

Uso de voriconazol en el período neonatal. Reporte de dos casos

Luis Fernando Carvajal Kalil¹, Horacio Gómez Gómez¹, Carlos Guillermo Garcés Samudio², Miguel Antonio Ruz Montes³

RESUMEN

Las infecciones micóticas son cada vez más frecuentes en las unidades de cuidado intensivo y aumentan la tasas de morbilidad y mortalidad. En años recientes se han desarrollado nuevos antimicóticos, entre ellos el voriconazol que es, en el momento actual, el tratamiento de elección para los casos de aspergilosis en pacientes adultos y niños mayores de dos años y se considera una opción terapéutica en otras infecciones micóticas. A pesar de esto, la experiencia de su uso en neonatos es escasa y aún se desconocen el perfil de seguridad y las variaciones en cuanto a farmacodinámica y farmacocinética en este grupo etario. Se presentan los casos de dos neonatos de sexo masculino con infecciones micóticas (*Aspergillus* y *Rhodotorula*) que fueron tratados con voriconazol con buena tolerancia y respuesta clínica adecuada.

PALABRAS CLAVE

Azoles; Micosis; Recién nacido; Voriconazol

SUMMARY

Voriconazole use during the neonatal period. Report of two cases

Serious mycotic infections are now more frequent in the intensive care units and they increase morbidity and mortality rates. New antifungal agents have been developed in recent years, including voriconazole. This is the drug of choice for treatment of patients, either adults or children older than two years, with aspergillosis, and is also a therapeutic option in other mycotic infections. However, experience in newborns is limited: safety profile, pharmacokinetics and pharmacodynamics are largely unknown in this age group. We report the cases of two male neonates with mycotic infections (*Aspergillus* and *Rhodotorula*) that

¹ Pediatra, Servicio de Cardiología Pediátrica y Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Clínica Cardiovascular, Medellín, Colombia.

² Pediatra e Infectólogo, Servicio de Cardiología Pediátrica y Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Clínica Cardiovascular, Medellín, Colombia.

³ Cardiólogo y Pediatra, Servicio de Cardiología Pediátrica y Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Clínica Cardiovascular, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Luis Fernando Carvajal Kalil; lfkalil@gmail.com

Recibido: septiembre 28 de 2010

Aceptado: noviembre 4 de 2011

were treated with voriconazole; both tolerance and clinical response were good.

KEY WORDS

Azoles; Mycoses; Newborn; Voriconazol

INTRODUCCIÓN

Las infecciones micóticas son un problema cada vez más frecuente en las unidades de cuidado intensivo de todas las edades y se asocian con un aumento en la morbilidad y la mortalidad. En años recientes se han desarrollado nuevos antimicóticos de más amplio espectro y con mejor perfil de seguridad (1-5); la mayoría de estos nuevos medicamentos se han probado en adultos, con algunos estudios en población pediátrica y muy escasos informes de uso en neonatos (6-9). Por esta razón, aún no se ha aprobado el uso en el período neonatal de la mayoría de estos nuevos antimicóticos, pues se desconocen en algunos casos las variaciones que se puedan presentar en cuanto a la farmacocinética y la farmacodinamia en este período de la vida y aún no se tiene claridad total acerca de las dosis y de los posibles efectos adversos. En el caso específico del voriconazol, se trata de un triazol de segunda generación que presenta un grupo alfa-metilo y otro 4-fluorpirimidina, que le confieren un amplio espectro de actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. También posee actividad frente a patógenos como *Scedosporium* y *Fusarium* que tienen sensibilidad limitada a otros fármacos antifúngicos (10-14).

El voriconazol actúa por inhibición de la 14- α -esteroildesmetilasa fúngica dependiente del citocromo P450, una enzima esencial en la biosíntesis del ergosterol; esto ocasiona acúmulo de 14- α -esteroles metilados, capaces de inhibir el crecimiento de los hongos por alteración de la estructura de la membrana (11).

Se ha demostrado que, a diferencia de los adultos, en los niños la farmacocinética del voriconazol es lineal, por lo que requieren dosis mayores para lograr eficacia clínica (15). Se puede utilizar tanto por vía oral como intravenosa, tiene excelente biodisponibilidad

(alrededor del 96%) tras su administración oral y alcanza la concentración plasmática máxima en una a dos horas, con un amplio volumen de distribución. Estas características le confieren ventajas sobre otros antimicóticos (1,2,11).

