

Monitorización terapéutica de voriconazol

CONCEPCIÓN FIGUERAS, MIGUEL LANASPA Y PERE SOLER-PALACÍN

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.
cfiguera@vhebron.net; mlanaspa@vhebron.net; psoler@vhebron.net

Puntos clave

- A pesar de los recientes avances en terapia antifúngica, la morbimortalidad de la infección fúngica sigue siendo inaceptablemente elevada.
- Algunos antifúngicos clave, entre ellos voriconazol, presentan una importante variabilidad en sus concentraciones plasmáticas, motivada por diversos factores.
- La exposición inadecuada a los antifúngicos puede constituir una causa importante de fracaso terapéutico.
- El metabolismo de voriconazol presenta una cinética distinta en el paciente pediátrico, lo cual determina la necesidad de dosis más elevadas que el paciente adulto.
- La monitorización de las concentraciones plasmáticas de voriconazol constituye una herramienta básica para conseguir un tratamiento eficaz, sin riesgo de toxicidad.



Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. El número de pacientes expuestos al riesgo de IFI ha aumentado en las últimas 2 décadas con relación al uso de quimioterapia más intensiva en pacientes oncohematológicos, al uso de fármacos inmunosupresores en pacientes receptores de trasplante y a técnicas más invasivas, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. A pesar de los recientes avances en el desarrollo de nuevos antifúngicos, de las nuevas estrategias terapéuticas y de nuevas metodologías diagnósticas, la morbilidad y la mortalidad debidas a la IFI siguen siendo inaceptablemente elevadas.

Existen numerosos factores que influyen en la evolución de la infección fúngica: la situación clínica e inmunológica del paciente, la sensibilidad del hongo al antifúngico, la localización de la infección, la precocidad diagnóstico-terapéutica, la posibilidad de eliminación del foco de la infección y, por supuesto, la administración de la dosis adecuada del fármaco adecuado. Evidentemente el clínico no puede modificar o intervenir en todos estos factores, pero sí puede elegir el fármaco en su dosificación óptima.

Muchos fármacos antifúngicos presentan una importante variabilidad en sus concentraciones plasmáticas por su variable absorción, su metabolismo o sus interacciones farmacológicas, por lo que parece obvia la necesidad de su monitorización para un ajuste óptimo de la dosificación, en aquellos casos en que exista relación entre concentración plasmática y eficacia terapéutica.

Voriconazol, un derivado triazólico fluorado del fluconazol, constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la aspergilosis y otras IFI emergentes como la fusariosis y también es una posible opción terapéutica en determinadas candidiasis. Sin embargo, estudios farmacocinéticos del fármaco han demostrado una notable variabilidad¹ en sus concentraciones, ligada a la edad, al polimorfismo genético del citocromo *CYP2C19*, a la disfunción hepática y a interacciones con otros fármacos, al igual que ocurre con otros triazoles. Esto ha motivado el desarrollo de diversos estudios para valorar tanto la variabilidad de las concentraciones plasmáticas del fármaco como la relevancia clínica de esta variabilidad. Ello adquiere mayor importancia en el paciente pediátrico en el que el fármaco, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, presenta una cinética lineal, presentando una mayor capacidad para la eliminación del fármaco por kilogramo de peso que el adulto, en el que el metabolismo puede saturarse². De ahí que el paciente pediátrico requiera una dosis mayor, dosis que aún no se encuentra bien definida, por lo que resulta de especial interés la monitorización de las concentraciones en plasma.

Con el objetivo de valorar la necesidad de monitorizar sistemáticamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol en el paciente pediátrico, hemos revisado la literatura más reciente al respecto y hemos elegido 3 estudios: el primero realizado en adultos, en el que también se valora la relevancia clínica de la variabilidad, y seguidamente 2 estudios realizados en pacientes pediátricos en los que se pone de manifiesto la gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas y la necesidad del ajuste de dosis en el paciente pediátrico. Pasamos a comentarlos seguidamente.

Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis. 2008;46:201-11.

