

# Importancia de la monitorización de concentraciones plasmáticas de voriconazol y dificultad en ajuste de dosis en un paciente pediátrico

## Voriconazole monitorization in pediatric patients, difficulties in dose adjustment

Carolina Ibáñez<sup>1,2</sup>, Marlon Barraza<sup>2</sup>, Daniela Flores<sup>2</sup>, Claudio Arce<sup>2</sup> y María Elena Santolaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

No hay fuentes de financiamiento que declarar.

Recibido: 31 de octubre de 2021 / Aceptado: 14 de marzo de 2022

### Resumen

Presentamos el caso de un escolar de 10 años, con el diagnóstico de una recaída de una leucemia mieloide aguda que cursó con un episodio de una neutropenia febril de alto riesgo, posterior a un ciclo intensivo de quimioterapia, evolucionando con una infección fungica invasora demostrada por histopatología. Se inició tratamiento con voriconazol intravenoso, evolucionando con concentraciones plasmáticas erráticas que requirieron sucesivos ajustes de dosis, lo que también ocurrió con la administración oral del medicamento. Finalmente, tuvo una respuesta favorable al tratamiento, a pesar de la dificultad de la dosificación para alcanzar niveles terapéuticos. La búsqueda activa y la terapia antifúngica anticipada, así como la monitorización seriada de concentraciones terapéuticas de voriconazol, permitieron un tratamiento antifúngico óptimo y oportuno, mejorando el pronóstico del paciente.

**Palabras clave:** fiebre; cáncer; neutropenia; infección fungica invasora; voriconazol.

### Abstract

We present a 10-year-old male patient with a diagnosis of relapsed acute myeloid leukemia (AML), presenting with high-risk febrile neutropenia (HRFN), after a cycle of intensive chemotherapy, evolving with an invasive fungal infection demonstrated by histopathology. Treatment with intravenous voriconazole was started, with erratic plasmatic levels, which require successive dose adjustments which also occurred with oral administration. Finally, he had a favorable response to treatment, despite of the dosing difficulties to reach therapeutic levels. Active search as well as preemptive antifungal therapy, together with plasmatic level monitorization of voriconazole allowed a prompt recovery and improved the patient prognosis.

**Keywords:** fever; neutropenia; cancer; fungal infection; voriconazole.

### Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de cinco años en el mundo. La incidencia de cáncer infantil en nuestro país es de 12 a 14 casos por 100.000 niños menores de 15 años y la sobrevida a cinco años es actualmente de 78%<sup>1</sup>. Una de las principales complicaciones asociadas al cáncer y su tratamiento es la inmunosupresión secundaria a la quimioterapia y los episodios de neutropenia febril (NF) secundarios. Con quimioterapias más intensas estos períodos de neutropenia son más profundos y prolongados, aumentando el riesgo de infecciones graves. En los casos de neutropenia

febril de alto riesgo (NFAR) de evolución desfavorable se recomienda el estudio precoz y exhaustivo de una infección fungica invasora (IFI)<sup>2,3</sup>, y de una terapia oportuna, lo que se relaciona directamente con el pronóstico de los pacientes.

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del voriconazol en niños son distintas a las del adulto. Comparativamente, los pacientes pediátricos tienen una gran capacidad, por kilogramo de peso, para eliminar voriconazol; sin embargo, a medida que se incrementan las dosis para obtener el intervalo terapéutico, se observan efectos del metabolismo saturable<sup>4</sup>. Es por esta razón que se deben aumentar las dosis y acortar los intervalos, para así lograr concentraciones plasmáticas

#### Correspondencia a:

Maria Elena Santolaya de P.  
msantola@med.uchile.cl

terapéuticas. En mayores de 12 años, la farmacocinética y exposición al fármaco es semejante al adulto.

