



[Abril 2019]

Grupo de Trabajo Infección fúngica invasiva

Revisor

Begoña Carazo Gallego

Referencia del artículo

Leong YH, Boast A, Cranswick N, Curtis N, Gwee A.

Itraconazole dosing and drug monitoring at a Tertiary Children's hospital. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2019; 38 (1): 60- 64. doi: 10.1097/INF.0000000000002048

Pregunta y tipo de estudio

¿Es útil la monitorización de concentraciones plasmáticas de itraconazol en niños para alcanzar dosis terapéuticas?

Estudio observacional retrospectivo realizado en un único centro durante un período de diez años.

Resumen

Se trata de un estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas en el que se seleccionaron aquellos pacientes menores de 18 años que habían recibido itraconazol oral y en los que se habían realizado medición de concentraciones plasmáticas durante el tratamiento.

Se llevó a cabo durante un período de 10 años (enero de 2007 a enero de 2017).

Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron itraconazol para tratamiento de infecciones fúngicas superficiales y aquellos con diagnóstico de fibrosis quística.

Las dosis iniciales de itraconazol fueron de 5mg/kg/día en una o dos dosis al día y se consideraron concentraciones terapéuticas aquellas \geq 0,5 mg/l, siguiendo las recomendaciones de las guías europeas y ECIL.

Durante el período de estudio se empleó itraconazol en 180 pacientes. En menos de la mitad de los pacientes (81 (45%)), se analizaron las concentraciones plasmáticas durante 92 pautas de tratamiento. La indicación del uso de itraconazol más frecuente fue enfermedad hematooncológica (53,1%) seguida de inmunodeficiencia primaria (21%) y trasplante de médula ósea (14,8%). Únicamente en dos casos se usó como tratamiento, en el resto se indicó como profilaxis.

Del total de 222 muestras de concentraciones plasmáticas realizadas durante el período de estudio, se analizaron 183 (82,4%), que habían sido adecuadamente extraídas en valle, correspondientes a 82 pautas de tratamiento. Estas muestras se obtuvieron a partir del día 11 de tratamiento.

En el 76,8% de las pautas las concentraciones fueron infraterapéuticas al menos en una medición, la mediana de aumento de dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas fue del 32,3% de la dosis inicial (rango 0,94- 151,1%).

Dividieron la muestra en tres grupos según edad, <6 años, 6-12 años y >12 años. Observaron que los pacientes menores de 12 años requirieron dosis mayores a las recomendadas para alcanzar concentraciones terapéuticas (mediana 6,2 mg/kg/día, RIQ 4,5-10), comparado con los mayores de 12 años (3,9 mg/kg/día, RIQ 3,8-4,4) ($p < 0,001$).

Igualmente, el 71,4% de los pacientes <12 años precisaron aumento de dosis frente al 17,4% de los >12 años.

El 76,8% de los pacientes recibieron itraconazol en suspensión, sin embargo, no obtuvieron diferencias en las dosis medias requeridas para alcanzar concentraciones al comparar con la formulación en comprimidos ($p = 0,74$), tampoco al estratificar la muestra por edades.

En el análisis de pacientes que recibían medicación concomitante, aquellos en tratamiento con ciclosporina alcanzaban concentraciones terapéuticas con dosis menores (4,3 vs 9,9 mg/kg, $p = 0,001$), independientemente del grupo de edad al que pertenecían. Este dato no se observó en pacientes que recibían ninguna otra medicación concomitante.

En el análisis de los efectos adversos, éstos se registraron en 21 de 92 tratamientos (22,8%). La mayoría presentaron síntomas gastrointestinales (15,2%) y hepatotoxicidad (6,5%), no relacionados con sobredosificación. En 6 pacientes hubo que suspender el tratamiento por hepatotoxicidad, sin relación con concentraciones terapéuticas elevadas. En tres pautas se registraron signos de neurotoxicidad por concentraciones >1mg/l, 2 presentaban parestesias y 1 debilidad periférica. Estos signos se resolvieron al ajustar la dosis.

Durante las pautas de profilaxis (80), 2 casos (2,5%) desarrollaron infección fúngica (candidemia secundarias a *Candida krusei* y *Candida albicans*). Los niveles de itraconazol se encontraban en dosis subterapéuticas en ambos casos.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Su interés radica en la escasez de estudios que analizan las concentraciones farmacológicas de itraconazol en niños, siendo éste el de mayor tamaño muestral.

En sus resultados se destaca la importancia de la medición de concentraciones en niños que reciban tratamiento con itraconazol oral, por la variabilidad en su farmacocinética. Su utilidad es aún mayor en niños más pequeños en los que a veces hay que aumentar la dosis hasta el doble de la recomendada (5mg/kg/día), para alcanzar dosis terapéuticas. Se sugiere que en este grupo de edad las dosis recomendadas son infraterapéuticas.

Los autores señalan la necesidad de especificar en guías a partir de que día de tratamiento se deben iniciar las mediciones de concentraciones, ya que en adultos se recomienda a partir de los 7-15 días,

pero en algunos estudios pediátricos se observa que hasta los 11-16 días no se consigue un estado de estabilidad. Tampoco hay un método de ajuste de dosis, siendo variable y dependiente del clínico en los pacientes de este estudio.

Las principales limitaciones son las derivadas de su carácter retrospectivo que impide una buena metodología y recogida adecuada de datos.

Se excluyeron pacientes por extracción no adecuada de concentraciones en valle y en las obtenidas de pacientes ambulatorios, se asumió que fueron extraídas en horario adecuado por falta de información recogida.

En sus resultados no obtuvieron diferencias en los pacientes tratados con suspensión oral y comprimidos. Este dato contrasta con otras publicaciones en población adulta y pediátrica, en las que se observan mejor biodisponibilidad con la formulación en suspensión. Las limitaciones de este estudio impiden sacar conclusiones al respecto.

Tras analizar los resultados, en el que el 76,8% de las pautas fueron infraterapéuticas, cabe destacar la importancia de medir los niveles plasmáticos en niños en tratamiento con itraconazol. En esta población probablemente sean necesarias dosis superiores a las recomendadas, aunque serían necesarios más estudios con mejor metodología para hacer esta recomendación.