Estudio realizado en *Centre Hospitalier Universitaire Vaudois* de Lausanne a partir de: a) seguimiento prospectivo de 52 pacientes tratados con voriconazol a las dosis recomendadas, a los que se sometió a monitorización terapéutica (MT) de sus concentraciones plasmáticas, y b) estudio retrospectivo de 44 pacientes en los que no se realizó MT. Todos los tratamientos se realizaron por IFI. La determinación de concentraciones plasmáticas de voriconazol se realizó por cromatografía, fijándose el rango terapéutico entre 1 y 5,5 mg/l, según los datos de la literatura sobre eficacia y toxicidad³. Se valoró la respuesta (clínica, analítica y radiológica) como parcial, completa o ausente. La modificación del tratamiento consistió en incrementar un 50% la dosis diaria en caso de concentraciones plasmáticas < 1 mg/l sin respuesta clínica, y en suspender el tratamiento si las concentraciones eran > 5,5 mg/l, con o sin efectos adversos. En total se analizaron un total de 181 determinaciones de concentraciones en plasma, con una media por paciente de 4,5, rango 1-9, a lo largo de 2.388 días de tratamiento. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas fue notable: 25% ≤ 1 mg/l y 31% > 5,5 mg/l. La falta de respuesta clínica fue mayor en pacientes con concentraciones ≤ 1 mg/l (6 de 13) (46%), 5 de ellos con aspergilosis, que en pacientes con concentraciones > 1 mg/l (15 de 39) (12%), p = 0,02. Los 6 pacientes con concentraciones plasmáticas en rango subterapéutico y sin respuesta clínica alcanzaron el rango terapéutico tras incrementar la dosis, con completa resolución de la sintomatología en los 6 casos. En cuanto a los 16 pacientes con concentraciones plasmáticas > 5,5 mg/l, 5 (31%) presentaron encefalopatía, mientras que ninguno de los pacientes con concentraciones < 5,5 mg/l presentó neurotoxicidad: p = 0,002. La comedición con omeprazol pudo haber incrementado las concentraciones en plasma en 4 pacientes. En todos los casos, la suspensión del tratamiento determinó la recuperación completa. En cuanto a los 39 pacientes sin MT de voriconazol, 9 no respondieron al tratamiento, incrementándose la dosis de voriconazol en 3 (2 respondieron) y cambiándose a una terapia de rescate en 2 (uno falleció). En 4 pacientes no se modificó el tratamiento, y todos fallecieron de IFI resistente. Siete pacientes (18%) presentaron graves efectos adversos (2 neurológicos/5 hepáticos), relacionados probablemente con el tratamiento. Los trastornos neurológicos remitieron al suspender la medicación.

Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, Denning DW. Voriconazole plasma monitoring. Arch Dis Child. 2008;93:578-81.

Estudio de la Universidad de Manchester, que recoge el tratamiento con voriconazol y su monitorización en 5 pacientes pediátricos de diferentes centros, 3 de ellos afectados de enfer-

medad hematológica maligna y 2 grandes quemados. La edad media era de 6,2 años (rango 2-10 años). Todos recibieron voriconazol inicialmente con una dosis de carga (rango 5,2-6 mg/kg), en 2 dosis intravenosas y 3,4-6 mg/kg dos veces al día después.

El primer paciente, tratado por aspergilosis invasiva con afectación del sistema nervioso central (SNC), no presentó concentraciones plasmáticas adecuadas de voriconazol con dosis de hasta 24 mg/kg/día en 3 dosis. Se consideró fracaso terapéutico, y se cambió el tratamiento. El segundo paciente afectado también de aspergilosis con afectación del SNC recibió dosis de 7 mg/kg/día en 2 dosis, con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas hasta el día 40 de tratamiento en que, con idéntica dosis, alcanzó concentraciones de 5 µg/ml. Murió en 6 meses sin remisión de la IFI. El tercer paciente, gran quemado, recibió dosis de hasta 15 mg/kg/día en 3 dosis, sin alcanzar concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico. También falleció. El cuarto paciente recibió una dosis, no modificada a lo largo del tratamiento, de 14 mg/kg/día en 2 dosis, habiendo recibido fenobarbital en la semana previa. Presentó concentraciones en plasma de hasta 10 µg/ml, que se acompañaron de grave encefalopatía. También falleció. El quinto paciente recibió dosis de hasta 10 mg/kg/día en 2 dosis, con concentraciones plasmáticas indetectables durante 60 días y luego superiores a 5 µg/ml sin modificación de la dosis. Los autores concluyen que la dosis administrada no se correlacionó con la exposición deseada según las concentraciones plasmáticas detectadas, recomendando la determinación de concentraciones en plasma de voriconazol para optimizar su dosificación.

Lanaspá M, Pou L, Diaz de Heredia C, Bastida P, Olivé T, Figueras C, et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive fungal infection with voriconazole in children. Poster H-1559. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, octubre 2009.