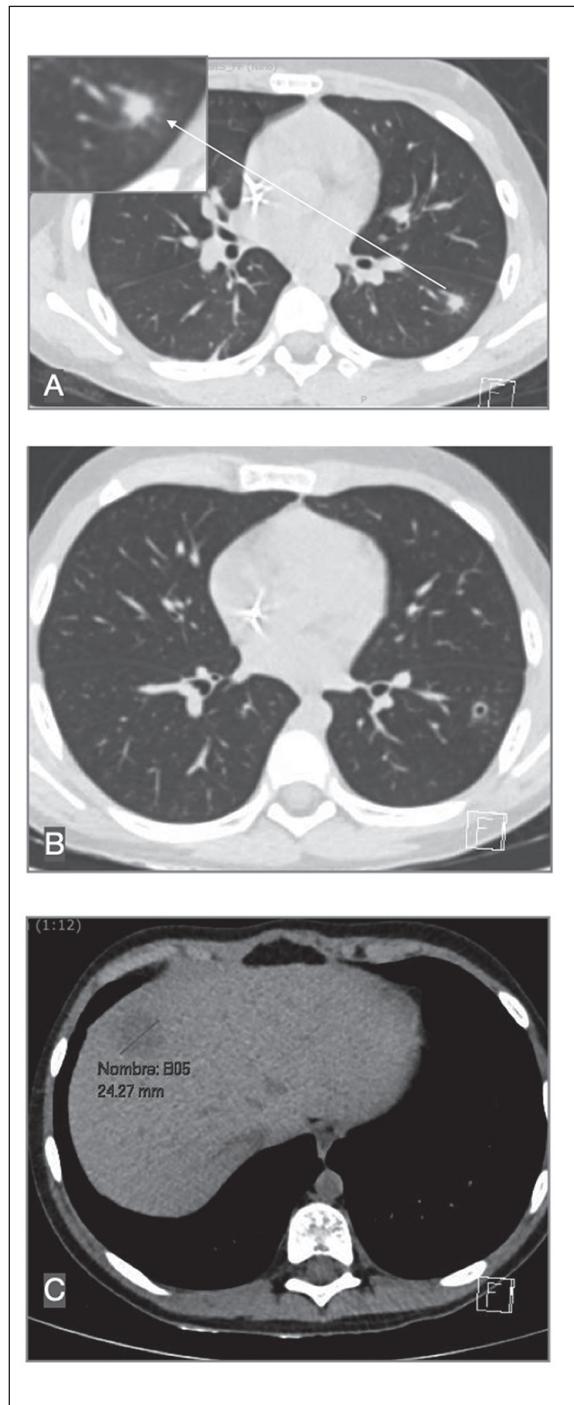
A propósito de un caso de una infección fúngica invasora demostrada, destacamos la importancia de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de voriconazol en pediatría, enfatizando la dificultad en alcanzar rangos terapéuticos adecuados.

### Caso clínico

Escolar de 10 años, masculino, con antecedentes de una leucemia mieloide aguda (LMA) M4, con indicación de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) por una recaída medular precoz. Recibió quimioterapia intensiva con IDA FLAG (idarrubicina, fludarabina y arabinósido de citosina). A los cuatro días presentó un episodio de NF de alto riesgo, por diagnóstico de LMA en recaída, PCR de 189 mg/L, quimioterapia cuatro días antes del inicio de la fiebre y recuento de plaquetas de 7.000/mm<sup>3</sup>. Ingresó febril (38,4°C) con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 0/mm<sup>3</sup>. Al examen físico se evidenció una mucositis oral y fisura anal, iniciando tratamiento antimicrobiano empírico, en su hospital de origen, con ceftazidima, amikacina y metronidazol, previa toma de hemocultivos. Ingresó el primer día a la Unidad de paciente crítico de nuestro hospital, ajustándose la terapia antimicrobiana a piperacilina-tazobactam. Al quinto día de evolución, por evolución desfavorable (persistencia de fiebre, neutropenia y PCR elevada), se inició estudio de IFI, previa toma de hemocultivos, y se ajustó el esquema antibacteriano a meropenem y vancomicina, al que se agregó amikacina.

