

Evaluación de la dosificación de voriconazol intravenoso tres veces al día vs dos veces al día para el tratamiento de aspergilosis invasora en niños inmunocomprometidos: monitorización terapéutica y seguridad

Evaluation dosing intravenous voriconazole three times a day vs twice daily for the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised children: therapeutic drugs monitoring and safety

Marlon Barraza¹, Juan P. Torres², Paulina Coria², René Miranda⁴, Julia Palma³, Patricio García¹, Manuel Azócar¹, M. Elena Santolaya² y Jorge Morales¹

¹Unidad de Farmacia, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago.

²Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago.

⁴Complejo CESFAM Salvador Bustos Centro de Urgencia, Ñuñoa, Santiago.

Investigación no tuvo financiamiento externo.

Conflictos de interés: ninguno.

Recibido: 15 de septiembre de 2021 / Aceptado: 09 de febrero de 2022

Resumen

Introducción: Voriconazol es el antifúngico de elección para el tratamiento de la aspergilosis invasora (AI). Concentraciones plasmáticas (CPs) $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ se han asociado a mejores resultados terapéuticos, las que no siempre se alcanzan durante el tratamiento en niños inmunocomprometidos. Dada la necesidad de iniciar una terapia precoz y efectiva de la infección, es relevante establecer el régimen de administración de voriconazol que se asocie con CPs óptimas en esta población. **Objetivo:** Comparar las CPs y seguridad de voriconazol intravenoso (IV), dosificado BID y TID en niños inmunocomprometidos con indicación de tratamiento antifúngico. **Método:** Estudio observacional retrospectivo de enero de 2015 a julio de 2018 en un hospital pediátrico de alta complejidad de Santiago de Chile, en pacientes de 0 a 17 años que recibieron tratamiento con voriconazol IV. Se excluyeron aquellos con terapia de reemplazo renal, falla hepática y/o falla renal. Se compararon las CPs valles entre un grupo con régimen de dosificación BID y otro grupo con administración TID. Se evaluaron las reacciones adversas en ambos grupos. **Resultados:** Se obtuvieron 137 CPs valles en 76 niños, con una mediana de edad de 9 años (0-17 años) en el grupo BID y 9 años (0-16 años) en el grupo TID, con una mediana de peso de 27 kg (6-83 kg) y 28 kg (9,3-60 kg), respectiva-

Abstract

Background: Voriconazole is the antifungal of choice for the treatment of invasive aspergillosis (IA). Plasma concentrations (PCs) $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ have been associated with better therapeutic results which have not always been achieved during treatment in immunocompromised children. In the necessity to initiate early and effective therapy for the infection, it is relevant to establish the voriconazole administration regimen that is associated with optimal PCs in this population. **Aim:** To compare the PC and safety of intravenous (IV) voriconazole, dosed BID and TID in immunocompromised children with indication of antifungal treatment. **Method:** Retrospective observational study since January 2015 until July 2018 in a highly complex pediatric hospital in Santiago of Chile, in patients aged 0 to 17 years who received treatment with IV voriconazole. Those with renal replacement therapy, liver failure and / or renal failure were excluded. Trough PCs were compared between a group with BID dosing regimen versus another group with TID administration. Adverse reactions were evaluated in both groups. **Results:** 137 trough PCs were obtained in 76 children, with a median age of 9 years (0-17 years) in the BID group and 9 years (0-16) in the TID group with a median weight of 27 kg (6-83 kg) and 28 kg (9.3-60 kg), respectively. Patients < 12 years old exposed to

Correspondencia a:

Marlon Barraza Olivares

mbarraza@calvomackenna.cl

mente. **Resultados:** Pacientes < de 12 años expuestos a dosificaciones TID tienen 4,65 veces (OR: 4,65, IC95% 1,93-11,2) más probabilidad de tener NP ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ en comparación con la administración BID ($p = 0,001$). Se reportaron ocho reacciones adversas, principalmente fotofobia, sin encontrarse diferencias significativas entre grupo BID y TID. **Conclusión:** Dosificaciones TID están asociadas a una mayor probabilidad de obtener una adecuada exposición a voriconazol en pacientes < 12 años en comparación a dosificaciones BID, con baja frecuencia de reacciones adversas.

