

Monitorización terapéutica de azoles: experiencias con el voriconazol y posaconazol

Mónica Sánchez Celma
Farmacéutica especialista
Hospital Sant Joan de Déu

Voriconazol

► Farmacocinética “compleja” en Pediatría

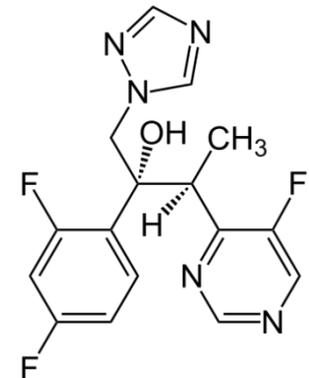
- Biodisponibilidad oral variable y reducida (45-65%) respecto a adultos (96%)
- ↑Aclaramiento hepático → maduración CYP2C19/CYP3A4 + ↑ masa hepática/corporal
- Saturación metabolismo → cinética no lineal a dosis pediátricas

► ¿Extracción de niveles?

- Día 3 (dosis de carga) o 5 de tratamiento
- Difícil predecir estado estacionario → Confirmar con 2º nivel

► ¿Objetivo?

- C_{min} deseable 1-6 mg/L (óptima 2-5 mg/L)
- **Evitar** niveles > 5,5 mg/L → ↑ incidencia de toxicidad
- Ajuste de dosis: Sin guías/algoritmos validados. Recomendaciones.



Clin Pharmacokinet 2016 Sep;55(9):1031-43.
Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019 Nov;15(11):881-895.

Caso clínico

- ▶ Paciente de 3 años (13 kg) afecto de LMA. Lesión en la pierna izquierda

[Voriconazol]	Posible actuación
< 0,5 mg/L	Aumentar dosis un 50% (precaución con dosis > 12 mg/kg/dosis)
0,5-1,49 mg/L	Aumentar dosis un 25%
1,5-5,5 mg/L	Mantener pauta
> 5,5 mg/L sin signos toxicidad	Reducir dosis un 25-50%
> 10 o > 5,5 mcg/mL con signos toxicidad	Saltar una toma y reducir dosis un 50%



- ▶ ¿Administración en condiciones adecuadas? Sí
- ▶ ¿Interacciones? No
- ▶ 15º día: 0,49 mg/L. ↑ 50% (12 mg/kg/dosis c/12h)
- ▶ 22º día: 3,43 mg/L, se mantiene pauta y STOP anfotericina B liposomal
- ▶ 28º día: fin tratamiento
- ▶ Se mantiene voriconazol a la misma dosis (profilaxis secundaria) → niveles adecuados

Posaconazol

- ▶ ¿A partir de qué edad? Ficha Técnica (>18 años) vs experiencia (>6 meses)
- ▶ ¿Suspensión oral vs comprimidos? **¡NO intercambiables!**

Absorción saturable y dependiente de pH gástrico, dieta, enfermedad GI, administración SNG...

- ▶ Suspensión oral: absorción errática, 50-60% niveles terapéuticos sin ajuste
 - ▶ Comprimidos gastrorresistentes: menor variabilidad, ≈90% niveles terapéuticos sin ajuste
- ▶ ¿Dosis inicial?

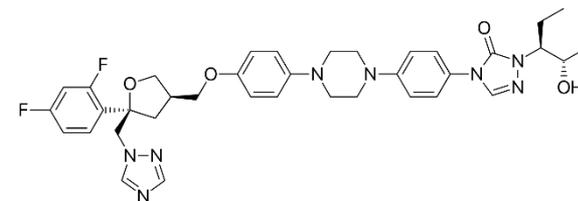
- ▶ Suspensión: 4-6 mg/kg/dosis (máximo 200 mg) c/8h en profilaxis. Tratamiento: c/6h.
- ▶ Comprimidos: 6 (4-7) mg/kg/24h (máximo 300 mg), ajustar a la alza a comprimido (100 mg)
¡Dosis de carga!

- ▶ ¿Extracción niveles?

- ▶ 7 días inicio/cambio (semivida ≈30h adultos → niños?)

- ▶ ¿Objetivo?

- ▶ Profilaxis: $C_{\min} > 0,7$ mg/L. Tratamiento: $C_{\min} > 1$ mg/L
- ▶ C_{\min} máxima: 3,75 mg/L. No correlación con toxicidad
- ▶ Ajuste de dosis: Sin guías/algoritmos validados. 10-30%



J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143:1281-1292
J Antimicrob Chemother 2020; 75: 726-729

Caso clínico



- ▶ Paciente de 4 años (14 kg) afecto de LLA-B.
 - ▶ Profilaxis IFI primaria con posaconazol suspensión oral 4 mg/kg/8h
 - ▶ Visita de inicio: interacciones (omeprazol) y recomendaciones dietéticas: comidas grasas y bebidas ácidas
 - ▶ Día 15: 0,58 mg/L. Se aumenta dosis un 13%
 - ▶ Día 21: 0,76 mg/L. Se mantiene dosis, ALT en ascenso (211 UI/L), AST y bilirrubina en rango
 - ▶ Día 35: 1,28 mg/L. Se mantiene dosis, ALT en descenso (112UI/L), AST y bilirrubina en rango

Conclusiones

- ▶ El paciente pediátrico tiene características farmacocinéticas propias que lo diferencian del adulto (niño \neq adulto pequeño)
- ▶ Voriconazol y posaconazol exhiben gran variabilidad inter e intraindividual, que se acentúan en la población pediátrica al ser ésta un colectivo heterogéneo
- ▶ Es difícil establecer guías de actuación claras y validadas en Pediatría para el ajuste de dosis de voriconazol y posaconazol, por lo que sigue siendo “un arte” para el que debemos valernos de conocimientos clínicos y farmacocinéticos

¡Gracias por la atención!



<http://www.ipec.org/areas-de-atencion-medica/clinica-de-oncologia/>