Los hemocultivos resultaron negativos, la concentración sérica de galactomanano (GM) fue de 0,9 y de 1,1; hifas en orina negativas, fondo de ojo normal, y en la ecografía abdominal no hubo hallazgos patológicos. Los TC de senos paranasales y cerebro fueron normales. La TC de tórax mostró una lesión nodular de 8 mm de diámetro, con un tenue halo hipodenso en el segmento superior del lóbulo inferior izquierdo, sugerente de una infección fúngica (Figura 1A). Considerando la presencia de una NFAR persistente, asociado al hallazgo del nódulo pulmonar y valores elevados de GM, se inició tratamiento con voriconazol i.v. con diagnóstico de una IFI probable<sup>5</sup>.

La dosis de inicio de voriconazol fue de 20 mg/kg/día (250 mg, tres veces al día). Al día 4 de tratamiento, se controlaron concentraciones plasmáticas que resultaron elevadas (14,7 µg/ml), por lo que se decidió suspender por 24 h y reiniciar a dosis de 10 mg/kg/día (200 mg, dos veces al día). El paciente no presentó reacciones adversas visuales y/o alteraciones de pruebas hepáticas asociadas a concentraciones plasmáticas en rango supra-terapéutico (Figura 2). Se controlaron concentraciones plasmáticas al día 11 de tratamiento, encontrándose esta vez en rango



**Figura 1.** **A)** TC de tórax inicial donde se observa una lesión nodular espiculada de aproximadamente 8 mm de diámetro, con un tenue halo hipodenso en la región lateral del segmento superior del lóbulo inferior izquierdo, sugerente de infección fúngica. **B)** TC de tórax y abdomen de control. En la región lateral del segmento superior del lóbulo inferior izquierdo se observa nódulo pulmonar cavitado y una lesión focal hepática. **C)** Ecografía abdominal que muestra a lesión focal hipoeogénica hepática, redondeada, de 23 × 24 mm, en el segmento VIII.

subterapéutico ( $0,4 \mu\text{g/ml}$ ) por lo que se ajustó la dosis a 14 mg/kg/día, tres veces al día en un esquema 200 mg - 200 mg - 100 mg, logrando niveles adecuados ( $4,73 \mu\text{g/ml}$ ) al día 18 de tratamiento.

Dada la evolución con concentraciones plasmáticas erráticas de voriconazol, se decidió mantener y controlar, en forma semanal (Figura 2). El día 19 de tratamiento, por una evolución favorable y GM sérico bajo el valor de corte de 0,5 se pasó a terapia vía oral, manteniendo la misma dosis e intervalos de administración de voriconazol (concentraciones plasmáticas de  $1,8 \mu\text{g/ml}$ ) (Figura 2).