Entre los efectos adversos más comúnmente mencionados del voriconazol se encuentran alteraciones visuales y hepáticas (en relación con su metabolismo) y reacciones dermatológicas; también se han informado, con menor frecuencia, reacciones adversas gastrointestinales, hematológicas y neurológicas, entre otras (11, 15,16).

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES

Paciente n.º 1

Paciente de siete días de vida admitido a la institución con diagnóstico de atresia pulmonar y comunicación interventricular (CIV); a los 17 días de vida se le hicieron reparación del defecto interventricular con parche, cierre del ductus, creación de un conducto entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar con un tubo de politetrafluoretileno (PTFE) y reconstrucción de la arteria pulmonar izquierda con parche de pericardio bovino. Como complicaciones en el posoperatorio inmediato presentó bajo gasto cardíaco posquirúrgico, taquicardia supraventricular y bloqueo atrioventricular completo con colapso hemodinámico, por lo que requirió maniobras de reanimación y marcapasos externo. Tuvo requerimientos altos de inotrópicos y vasopresores y necesitó reapertura esternal buscando mejorar la función ventricular.

Al quinto día posoperatorio se hizo ecocardiografía que demostró estenosis de ambas ramas pulmonares con disfunción derecha importante por lo que se decidió llevarlo a cateterismo intervencionista; se hizo angioplastia de las ramas pulmonares e inserción de un *stent* en la rama pulmonar izquierda. Tuvo buena respuesta al procedimiento y al sexto día posoperatorio se decidió el cierre esternal previa toma de cultivos del mediastino y la herida quirúrgica. El cultivo del mediastino fue informado como positivo para *Aspergillus flavus* a las 48 horas de haber sido tomado, por lo que se decidió iniciar voriconazol a la dosis de 6 mg/kg IV cada 12 horas, teniendo en cuenta

los patrones de resistencia más frecuentes de este hongo, pues en la institución no se hacen de rutina pruebas de sensibilidad para este tipo de gérmenes.

A los cinco días de iniciado el tratamiento antimicótico se hizo cultivo de control de secreción de la herida quirúrgica, que fue negativo; se decidió hacer tratamiento por cuatro semanas con voriconazol intravenoso (IV) seguido de dos semanas

por vía oral. Sin embargo, por la no disponibilidad de la presentación oral hubo que hacer todo el tratamiento por vía IV. Durante su estancia presentó hipogammaglobulinemia transitoria, para la cual recibió tratamiento con gammaglobulina; el control posterior fue normal. Completó las seis semanas de tratamiento sin sufrir efectos colaterales por el uso de voriconazol. Se lo dio de alta con seguimiento por cardiología y oftalmología.

Tabla n.º1. Resultados de los exámenes de laboratorio durante el tratamiento con voriconazol (paciente n.º 1)

Tiempo de uso de voriconazol	Bun/Creatinina	AST/ALT	Hb/Hto	Leucocitos/PMN	Plaquetas
Antes de iniciar el tratamiento	15/0,4	37/44	9,0/26,4	10.910/4.473	424.000
Dos semanas	11/0,4	38/46	9,4/26,8	10.070/2.618	510.000
Seis semanas	17/0,3	36/45	9,3/26,7	10.930/3.935	312.000

BUN: nitrógeno ureico en sangre (mg/dL); AST: aspartato-aminotransferasa (valor normal: 15-40 UI/L); ALT: alanino-aminotransferasa (valor normal: 10-35 UI/L); Leuc: leucocitos / μ L; PMN: polimorfonucleares/ μ L; Hb: hemoglobina (g/dL); Hto: hematocrito (%); Creat: creatinina (mg/dL).