Estudio prospectivo realizado por la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron en 13 pacientes pediátricos de una edad comprendida entre 4 y 16 años (mediana 14 años), tratados con voriconazol por IFI (7 probadas, 1 probable y 5 posibles). La dosis inicial de voriconazol fue en todos los casos la recomendada en la ficha técnica actual. Se realizaron un total de 100 determinaciones de concentraciones plasmáticas (media por paciente de 7,7; rango; 1-33), siendo el 54% infraterapéuticas (< 1 mg/l), correspondientes a 12 pacientes, y el 4% potencialmente tóxicas (> 5,5 mg/l), que correspondían a 4 pacientes, de los cuales 2 presentaron afectación neurológica leve (alucinaciones visuales e irritabilidad). La dosis media en las 54 determinaciones infraterapéuticas fue de 22 mg/kg/día en 2 dosis (rango: 3,4-52), en las 42 determinaciones en el rango terapéutico de 27,2 mg/kg/día en 2 dosis (rango: 3,4-52), y en las determina-

ciones de valores potencialmente tóxicos, de 27,8 mg/kg/día en 2 dosis (rango: 20-52). Estratificando los grupos según la vía de administración, la dosis media y la variabilidad fueron mayores en la administración oral, aunque no se consiguió una significación estadística. Al estratificar los grupos por edades, la dosis necesaria para alcanzar concentraciones en el rango terapéutico fue superior en el grupo de pacientes de 2 a 12 años que en los mayores de 12 años, en la administración oral ($p < 0,01$) pero no en la administración intravenosa. El 84% de los pacientes precisaron ajustar dosis en algún momento del tratamiento. Los autores concluyen que la relación dosis/concentraciones plasmáticas de voriconazol varía ampliamente y que es necesario determinar las concentraciones plasmáticas de voriconazol en la población pediátrica.

Discusión

Voriconazol posee una farmacocinética variable ligada a la edad, al polimorfismo genético del citocromo *CYP2C19*, a la disfunción hepática y a interacciones con otros fármacos. En el paciente adulto tiene una farmacocinética no lineal, por saturación de su metabolismo, resultando en un incremento del área bajo la curva. Sin embargo, el niño presenta una capacidad más elevada para la eliminación de voriconazol por kilogramo de peso, y requiere dosis más elevadas para alcanzar las mismas concentraciones plasmáticas terapéuticas. Tras su comercialización, Pfizer Inc modificó las recomendaciones en cuanto a dosificación en el paciente de 2 a 12 años fijándose en 7 mg/kg/12 h para la vía intravenosa y 200 mg/12 h en su administración oral, sin dosis de carga.

Sin embargo, aun siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica, existe una importante variabilidad en las concentraciones plasmáticas de voriconazol, variabilidad conocida ya en otros azoles⁴, y que parece tener consecuencias en su eficacia y toxicidad.

El estudio de Pascual en 52 pacientes en los que se realizó MT aporta datos de toxicidad neurológica grave, claramente relacionada con concentraciones plasmáticas de voriconazol > 5,5 mg/l en 5 pacientes y ningún efecto adverso grave en los pacientes con concentraciones plasmáticas por debajo de este rango. La evolución fue satisfactoria en todos los casos al suspender el tratamiento. Pasqualotto también describe un caso de grave encefalopatía en un paciente con concentraciones plasmáticas en el rango de toxicidad y Lanaspá 2 cuadros de afectación neurológica relacionados también con concentraciones plasmáticas de rango > 5,5 mg/l. Así pues los 3 estudios nos presentan una clara relación entre concentraciones plasmáticas > 5,5 y la presencia de alteraciones neurológicas. En cuanto a la eficacia, los estudios de Pasqualotto y Lanaspá no entran en su valoración y en el estudio de Pascual parece concluyente la relación existente entre eficacia y concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico, aunque no se valoran otros factores de riesgo de mala evolución. Quizás la conclusión más relevante y común a los 3 estudios es la importante variabilidad de las concentraciones plasmáticas alcanzadas con pautas terapéuticas muy similares. Desde el punto de vista pediátrico cabe destacar en el trabajo de

Lanaspá el resultado de la MT que determinó en algunos casos la utilización de dosis muy elevadas de voriconazol para conseguir concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico.

Creo que podemos concluir que los estudios que hemos presentado constituyen una evidente demostración de: *a)* la gran variabilidad interindividual e intraindividual de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, partiendo de las dosis recomendadas y evaluadas tras un mínimo de 5 días de tratamiento; *b)* la necesidad de dosis aún mayores en el paciente pediátrico, y *c)* la neurotoxicidad ligada a concentraciones plasmáticas > 5,5 mg/l. Creemos que son datos importantes que abren las puertas a nuevas consideraciones terapéuticas y nuevos estudios.

Bibliografía



1. Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:137-43.
2. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, 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;48:2166-72.
3. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djeddar S, Hansel S, Blayac JP, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother.* 2007;41:755-63.
4. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:17-25.