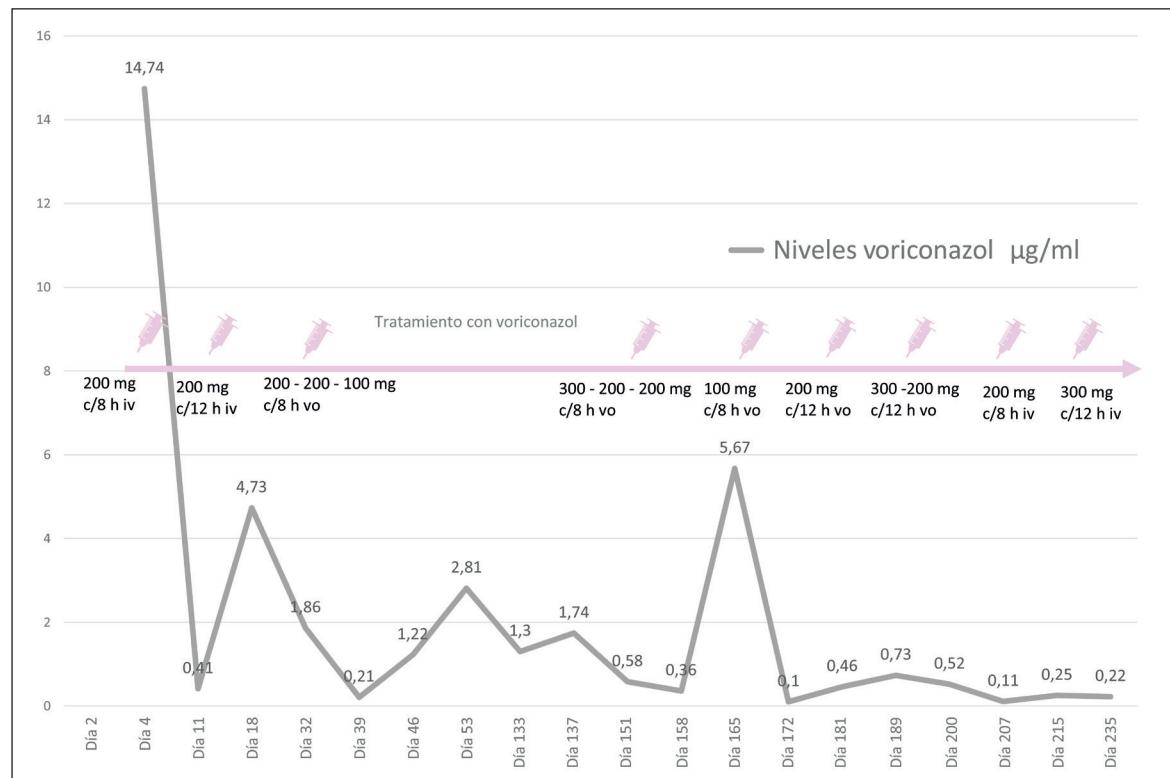
El día 34 de tratamiento con voriconazol se controló un TC de tórax, en el que se observó, en la misma ubicación anterior, un nódulo pulmonar cavitado con contenido aéreo de 7 mm de diámetro, sin componente sólido y con una pared fina menor de 2 mm, bien definida, rodeada de un tenue vidrio esmerilado (Figura 1B). Además, un pequeño nódulo de 2 mm en la periferia del segmento lateral del lóbulo medio, mejor definido que en el examen previo. Adicionalmente, se identificó una lesión focal, hipodensa de 25 mm de diámetro en el segmento VIII hepático, de localización periférica, subdiafragmática (Figura 1C). Se realizó una ecografía abdominal que mostró la lesión hepática, hipoeocogénica, redondeada, de 24 mm, en el segmento VIII y adicionalmente, se observó una lesión focal hipoeocogénica avascular esplénica, que se extendía en situación extracapsular, de  $12 \times 10 \text{ mm}$ , asociada a

una colección periesplénica extracapsular que infiltraba el plano muscular adyacente, de  $22 \times 3 \text{ mm}$ .