Paciente n.º 2

Paciente con diagnóstico de coartación de la aorta, hipoplasia de la aorta transversa y del istmo aórtico, hipoplasia del anillo aórtico, comunicación interventricular (CIV) trabecular restrictiva, conducto arterioso permeable y conexión anómala parcial de las venas pulmonares. A los seis días de vida fue intervenido quirúrgicamente; se le hizo reparación de la coartación de aorta, reconstrucción del cayado aórtico, reparación del drenaje venoso pulmonar anómalo parcial y cierre del ductus. Como complicación en el posoperatorio tuvo disfunción ventricular grave por lo que se dejó el esternón abierto. Al tercer día posoperatorio se hizo cierre esternal, previa toma de muestra del mediastino para cultivo, en el que se halló *Rhodotorula* spp. No se hicieron pruebas de sensibilidad para este germen. El tratamiento se orientó teniendo en cuenta el patrón de resistencia descrito en los informes de casos existentes en la literatura, en los que informan sensibilidad intermedia a fluconazol. Debido a las dificultades que se tienen en Colombia para conseguir las formas liposomales de anfotericina B, se decidió iniciar tratamiento con voriconazol. Se completaron 28 días de tratamiento

antimicótico intravenoso al que hubo buena respuesta. El seguimiento incluyó la evaluación oftalmológica.

En los dos casos expuestos se les explicaron a los familiares de los pacientes las razones por las que se iba a utilizar voriconazol y se les informaron claramente los riesgos y beneficios; ambas familias autorizaron la aplicación del medicamento.

DISCUSIÓN

Con la introducción de nuevos agentes antimicóticos se ha logrado reducir la mortalidad en casos de infecciones graves por hongos. El voriconazol ha mostrado un amplio espectro de actividad antifúngica contra hongos levaduriformes, algunos filamentosos (entre esos *Aspergillus*) y dimórficos. En la práctica clínica el uso principal que se le ha dado es el tratamiento de infecciones por *Aspergillus* (en el que ha reemplazado a la anfotericina B como medicamento de primera elección) y por cepas de *Candida* resistentes a fluconazol (como *Candida krusei* y *C. glabrata*) (10,12,13,16-21). La experiencia en adultos ha sido favorable: buen perfil de eficacia y seguridad.

Tabla n.º 2. Resultados de exámenes de laboratorio durante el tratamiento con voriconazol (paciente n.º 2)

Tiempo de uso de voriconazol	Bun/Creat	AST/ALT	Hb/Hto	Leuc/PMN	Plaquetas/ μ L
Antes de iniciar el tratamiento	19/0,6	160/64	11,6/35,2	7.900/5.688	195.000
Cuatro semanas de tratamiento	19/0,4	117/92	9,6/29,8	9.140/4.022	569.000
Dos semanas de finalizado el tratamiento	12/0,3	68/46	12/36,2	15.760/8.510	304.000

BUN: nitrógeno ureico en sangre (mg/dL); AST: aspartato-aminotransferasa (valor normal: 15-40 UI/L); ALT: alanino-aminotransferasa (valor normal: 10-35 UI/L); Leuc: leucocitos / μ L; PMN: polimorfonucleares/ μ L; Hb: hemoglobina (g/dL); Hto: hematocrito (%); Creat: creatinina (mg/dL).

Los estudios informados en pacientes pediátricos con infecciones micóticas invasivas han mostrado buena respuesta al voriconazol (15,16,18). La mayoría de estos estudios se ha efectuado en pacientes mayores de dos años y por lo general inmunosuprimidos (principalmente pacientes sometidos a quimioterapia). El estudio de Walsh y colaboradores (15) en 2004, con 58 pacientes entre nueve meses y 15 años, demostró las diferencias en la farmacocinética del voriconazol entre niños y adultos. En la población pediátrica la farmacocinética de este medicamento es lineal, y se requieren dosis más altas para alcanzar un nivel sérico adecuado y buena respuesta terapéutica. Esta variación en la farmacocinética del medicamento se atribuyó a una mayor capacidad de eliminación del voriconazol por kilogramo de peso. Con base en el análisis de los datos de ese estudio se concluyó que en los niños una dosis entre 4-11 mg/kg cada 12 horas equivalía a las dosis utilizadas en adultos. Trabajos publicados recientemente (22-24) plantean la medición del nivel sérico de voriconazol como estrategia para optimizar la dosis del fármaco con lo que se alcanza mayor eficacia clínica. Tales estudios concluyen que concentraciones séricas entre 1-5,5 mg/litro se asocian con mejores resultados clínicos; concentraciones mayores se han asociado con aumento en los efectos adversos. La dosis propuesta para alcanzar estos niveles séricos es de 7 mg/kg cada 12 horas en pacientes entre dos y 12 años.