Palabras clave: voriconazol; aspergilosis; concentración plasmática; monitorización terapéutica de fármacos.

TID dosages are 4.65 times (OR: 4.65, 95% CI 1.93-11.2) more likely to have PC ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ compared to BID administration ($p = 0.001$). Eight adverse reactions were reported, mainly photophobia, with no significant difference found between the BID and TID groups. **Conclusion:** TID dosages are associated with a greater probability of obtaining adequate exposure to voriconazole in patients < 12 years old compared to BID dosages, with a low frequency of adverse reactions.

Keywords: voriconazole; aspergillosis; serum concentration; therapeutic drug monitoring.

Introducción

Voriconazol es el antifúngico de elección para el tratamiento de la aspergilosis invasora (AI), patología asociada a alta mortalidad en niños inmunocomprometidos¹. La farmacocinética de voriconazol en niños es no lineal, compleja, y aún no se comprende por completo^{2,3}. Tiene una alta variabilidad, tanto interindividual como intraindividual, que se podría explicar sólo en parte por polimorfismos genéticos de CYP2C19⁴⁻⁶. Sin embargo, exhibe una clara relación dosis respuesta y estrecho rango terapéutico, lo que sumado a lo anterior hace necesario el TDM (en inglés: *Therapeutic Drug Monitoring*)^{7,8}.

Los márgenes terapéuticos de la AI en pediatría no están bien definidos, sugiriendo algunos estudios que concentraciones plasmáticas (CPs) < 1 $\mu\text{g/mL}$ se relacionarían a mayor mortalidad y CPs entre 1 y 6 $\mu\text{g/mL}$ estarían asociados a una mejor respuesta terapéutica y sobrevida⁹. Por otra parte, CPs > 6 $\mu\text{g/mL}$ se han asociado con incremento de reacciones adversas como alteraciones visuales, aumento de transaminasas y toxicidad neurológica¹⁰. Las recomendaciones de dosificación actuales para el tratamiento de la AI en niños sugieren dosis de 5-7 mg/kg/dosis c/12 h según un panel de expertos de IDSA y 8 mg/kg/dosis c/12 h según Red Book y EMA¹¹. Se ha descrito que un tercio de los pacientes entre 2 y 12 años no logran concentraciones adecuadas con dosis pediátricas habituales¹. Esto ha llevado a la necesidad de administrar altas dosis de voriconazol para mantener el rango terapéutico, describiéndose la utilización de dosis sobre 11 mg/kg c/12 h^{12,13}. Dada la cantidad de pacientes con CPs inadecuadas, sumado a la necesidad de iniciar un tratamiento precoz y efectivo en la AI en niños inmunocomprometidos, se ha propuesto, además del uso de altas dosis de voriconazol, nuevos regímenes de tratamiento, considerando como una alternativa la dosificación de tres veces al día (TID) además de la administración estándar de dos veces al día (BID)¹⁴.

Materiales y Métodos

Estudio observacional, retrospectivo, desde enero de 2015 a julio de 2018 en un hospital pediátrico de alta complejidad, centro de referencia nacional de trasplante de precursores hematopoyéticos, leucemias, osteosarcoma y trasplante de órganos sólidos. Este estudio fue aprobado por la dirección del Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna.

Se obtuvo la medición de CPs *valle* de todos los pacientes que recibieron voriconazol IV y que fueron al menos una vez controlados con TDM del sistema de laboratorio clínico Syslab[®]. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes en terapias de reemplazo renal, falla hepática y/o falla renal. Los datos demográficos y dosificación fueron obtenidos de los registros de seguimiento farmacoterapéutico del Servicio de Farmacia. La toma de muestra para la medición de CPs *valle* se realizó al quinto día de iniciado el tratamiento, 30 minutos previo a la dosis correspondiente. En caso de sospecha de toxicidad, se controló la concentración *peak* una hora luego de terminada la infusión. Las muestras fueron procesadas y analizadas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), con un límite de detección de 0,1 $\mu\text{g/mL}$.