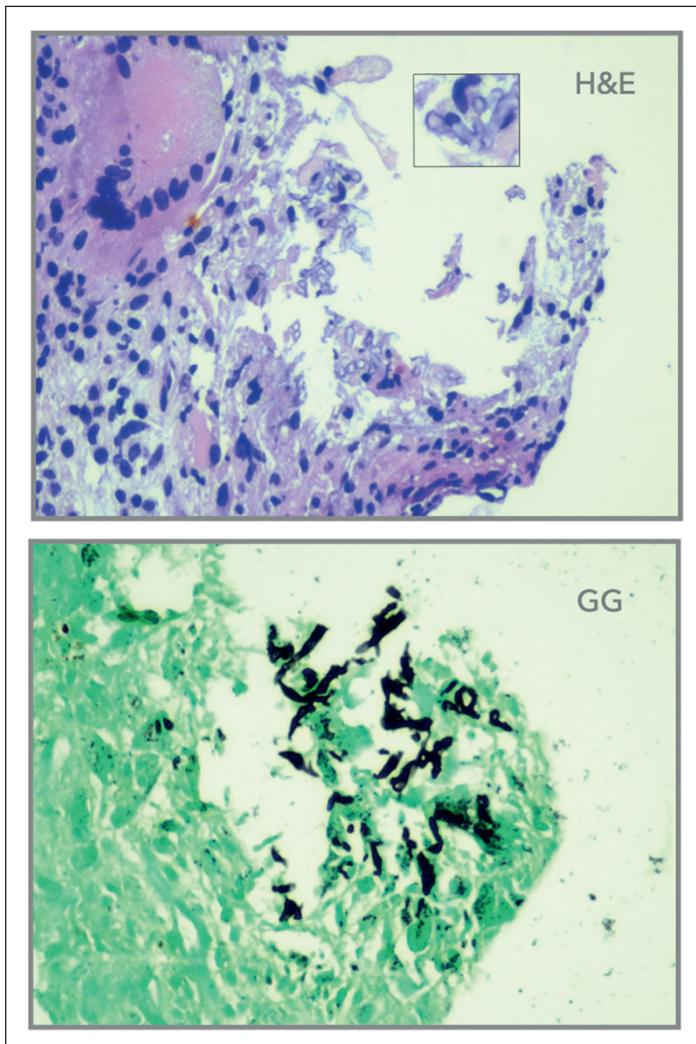
Se realizó una biopsia hepática para descartar una nueva lesión fungica o una infección por otro microorganismo. El estudio microbiológico y molecular (RPC para *Aspergillus spp.*) de las muestras obtenidas resultaron negativas. El análisis histopatológico mostró un tejido hepático con inflamación subaguda y granulomatosa, con áreas de fibrosis, con presencia de hifas cortas, de grosor intermedio, septadas, ramificadas en ángulo agudo, visibles a la tinción de Grocott (Figura 3), compatibles con *Aspergillus spp.*

Este hallazgo coincidió con niveles subterapéuticos de voriconazol ( $0,21 \mu\text{g/ml}$ ) correspondiente al día 43 de tratamiento. Se ajustó la dosis de voriconazol iv a 200 mg - 200 mg - 100 mg, logrando niveles de  $1,2 \mu\text{g/ml}$ . El día 47 de tratamiento se pasó tratamiento a vía oral 200 mg - 200 mg - 100 mg y se dio de alta con control de concentraciones plasmáticas una vez por semana. Se completaron ocho semanas de tratamiento y se inició profilaxis secundaria con voriconazol vía oral hasta el TPH.

Se realizó un control ecográfico abdominal a los 68 y 76 días, en que se mantenían las lesiones (una hepática y una esplénica), de leve menor tamaño que en el estudio previo. En la TC de tórax, del día 92, se observaban los nódulos previamente descritos, en segmento superior del lóbulo inferior izquierdo y del segmento lateral del lóbulo



**Figura 2.** Evolución de las concentraciones plasmáticas de voriconazol en línea gris y según dosis administradas.



**Figura 3.** Análisis patológico de tejido hepático con inflamación subaguda y granulomatosa, con áreas de fibrosis, en el que se observan hifas cortas, de grosor intermedio, septadas, ramificadas en ángulo agudo, positivas a la tinción de Grocott compatibles con *Aspergillus* spp. El tejido hepático adyacente presenta hepatocitos balonados, con algunas células apoptóticas aisladas y depósito de bilis en conductos alrededor de un espacio porta.

medio, de 6 mm y 2 mm de diámetro, respectivamente, sólidos, sin cavitaciones. No se describieron nuevos nódulos pulmonares.

Se realizó el TPH, 135 días después del episodio de IF probada, con un donante familiar idéntico. Recibió profilaxis con anfotericina liposomal durante el período de acondicionamiento, y posteriormente renació voriconazol desde el día +11 de TPH. El control ecográfico del día +24 mostró un hígado sin lesiones focales, y en el bazo se identificó una área irregular de la superficie con discreta heterogeneidad del parénquima esplénico, sin identificar claramente la presencia de una lesión.

