

### MONITOREO TERAPEUTICO DE VORICONAZOL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON CANCER

Claudio González, Pharmacist<sup>1</sup>; María José Rojas, MD<sup>2</sup>; Leslie Escobar<sup>2</sup>; Pharmacist<sup>2</sup>; Ariel Parra, Pharmacist<sup>3</sup>; Marcela Zubieta, MD<sup>1,4</sup>; Carmen Salgado, MD<sup>1,2</sup>; Mirta Acuña, MD<sup>2,3</sup>; Dona Benadof, MF<sup>3</sup>; Rodolfo Villena, MD<sup>1,2</sup>

1.- Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Chile; 2.- Universidad de Chile, Facultad de Medicina; 3.- Hospital de niños Dr. Roberto del Río, Santiago, Chile; 4.- Fundación Nuestros hijos.

**Introducción:** Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) pueden complicar la enfermedad oncológica en niños. Voriconazol es un antifúngico usado en estas infecciones. Sin embargo, se ha descrito una alta variabilidad inter-individual en su farmacocinética, principalmente en su metabolismo hepático e interacciones con otros fármacos. En pediatría su dosificación aún no ha sido bien definida y existe escasa información de su comportamiento farmacocinético para optimizar su utilización, haciendo necesario realizar monitorización terapéutica de niveles plasmáticos para ajustar la dosis. No obstante, la información farmacocinética pediátrica es aún insuficiente.

**Objetivos:** Describir la monitorización farmacocinética de voriconazol en pacientes pediátricos oncológicos con IFI.

**Metodología:** Estudio prospectivo, bicéntrico, en niños con cáncer hospitalizados con diagnóstico de IFI que utilizaron terapia con voriconazol. De acuerdo a protocolo ad hoc se tomaron niveles sanguíneos de voriconazol al quinto día del inicio de tratamiento, cambio de dosis o de vía de administración, los que fueron determinados mediante cromatografía líquida de alta eficacia. Se consideró un nivel plasmático adecuado si la concentración valle se encontraba entre 1 – 5,5 ug/ml. Los ajustes de dosis fueron realizados por químico farmacéutico clínico y equipo médico tratante. El estudio fue autorizado por el comité de ética en cada hospital.

**Resultados:** Se evaluaron los niveles plasmáticos de voriconazol en 18 pacientes (13 hombres), mediana de edad 8,5 (rango 1 – 13 años), 14 pacientes con enfermedad maligna hematológica y 4 con tumores sólidos. La dosis promedio administrada fue 14,5 mg/kg/día  $\pm$  3,11. Sin embargo, independiente de la vía de administración, sólo un tercio de los pacientes alcanzó nivel plasmático de voriconazol adecuado en la primera medición (endovenoso 3/10 pacientes; oral 3/8 pacientes) indicando que más de la mitad de los niños obtuvieron niveles iniciales inadecuados (66%). Según esto, en 11 pacientes (61%) se requirió aumentar la dosis (9 en el grupo que no alcanzó nivel y 2 por condición clínica). De ellos, en 5 casos la dosis necesaria para alcanzar nivel terapéutico en un segundo control fue en promedio 20,9 mg/kg/día  $\pm$  7,03, lo que significó un incremento del 44% de la dosis inicial.

**Conclusión:** Para alcanzar niveles plasmáticos adecuados de voriconazol en niños oncológicos con IFI se requiere utilizar dosis más altas a las normalmente empleadas e incorporar en el tratamiento el monitoreo terapéutico para ajustar la dosificación que permita una correcta exposición al antifúngico.