Los pacientes seleccionados fueron divididos en dos grupos según dosificación BID y TID. Cada grupo se dividió en base a la edad en < 12 años y ≥ 12 años, según los actuales regímenes de dosificación¹¹. Las CPs valles de cada grupo fueron evaluadas, definiéndose como CPs adecuada o terapéutica CPs entre 1 $\mu\text{g/mL}$ y 6 $\mu\text{g/mL}$ mientras que las concentraciones < 1 $\mu\text{g/mL}$ fueron consideradas como inadecuadas o sub-terapéuticas. En cada grupo se analizó la seguridad del tratamiento mediante la evaluación de pruebas de función hepática y renal tomadas pre-tratamiento, intra-tratamiento y post-tratamiento, definiéndose como reacción adversa hepática el aumento de alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de normalidad (LSN), fosfatasa alcalina (FA) ≥ 2 veces el LSN o ALT ≥ 3 veces LSN y bilirrubina total ≥ 2 veces LSN sin evidencia de hemólisis. Se definió como daño renal un incremento en 25% de la creatinemia basal según lo definido en los criterios RIFLE (2004). Otras reacciones adversas (alteraciones visuales, neurotoxicidad, prolongación de intervalo QT) fueron revisadas según los reportes del sistema interno de farmacovigilancia.

Análisis estadístico

Se evaluó la relación exposición-respuesta entre la dosificación BID o TID y las CPs de voriconazol adecuadas estratificando a los pacientes de cada grupo según edad. La relación entre la dosificación y las CPs adecuadas de voriconazol se evaluó mediante los valores de OR empleando análisis de regresión logística y usando como variable de ajuste el rango etario definido como < 12 años y ≥ 12 años. De igual manera, se evaluó la relación entre la dosificación y la ocurrencia de

Tabla 1. Características demográficas de la población en estudio. Concentraciones plasmáticas de voriconazol según dosificación IV

Característica	Mediana (rango), n (%)			
	BID (rango, %)		TID (rango, %)	
Total población	76			
Total concentraciones plasmáticas	137			
Total pacientes	45		31	
Concentraciones plasmáticas	66	48%	71	52%
Edad (años)	9	(0-17)	9	(1-16)
Peso (kg)	27	(6-83)	28	(9,3-60)
Sexo				
Masculino	28	62%	19	61%
Femenino	17	38%	12	39%
Diagnóstico				
TPH	35	78%	19	61%
Neoplasia hematológica	9	20%	9	13%
Tumor sólido	0	0%	2	22%
TOS	1	2%	1	4%
Clasificación EFI				
Probada	4	9%	7	23%
Probable	17	38%	4	13%
Posible	24	53%	20	65%
Concentraciones plasmáticas (µg/mL)				
< 12				
≥ 1	21	46%	43	80%
< 1	25	54%	11	20%
≥ 12 años				
≥ 1	14	70%	11	65%
< 1	6	30%	6	35%

TOS: Trasplante de órgano sólido, TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos, BID: Dos veces al día, TID: Tres veces al día, EFI: Enfermedad fúngica invasora.

reacciones adversas. Las variables continuas se representaron como medianas y rangos intercuartílicos. Para el análisis estadístico, se utilizó el software STATA 13.

Resultados

Se obtuvieron 137 CPs *valle* correspondiente a 76 pacientes cuyas características se describen en la Tabla 1. El 48% (n: 66) de las CPs obtenidas correspondió a dosificaciones BID mientras que 52% (n: 71) correspondieron a dosificaciones TID. La mediana (rango) de edad y peso en ambos grupos fue de 9 años (0-17) y 27 kg (6-83) para el grupo BID y 9 años (1-16) y 28 kg (9,3-60) para el grupo TID.

En el grupo BID la dosis (mediana; rango) de voriconazol fue de 15,8 mg/kg/día (11,1-25,9) para pacientes < 12 años y 8,7 µg/kg/día (4,8-15,8) para ≥ 12 años, obteniendo CPs (mediana; P₂₅-P₇₅) de 0,89 µg/mL (0,27-1,85) y 1,92 µg/mL (0,82-3,59), respectivamente. Para dosificaciones TID la dosis (mediana; rango) utilizada fue de 16 mg/kg/día (9-27) para pacientes < 12 años y de 15 mg/kg/día (7-18,4) para pacientes ≥ 12 años, con CPs (mediana; P₂₅-P₇₅) de 1,68 µg/mL (1,14-2,51) y 1,20 µg/mL (0,93-2,92), respectivamente (Figura 1).