Hasta la fecha de este reporte, el paciente se encontraba en el día + 181 post TPH, con buena evolución, sin evidencias de reactivación de la IFI, recibiendo voriconazol oral como profilaxis secundaria, en dosis de 200 mg, tres veces al día, logrando concentraciones plasmáticas adecuadas y GM séricos negativos controlados cada dos semanas.

## Discusión

Los episodios de NF, secundarios a la inmunosupresión provocada por los tratamientos antineoplásicos son una de las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia en pediatría. La mortalidad asociada a estos episodios ha disminuido significativamente en las últimas décadas, principalmente debido al manejo estandarizado de los episodios de NF. Por otra parte, la incidencia de IFI ha aumentado a consecuencia de quimioterapias más agresivas, que provocan períodos de neutropenia más profunda y por tiempo más prolongado<sup>2</sup>. Los hongos más frecuentemente identificados en pacientes con NFAR de evolución desfavorable son *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., con una letalidad asociada de 10 y 30%; respectivamente<sup>3</sup>. En un estudio chileno del grupo de infectología del Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas (PINDA), se encontró que la incidencia de IFI en los episodios de NF de alto riesgo fue de 5,8%. Factores como: la persistencia de la fiebre y neutropenia al cuarto día del cuadro, el recuento absoluto de monocitos (RAM) menor a 100/mm<sup>3</sup> y una PCR ≥ 90 mg/L, otorgaron un riesgo cinco veces mayor al desarrollo de una IFI, comparado con episodios sin uno o más de estos criterios<sup>6</sup>. Otros factores de riesgo descritos son el uso de corticoesteroides en altas dosis, quimioterapias intensificadas para leucemias mieloídes y enfermedad de injerto contra hospedero aguda y crónica posterior al TPH<sup>7</sup>. En cuanto a la inmunosupresión secundaria a la quimioterapia, se ha descrito que el esquema Ida-FLAG utilizado en este paciente, lleva a una mediana de 22,5 a 28 días de neutropenia profunda, con el consiguiente mayor riesgo de IFI<sup>8,9</sup>. En series de casos en pacientes adultos con este régimen de quimioterapia, se ha descrito hasta 17% de muertes relacionadas con el tratamiento y de estas, 39% causadas por aspergilosis invasora<sup>10</sup>.

En nuestro paciente, considerado como de alto riesgo de presentar IFI, se aplicó una estrategia de búsqueda activa y tratamiento anticipado, es decir, no sólo utilizando los criterios de fiebre prolongada y neutropenia, sino criterios clínicos, imagenológicos y de laboratorio. Las imágenes de la TC de tórax fueron sugerentes de una aspergilosis, particularmente “lesiones densas bien circunscritas con o sin signo de halo” y “cavitaciones”, según criterio EORTC, además de determinaciones seriadas positivas

de GM sérico. Un estudio en población pediátrica, en el que se comparó la estrategia de tratamiento antifúngico anticipado versus terapia empírica convencional, demostró una evolución clínica semejante en ambos grupos, sin diferencias significativas en la letalidad global y asociada a IFI, incidencia de IFI, duración de la fiebre y estancia hospitalaria y proporción de pacientes que requirieron cuidados intensivos. Además, el grupo de terapia antifúngica anticipada tuvo una menor duración de tratamiento, con una mediana de seis y 11 días; respectivamente, con respecto a la terapia convencional ( $p < 0,001$ ), y con 58% de los niños del grupo asignado a terapia anticipada que no usaron antifúngicos<sup>11</sup>.