En neonatos no se ha establecido aún qué dosis se debe utilizar, pues no hay estudios al respecto. En los informes disponibles (6-9), los autores han utilizado

dosis que varían entre 3,5-6 mg/kg cada 12 horas, para tratar infecciones por *Aspergillus* en piel y por *Candida* en sangre y orina; los resultados han sido buenos. En los dos casos que aquí se informan, se usó la dosis de 6 mg/kg IV cada 12 horas. Algunos autores recomiendan variar la dosis dependiendo de la gravedad de la infección y sugieren dosis entre 8-10 mg/kg cada 12 horas en los casos más graves (1).

Una de las ventajas del voriconazol es poder utilizarlo por vía oral, con muy buena biodisponibilidad en adultos (cercana al 95%); se alcanzan en ellos concentraciones plasmáticas máximas luego de una a dos horas de haberlo administrado. Sin embargo, el estudio de Karlsson y colaboradores (24) mostró que la biodisponibilidad no es tan buena en niños como en adultos (44,6% frente a 96%). Otra ventaja de utilizar la medicación por vía oral es que no habría restricciones en pacientes con insuficiencia renal (que es muy frecuente en pacientes en cuidado crítico), ya que su metabolismo es hepático. Cuando se utiliza por vía intravenosa, sí se debe tener en cuenta la función renal y se recomienda no administrarlo a pacientes con tasa de filtración glomerular menor de 50 mL/min; esto se debe a que la preparación parenteral tiene un excipiente que es el sulfobutiléter betaciclodextrina de sodio (SBECD), que se puede acumular y generar nefrotoxicidad. Frankenbusch y colaboradores (8) informaron acerca de dos casos de aspergilosis cutánea en dos neonatos pretérmino, en los que iniciaron el tratamiento con voriconazol intravenoso y luego de dos semanas de tratamiento, cuando ya había mejoría clínica, cambiaron a la

presentación oral con la que completaron la terapia. Kohli y colaboradores (6) informaron el tratamiento de dos neonatos con infecciones del torrente circulatorio por cepas de *Candida*, quienes inicialmente recibieron anfotericina B y luego voriconazol oral, con el cual fueron dados de alta para completar tratamiento ambulatorio. Muldrew y colaboradores (9) informaron de un neonato pretérmino con infección urinaria por *Candida albicans*, tratado inicialmente con anfotericina B y fluconazol; como persistía la positividad del urocultivo para *Candida* cambiaron el fluconazol por voriconazol intravenoso, por no contar con la presentación oral; la respuesta fue buena. Algo similar sucedió con nuestro primer paciente: el plan inicial era administrar cuatro semanas de voriconazol intravenoso y luego completar otras dos semanas por vía oral, pero hubo dificultades para conseguir la presentación oral por lo que recibió las seis semanas de tratamiento por vía intravenosa. No está definido cuánto tiempo de tratamiento parenteral debe recibir el paciente antes de cambiar a la vía oral, pese a conocer la excelente biodisponibilidad y las concentraciones séricas que se alcanzan por esta vía. Probablemente esto pueda variar dependiendo de la gravedad del cuadro clínico y la condición del paciente.

En términos generales el voriconazol es bien tolerado; los efectos adversos informados con mayor frecuencia son los visuales (alteraciones en la percepción de la luz, fotofobia, cromatopsia), alteración en las pruebas de función hepática (elevación de las aminotransferasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina) y reacciones dermatológicas (exantema y fotosensibilidad). También se han descrito efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), cardiovasculares (hipotensión, flebitis, arritmias), hematológicos (trombocitopenia, anemia, leucopenia) y renales (insuficiencia renal, nefritis, hematuria). El estudio publicado con mayor número de pacientes en edad pediátrica (15), 58 en total, halló 5% de reacciones adversas, más frecuentemente la elevación de las aminotransferasas o las bilirrubinas en 13,8% de los pacientes, exantema en 13,8%, alteraciones visuales en 5% e intolerancia que obligó a suspender el tratamiento en otro 5%. Una de las preocupaciones que existen con el uso en neonatos es la posible asociación con alteraciones en