La evaluación de la relación dosificación TID y CP adecuadas (CP ≥ 1 µg/mL), con respecto a la dosificación BID en pacientes < 12 años (Tabla 1) mostró que 46% de las CPs (n: 21) fueron adecuadas mientras que 54% (n: 25) no cumplieron con este parámetro. Por el contrario, en dosificación TID, 80% de las CPs (n: 43) fueron adecuadas. Por otra parte, en pacientes ≥ 12 años se observó que en dosificaciones BID, 70% (n: 14) de las CPs fueron adecuadas, mientras que con las dosificaciones TID, 65% de las CPs (n: 11) alcanzaron CPs adecuadas. La regresión logística realizada para definir la relación entre la exposición a dosificaciones TID y la obtención de CPs con respecto a dosificaciones BID mostró que pacientes < de 12 años expuestos a dosificaciones TID tienen 4,65 veces (OR: 4,65, IC95% 1,93-11,2) más chance de tener CPs ≥ 1 µg/mL en relación al uso de dosificaciones convencionales BID (p=0,001). No se encontró asociación en pacientes mayores de 12 años expuestos a dosificaciones TID (OR: 0,68; IC95% 0,25-3,82), con respecto al uso de dosificaciones BID (p = 0,68) (Tabla 2).

Reacciones adversas

En este estudio no se detectaron reacciones de hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad asociadas al uso de voriconazol IV en ninguno de los dos regímenes de dosificación. Se reportaron ocho reacciones adversas relacionadas al uso de voriconazol IV, las que son caracterizadas en la Tabla 3. La principal RAM correspondió a fotofobia (6/8) dos de ellas con CP *peak* elevadas (> 10 µg/mL)

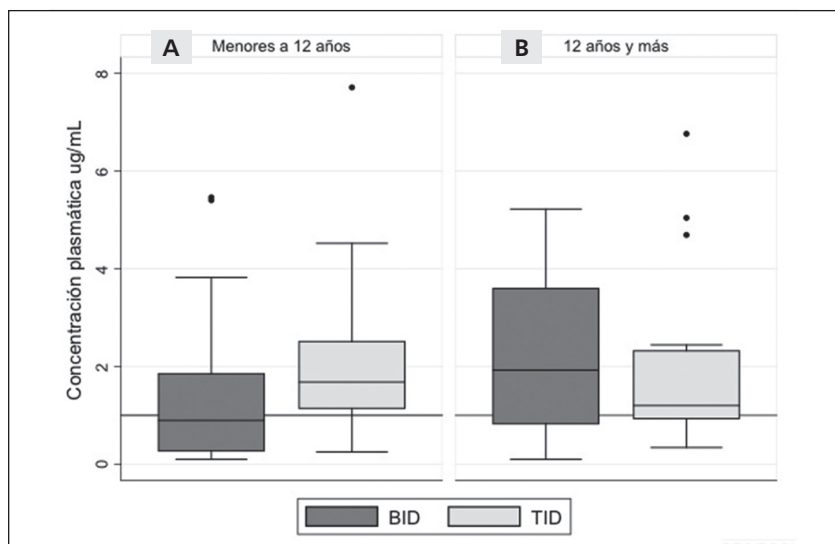


Figura 1. A) CP BID vs TID en < 12 años (dosis BID 15,8 mg/kg/día (11,1-25,9) y TID: 16 mg/kg/día (9-27). **B)** CP BID vs TID en ≥ 12 años (dosis BID 8,7 mg/kg/día (4,8-15,8) y TID: 15 mg/kg/día (7-18,4). Línea sólida horizontal corresponde al valor 1 µg/mL.