En cuanto al tratamiento, en nuestro paciente se indicó voriconazol, antifúngico triazólico de amplio espectro, recomendado como fármaco de primera línea en el tratamiento de aspergilosis invasora en pacientes inmunocomprometidos. El éxito terapéutico está influido por la concentración adecuada del fármaco en los tejidos, lo que depende de varios factores. En primer lugar, su absorción disminuye cuando se administra con alimentos. Además, tiene un metabolismo saturable que provoca una farmacocinética no lineal, con concentraciones plasmáticas difíciles de predecir. Por otra parte su cinética se ve afectada por interacciones con otros fármacos que pueden

aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol, con el consiguiente riesgo de toxicidad y disminución de la efectividad por niveles supra o subterapéuticos; respectivamente. Otros factores que influyen en la variabilidad del metabolismo de voriconazol son: polimorfismos de la enzima CYP2C19, edad, sexo y enfermedades hepáticas, que son de relevancia al momento de seleccionar la dosificación y posteriores ajustes del fármaco<sup>12</sup>. En este contexto, se recomienda fuertemente la monitorización de concentraciones plasmáticas de voriconazol, ya que los niveles subterapéuticos (bajo 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) se han asociado a mayor mortalidad en pediatría<sup>13</sup>.

En relación al caso presentado, se monitorizaron concentraciones plasmáticas en forma periódica. El paciente tuvo inicialmente valores altos, sin toxicidad asociada como alteración de pruebas hepáticas, reacciones oculares (fotofobia) ni osteomusculares (mialgias) y posteriormente niveles subterapéuticos, coincidentes con el control de sus imágenes y el hallazgo de una diseminación hepatoesplénica durante el tratamiento. La medición seriada de las concentraciones plasmáticas permitió ajustar la terapia en dosis e intervalos de administración en forma sucesiva, sin efectos secundarios asociados, logrando niveles terapéuticos adecuados (entre 1 y 5,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )<sup>10</sup> y con una respuesta favorable al tratamiento.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas, Chile. Disponible en: <http://www.pindachile.cl/estadisticas/>
- 2.- Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña M J, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chilena Infectol 2011; 28 (Supl. 1): 10-38. doi.org/10.4067/S0716-10182011000400003.
- 3.- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Amman R A, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. J Clin Oncol 2017; 35: 2082-94. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017.
- 4.- Karlsson M O, Lutsar I, Milligan P A. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 935-44. doi: 10.1128/AAC.00751-08.
- 5.- Donnelly J P, Chen S C, Kauffman C A, Steinbach W J, Baddley J W, Verweij P E, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 2020; 71: 1367-76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
- 6.- Villarroel M, Avilés C L, Silva P, Guzmán A M, Poggi H, Alvarez A M, et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: a prospective multicenter evaluation. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 816-21. doi: 10.1097/INF.0b013e3181e7db7f.
- 7.- Fisher B T, Robinson P D, Lehrnbecher T, Steinbach W J, Zaoutis T E, Phillips B, et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. J Pediatric Infect Dis Soc 2018; 7: 191-8. doi: 10.1093/jpids/pix030.
- 8.- Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. Br J Haematol 1998; 102: 647-55. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00836.x
- 9.- Fleischhack G, Graf N, Hasan C, Ackermann M, Breu H, Zernikow B, et al. [IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, high dosage cytarabine and G-CSF)-an effective therapy regimen in treatment of recurrent acute myelocytic leukemia in children and adolescents. Initial results of a pilot study]. Klin Padiatr 1996; 208: 229-35. doi: 10.1055/s-2008-1046478.
- 10.- Virchis A, Koh M, Rankin P, Mehta A, Potter M, Hoffbrand V, et al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2004; 124: 26-32. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04728.x.
- 11.- Santolaya M E, Alvarez A M, Acuña M, Avilés C L, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 2860-6. doi: 10.1093/jac/dky244.
- 12.- Silva F, Navea D, Saías C, Torres J P, Catalán P, Morales J. Análisis de concentraciones plasmáticas de voriconazol y su perfil de seguridad en pacientes oncológicos pediátricos. Rev Chilena Infectol 2016; 33: 127-34. doi: 10.4067/S0716-10182016000200001.
- 13.- Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. Clin Infect Dis 2010; 50: 27-36. doi: 10.1086/648679.