómoda posología, pocas interacciones con otros fármacos y eficacia similar a AnB. Esta revisión trata de sintetizar la información disponible sobre su eficacia.

Validez: es una revisión sistemática de ECA, con una correcta definición de la población, intervenciones comparadas y medidas de efecto. La búsqueda bibliográfica es exhaustiva y los criterios de inclusión bien definidos. Se evaluó la calidad de los trabajos incluidos, recurriéndose a una innecesaria valoración cuantitativa de los criterios Cochrane. Se analizó adecuadamente la heterogeneidad, pero no se pudo evaluar el sesgo de publicación por el escaso número de estudios encontrados. La mayor limitación de esta revisión es el escaso número de pacientes incluidos en los principales análisis, lo que impide hacer una valoración precisa de no inferioridad (intervalos de confianza amplios).

Importancia clínica: no se han encontrado diferencias de eficacia entre las equinocandinas y la AnB. Aunque la tendencia del efecto es un 61% mejor con las equinocandinas (OR: 1,61), el límite inferior del IC 95 llega hasta un 35% peor (estimación realizada invirtiendo el límite inferior, que es 0,74), por lo que la asunción de no inferioridad es dudosa, ya que queda lejos de los umbrales habituales de no inferioridad (10 o 20%). Las revisiones sistemáticas previas, que recogen fundamentalmente población adulta, reflejan una equivalencia

terapéutica^{1,2}. No se encontraron diferencias en cuanto a EA, pero sí parece que facilitan el cumplimiento del tratamiento. El escenario clínico del ECA no resulta suficiente para valorar la seguridad, por lo que son necesarios estudios de farmacovigilancia.³

Aplicabilidad en la práctica clínica: la evidencia disponible sobre la eficacia comparada de las equinocandinas con respecto a la AnB es de calidad baja, por imprecisión. No parecen menos eficaces y, aunque en los ECA no se han observado menos EA, la menor tasa de retirada del tratamiento sugiere que tienen ventajas de tolerancia. Los resultados de este estudio parecen aplicables a nuestro medio, por lo que podemos considerar a las equinocandinas una opción para el tratamiento de CI. No obstante, hacen falta estudios de vigilancia de EA para establecer su perfil comparativo de seguridad, que previsiblemente será ventajoso.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang JF, Xue Y, Zhu XB, Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a metaanalysis of RCTs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:651-9.
2. Zhang J, Gong Y, Wang K, Kong J, Chen Y. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for treatment of invasive fungal infections or febrile neutropenia. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:753-7.
3. Kobayashi C, Hanadate T, Niwa T, Yoshiyasu T, So M, Matsui K. Safety and Effectiveness of micafungin in Japanese pediatric patients: results of a postmarketing surveillance study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37:e285-91.