Tabla 2. Relación entre la exposición a dosificaciones TID y la obtención de concentraciones adecuadas con respecto a dosificaciones BID de voriconazol IV

	n	OR	IC (95%)	p-valor
Menos de 12 años	100	4,65	1,93-11,22	0,001
12 años y más	37	0,68	0,25-3,82	0,985

Tabla 3. Descripción de reacciones adversas al uso de voriconazol IV

Paciente n	Edad (años)	Peso (kg)	Posología	Dosis mg/kg/día	CP basal µg/mL	CP peak µg/mL	RAM	Resolución
1	16	83	BID	7,2	0,78	11,02	Alucinaciones	Disminución de la dosis
2	2	12	BID	16,7	3,09	19,19	Fotofobia	Disminución de la dosis
3	11	31	BID	16,1	1,54	5,92	Fotofobia	Disminución de la dosis
4	7	20	BID	20	2	5,14	Fotofobia	Disminución de la dosis
5	15	40	BID	10	4,81	-	Fotofobia	Suspensión tratamiento
6	5	15	TID	16	7,71	-	Alteración visual	Cambio vía oral
7	8	33	TID	13,6	0,25	11,34	Fotofobia	Disminución de la dosis
8	6	25	TID	16	0,27	2,1	Fotofobia	Cambio a anfotericina liposomal

CP: concentración plasmática, RAM: reacción adversa a medicamentos.

y sólo en un paciente se debió suspender el tratamiento con voriconazol por esta reacción adversa. Otro paciente presentó alteraciones visuales asociadas principalmente a la capacidad de percibir los colores; ésta fue la única reacción adversa relacionada a CPs valles > 6 µg/mL en el estudio. Un paciente presentó alucinaciones con concentración *peak* elevada y basal bajo el rango terapéutico, el paciente respondió a la suspensión y ajuste de dosis de voriconazol. El análisis estadístico no mostró una relación entre la aparición de una RAM y la posología (OR: 0,53; IC 95%; 0,12-2,34) ni tampoco con la de edad (OR: 1,11; IC 95%; 0,21-5,79).

Discusión

Los datos obtenidos en este estudio sugieren que dosificaciones de voriconazol de 16 mg/kg/día, fraccionada tres veces al día, se asocian con 4,65 veces más probabilidad de obtener CPs adecuadas, en pacientes inmunocomprometidos pediátricos < 12 años con sospecha de AI, en comparación a dosificaciones convencionales BID con CPs mediana de 1,68 µg/mL (RIQ 1,14-2,51). Por el contrario, en pacientes ≥12 años no se observó esta relación, las dosificaciones de voriconazol TID se asociaron a menores valores de CPs y una dosis total día mayor en comparación a dosificaciones BID.

En la actualidad, dada la dificultad en lograr CPs adecuadas en pacientes inmunocomprometidos pediátricos

con diagnóstico de AI, y la relevancia que esto tiene en los mejores resultados clínicos, se están llevando a cabo estudios para optimizar los regímenes de dosificación actuales, que van desde altas dosis a dosificación con intervalos de administración más cortos¹⁵. Zembles TN y cols., a partir de un análisis de tres casos de uso de voriconazol en pacientes pediátricos bajo dos años de edad, sugieren que dosis iniciales más altas y administradas tres veces al día, logran CPs adecuadas¹⁶. Toker K y cols., en su estudio en pacientes oncológicos y en receptores de precursores hematopoyéticos confirman que la farmacocinética de voriconazol es altamente variable y que para lograr CPs adecuadas debieron realizar ajustes con una media de 6 mg/kg/dosis y en un total de 5 pacientes debieron usar dosificaciones de tres veces al día⁵. Gastine S. y cols., mediante una simulación de Monte Carlo, mostraron en su modelo farmacocinético (FC) que la dosificación IV TID de 9 mg/kg/dosis durante 3 días, seguido por dosis de 8 mg/kg/día puede dar un mayor porcentaje de exposiciones adecuadas a voriconazol en niños de 2 a 12 años de edad, sin acumulación de voriconazol¹⁷. Wang J y cols., mediante modelos FCs orientados a la optimización de dosis de voriconazol en pacientes críticos pediátricos encontraron que para lograr la concentración adecuadas de manera temprana, dos dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 h fueron confiables para la mayoría de los niños, mientras que se justificaron tres dosis de carga de 6 a 7,5 mg/kg cada 8 h para los niños que pesaban ≤ 18 kg¹⁸; sin embargo, estas dosificaciones fueron evaluadas