el desarrollo de la retina, si se tiene en cuenta que las alteraciones visuales son las reacciones adversas más frecuentes en adultos y están entre las más comunes en la población pediátrica; sin embargo, hasta el momento en neonatos no hay datos que permitan establecer esa asociación (1,2,4). Entre los casos informados de pacientes que recibieron voriconazol en el período neonatal (6-9), no hay registro de efectos adversos importantes. En el primero de nuestros pacientes las pruebas de función hepática y renal fueron normales durante el tratamiento. En el segundo, si bien se presentó elevación de las pruebas de función hepática (aminotransferasas y fosfatasa alcalina), estas venían alteradas desde antes de iniciar el voriconazol y se estaban normalizando dos semanas después de finalizado el tratamiento, sin tener repercusión clínica en el paciente. Ambos pacientes presentaron trombocitosis transitoria que se resolvió espontáneamente y no tuvo relevancia clínica.

En el seguimiento por consulta externa de oftalmología no se han detectado alteraciones visuales en ninguno de los dos pacientes. Se les evaluó la retina con examen de fondo de ojo que fue descrito como normal y no se consideró necesario ningún otro examen por parte de oftalmología.

CONCLUSIÓN

Hasta el momento el voriconazol parece ser una alternativa segura y efectiva en el tratamiento de infecciones micóticas graves durante el período neonatal; sin embargo, se requieren estudios que incluyan un número mayor de pacientes para poder establecer la dosis indicada en neonatos y definir el perfil de seguridad del medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis.* 2005 Dec;18(6):484-9. [cited 2011 Mar 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258320>
2. Das S, Shivaprakash MR, Chakrabarti A. New antifungal agents in pediatric practice. *Indian Pediatr.* 2009 Mar;46(3):225-31.

3. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents : pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004 Jan;64(18):1997-2020.
4. Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs*. 2007 Jan;9(5):311-21.
5. Abuhammour W, Habte-Gaber E. Newer antifungal agents. *Indian J Pediatr*. 2004 Mar;71(3):253-9.
6. Kohli V, Taneja V, Sachdev P, Joshi R. Voriconazole in newborns. *Indian Pediatr*. 2008 Mar;45(3):236-8.
7. Santos RP, Sánchez PJ, Mejias A, Benjamin DK, Walsh TJ, Patel S, et al. Successful medical treatment of cutaneous aspergillosis in a premature infant using liposomal amphotericin B, voriconazole and micafungin. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Apr;26(4):364-6.
8. Frankenbusch K, Eifinger F, Kribs A, Rengelshauseu J, Roth B. Severe primary cutaneous aspergillosis refractory to amphotericin B and the successful treatment with systemic voriconazole in two premature infants with extremely low birth weight. *J Perinatol*. 2006 Aug;26(8):511-4.
9. Muldrew KM, Maples HD, Stowe CD, Jacobs RF. Intravenous voriconazole therapy in a preterm infant. *Pharmacotherapy*. 2005 Jun;25(6):893-8.
10. Zaoutis T, Walsh TJ. Antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007 Dec;20(6):592-7.
11. Gil-Aldea I, Ciria M, Ferrer RM, Sádaba B, García-Quetglas E, Azanza JR. [Voriconazole]. *Rev Med Univ Navarra*. 47(2):39-44.
12. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):663-78.
13. Chapman RL. Prevention and treatment of Candida infections in neonates. *Semin Perinatol*. 2007 Feb;31(1):39-46.
14. Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, Troke PF, Wood ND. Safety of voriconazole and dose individualization. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr;36(8):1087-8.
15. 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 Jun;48(6):2166-72.
16. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar;34(5):563-71.
17. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Dec;27(12):1083-8.
18. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Mar;21(3):240-8.
19. Lass-Flörl C. Invasive fungal infections in pediatric patients: a review focusing on antifungal therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Feb;8(2):127-35.
20. Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jul;26(7):1779-87.
21. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Smith PB. Pediatric antifungal agents. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Dec;22(6):553-8.
22. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan;50(1):27-36.
23. 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 Jan;46(2):201-11.
24. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar;53(3):935-44