sólo por simulación. A diferencia de las dosificaciones simuladas en los estudios de Gastine S y Wang J, nosotros no utilizamos dosis de carga, y no observamos acumulación de voriconazol a concentraciones tóxicas; no obstante, al igual que en el estudio de Wang J y cols., encontramos que niños pequeños se verían beneficiado de uso de dosificaciones c/8 h.

Voriconazol presenta una FC no lineal con gran variabilidad inter-individualidad en la exposición en niños y adolescentes lo que se traduce en que puedan tener alta o baja exposición con los regímenes habituales^{2,19-21}, siendo necesario múltiples ajustes de dosis²². Sin embargo, Friberg y cols., en su estudio usaron un modelo FC/FD con combinaciones de eliminación lineal y no lineal en pacientes inmunosuprimidos, notando que la no linealidad de la FC de voriconazol fue menos pronunciada en niños entre 2 y 12 años de edad, quizás por su metabolismo de primer paso y su mayor capacidad metabólica a nivel hepático²¹; además, estudios han podido establecer que los niños tienen una gran capacidad por kg de peso para eliminar voriconazol comparado con el adulto, pero que a medida que se incrementa las dosis para obtener el intervalo terapéutico, se observan efectos del metabolismo saturable¹⁹. Esto podría explicar, en parte, la necesidad de incrementar la dosis y acortar los intervalos para lograr CPs terapéuticas como se pudo observar en este estudio. Por otra parte, en pacientes > 12 años la FC y exposición es comparable al adulto, datos que concuerdan con resultados obtenidos en este estudio, donde los pacientes con dosis mayores y en dosificación TID obtuvieron CPs menores que la dosificación habitual en dosis de adulto dosificado BID. Esto queda demostrado en el estudio de Driscoll TA y cols., en adolescentes inmunocomprometidos de 12 a 17 años en quienes pudieron observar que la exposición a voriconazol en la mayoría era comparable a la del adulto, pero que sin embargo, en adolescentes de bajo peso corporal, el comportamiento fue más similar al de los niños, siendo el peso corporal al parecer más importante que la edad en predecir la FC del voriconazol en este grupo de pacientes²³.

Los parámetros FC/FD para voriconazol en pediatría no han sido bien definidos. Buenos resultados clínicos han sido correlacionados con la razón área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima (ABC/CIM) en estudios de dosis fraccionada, con CPs valles en el rango 1-6 µg/mL^{1,12,24}. En este contexto, y dado nuestros resultados, mantener la dosis total diaria y fraccionarla en tres dosis produciría una disminución de la concentración máxima, pero sin afectar significativamente el ABC. Considerando que existen estudios que describen a los antifúngicos triazólicos como concentración independiente, dosificaciones tres veces al día se convierte en una estrategia de optimización para el tratamiento de la AI en pacientes inmunocomprometidos pediátricos < 12 años. Sin embargo,

es importante realizar estudios que evalúen la exposición y efectividad de esta nueva propuesta de tratamiento, ya que se ha reportado en estudios *in vitro* que en microorganismos con mayores CIM como *Aspergillus fumigatus*, dividir la dosis en 3 ó 4 veces al día puede no aumentar la eficacia antifúngica si no alcanza objetivos ABC/CIM²⁵.

En este estudio no se detectaron reacciones adversas hepáticas asociadas al uso de voriconazol. Voriconazol, en general es bien tolerado y la mayoría de los eventos adversos son similares a los de otros triazólicos¹⁰. Las reacciones hepáticas son comunes en los pacientes tratados con voriconazol (aproximadamente 13%); sin embargo, la incidencia varía ampliamente y podría ser mayor en pacientes con CPs ≥ 3 µg/mL (OR: 8,4 IC95% 1,3-51,9)²⁶. Se ha informado CPs valles > 5,5 µg/mL son asociadas con un incremento en el riesgo de reacciones adversas a medicamentos (RAM), tales como oculares, neurológicas y hepáticas, pero no se ha logrado definir una relación precisa entre CP y RAM^{10,12}. La alteración visual, fue la principal RAM reportada en este estudio, principalmente alteraciones en la percepción del color o fotofobia y un paciente presentó alucinaciones asociadas al uso de voriconazol. No se logró definir una relación entre la dosificación TID o BID y la aparición de RAM. Además, sólo uno de los reportes fue asociado a CP valles elevadas y 3 a CPs *peak* > 10 µg/mL, las que respondieron al ajuste de dosificación. La definición del tipo de RAM asociada a voriconazol es preponderante, ya que determina conducta a seguir, ya sea ajuste de terapia asociada a CPs o posible cambio de tratamiento en caso de reacciones idiosincráticas. Se ha informado que la incidencia de alucinaciones asociadas con la terapia con voriconazol varía entre 4,3 y 16,6% en varios estudios, mientras que las alteraciones visuales reversibles ocurren en 20 a 30% de los pacientes^{9,27}. Sin embargo, es posible que las reacciones visuales estén sub-estimadas en este grupo de pacientes ya que puede ser que los niños no informen con precisión las alteraciones visuales con comportamiento atípico⁹. Es importante destacar que el bajo número de reacciones adversas pueda estar asociada al bajo número de pacientes evaluados en el estudio. Por otra parte, la monitorización constante de CP, ajuste de dosis oportuno y evaluación de reacciones adversas por el equipo clínico podría explicar nuestros resultados.

El presente estudio sugiere que dosificaciones TID están asociadas a una mayor probabilidad de obtener una adecuada exposición a voriconazol en pacientes < 12 años, y con bajo perfil de reacciones adversas, pero como se observó en los estudios de Gastine y cols., estas mejoras son graduales y no resuelven el problema de la alta variabilidad FC interindividual, por lo que el TDM de voriconazol, sigue siendo un pilar fundamental en el manejo del tratamiento de AI¹⁷. Sin embargo, una limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, siendo

que la asignación a cada grupo no se realizó de manera aleatoria. Por otra parte, no se consideran medicamentos concomitantes como inhibidores o inductores enzimáticos

o estudio de polimorfismos que pudiesen alterar los CPs en estos pacientes como fue demostrado en el estudio de Espinoza N y cols.⁶

Referencias bibliográficas

- 1.- Job K M, Olson J, Stockmann C, Constance J E, Enioutina E Y, Rower J E, et al. Pharmacodynamic studies of voriconazole: informing the clinical management of invasive fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14(8): 731-46. doi: 10.1080/14787210.2016.1207526.
- 2.- Walsh T J, Karlsson M O, Driscoll T, Arguedas A G, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(6): 2166-72. doi: 10.1128/AAC.48.6.2166-2172.2004.
- 3.- Stockmann C, Constance J E, Roberts J K, Olson J, Doby E H, Ampofo K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(5): 429-54. doi: 10.1007/s40262-014-0139-0
- 4.- Hsu A J, Dabb A, Arav-Boger R. Autoinduction of voriconazole metabolism in a child with invasive pulmonary aspergillosis. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(4): e20-6. doi: 10.1002/phar.1566.
- 5.- Tucker L, Higgins T, Egelund E F, Zou B, Vijayan V, Peloquin C A. Voriconazole monitoring in children with invasive fungal infections. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015; 20(1): 17-23. doi: 10.5863/1551-6776-20.1.17.
- 6.- Espinoza N, Galdames J, Navea D, Farfán M J, Salas C. Frequency of the CYP2C19*17 polymorphism in a Chilean population and its effect on voriconazole plasma concentration in immunocompromised children. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1-6. doi: 10.1038/s41598-019-45345-2.
- 7.- Martin J M, Macías-Parra M, Mudry P, Conte U, Yan J L, Liu P, et al. Safety, efficacy, and exposure-response of voriconazole in pediatric patients with invasive aspergillosis, invasive candidiasis or esophageal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(1): e1-13. doi: 10.1097/INF.0000000000001339.
- 8.- Yi W M, Schoeppler K E, Jaeger J, Mueller S W, MacLaren R, Fish D N, et al. Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: A retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017; 16(1): 1-14. doi: 10.1186/s12941-017-0235-8.
- 9.- Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan 1;50(1):27-36. doi: 10.1086/648679.
- 10.- Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, Kawasaki K, Sato Y, Goto T, et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta [Internet].* 2013; 424: 119-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.05.025>.
- 11.- Patterson T F, Thompson G R, Denning D W, Fishman J A, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): e1-60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
- 12.- Kang H M, Lee H J, Cho E Y, Yu K S, Lee H, Lee J W, et al. The clinical significance of voriconazole therapeutic drug monitoring in children with invasive fungal infections. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 32(8): 557-67. doi: 10.3109/08880018.2015.1088905.
- 13.- Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(1): 27-36. doi: 10.1086/648679.
- 14.- Silva Marambio F, Navea D, Salas 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(2): 127-34. <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v33n2/art01.pdf>.
- 15.- Valle-T-Figueras J M, Renedo Miró B, Benítez Carabante M I, Díaz-De-Heredia C, Vima Bofarull J, Mendoza-Palomar N, et al. Voriconazole use in children: therapeutic drug monitoring and control of inflammation as key points for optimal treatment. *J Fungi.* 2021; 7(6): 1-17. <https://doi.org/10.3390/jof7060456>
- 16.- Zembles T N, Thompson N E, Havens P L, Kaufman B A, Huppler A R. An optimized voriconazole dosing strategy to achieve therapeutic serum concentrations in children younger than 2 years old. *Pharmacotherapy.* 2016; 36(10): 1102-8. doi: 10.1002/phar.1829.
- 17.- Gastine S, Lehrnbecher T, Müller C, Farowski F, Bader P, Ullmann-Moskovits J, et al. Pharmacokinetic modeling of voriconazole to develop an alternative dosing regimen in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(1): 1-40. doi: 10.1128/AAC.01194-17.
- 18.- Wang J, Xu H, Li R, Wu S, Zou J, Wang Y. Model-oriented dose optimization of voriconazole in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(9): e0049321. doi: 10.1128/AAC.00493-21.
- 19.- Karlsson M O, Lutsar I, Milligan P A. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(3): 935-44. doi: 10.1128/AAC.00751-08
- 20.- Walsh T J, Driscoll T, Milligan P A, Wood N D, Schlamm H, Groll A H, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(10): 4116-23. doi: 10.1128/AAC.00896-10.
- 21.- Friberg L E, Ravva P, Karlsson M O, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(6): 3032-42. doi: 10.1128/AAC.05761-11.
- 22.- Lempers V J, Meuwese E, Mavinkurve-Groothuis A M, Henriët S, Van Der Sluis I M, Hanff L M, et al. Impact of dose adaptations following voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric patients. *Med Mycol.* 2019; 57(8): 937-43. doi: 10.1093/mmy/myz006.
- 23.- Driscoll T A, Frangoul H, Nemecek E R, Murphey D K, Yu L C, Blumer J, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(12): 5780-9. doi: 10.1128/AAC.05010-11.
- 24.- Neely M, Margol A, Fu X, Van Guilder M, Bayard D, Schumitzky A, et al. Achieving target voriconazole concentrations more accurately in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(6): 3090-7. doi: 10.1128/AAC.00032-15.
- 25.- Xu G, Zhu L, Ge T, Liao S, Li N, Qi F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of voriconazole against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. in children, adolescents and adults by Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 47(6): 439-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.016>.
- 26.- Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, Matsumoto K, Takahashi Y, Fujii S, et al. Optimal trough concentration of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother [Internet].* 2021; 27(2): 151-60. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.014.
- 27.- Demir S Ö, Atici S, Akkoç G, Yakut N, İkizoğlu N B, Eralp E E, et al. Neurologic adverse events associated with voriconazole therapy: report of two pediatric cases. *Case Rep Infect Dis.* 2016; 2016: Article ID 3989070. <https://doi.org/10.1155/2016/3989070>.