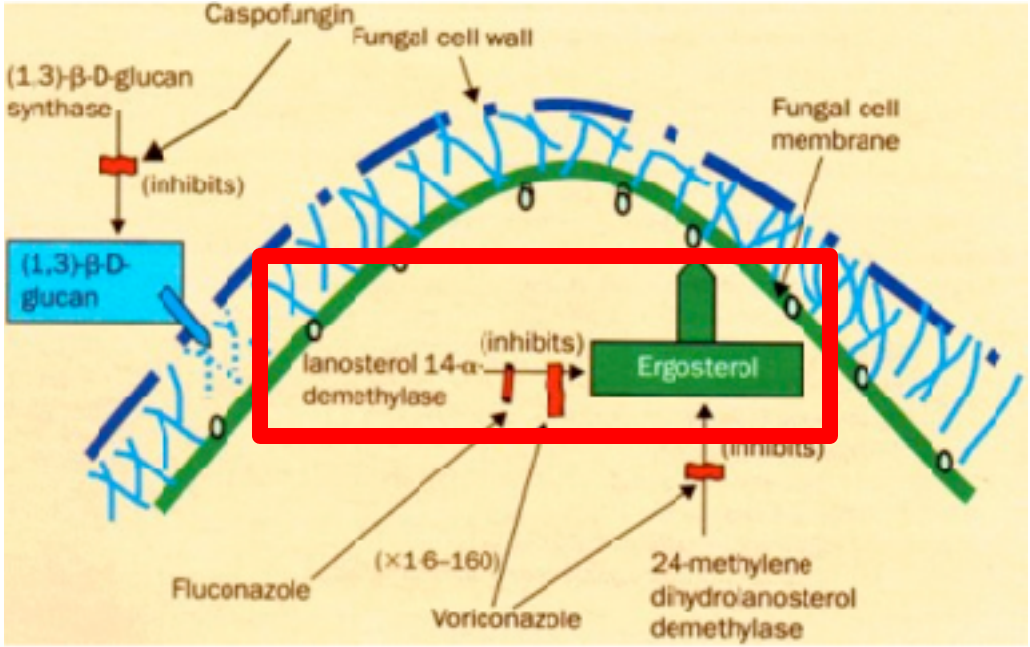
# Farmacocinética De Voriconazol: Un Paso Hacia La Individualización Posológica

*Maria Mendoza Aguilera*

www.svfh.es @SVFH_

## VORICONAZOL

Antifúngico triazólico




## INDICACIONES

**Tratamiento** IFIs graves por Apergillus o Candida-R a fluconazol, Scedosporium y Fusarium.

**Profilaxis** de IFIs en trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea, en quimioterapia, y VIH.

## RAMs

Hepatotoxicidad
Neurotoxicidad
Alteración del campo visual

| DOSIS FICHA TÉCNICA | | Vía Intravenosa | Vía Oral | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Peso>40 kg | Peso<40kg |
| **Adultos** (>15 años) | Dosis de carga (1 er día) | 6 mg/kg c/12 h | 400 mg c/12 h | 200 mg c/12 h |
| | Dosis de mantenimiento | 4 mg/kg c/12 h | 200 mg c/12 h | 100 mg c/12 h |
| **Pediatría** (2-12 años) y (12-14 años y < 50 kg) | Dosis de carga (1 er día) | 9 mg/kg c/12 h | No se recomienda | |
| | Dosis de mantenimiento | 8 mg/kg c/12 h | 9 mg/kg c/12 h (Dmax=350 mg c/12 h) | |

J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1178-1183. doi: 10.1093/jac/dkw550.

**Therapeutic drug monitoring and use of an a**
**voriconazole therapy.**

Richards PG[1], Dang KM[2], Kaufman CA[3], Stalker KL[1], Sudekum D[1], Ko
AN[4,5]

Indicaciones clínicas de la monitorización de azoles de uso sistémico. Hacia la optimización del tratamiento de la infección fúngica

Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

Clin Pharmacokinet
DOI 10.1007/s40262-015-0297-8

REVIEW ARTICLE

**Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in the Management of Invasive Fungal Infections: A Critical Review**

Hazem Elewa[1] · Eman El-Mekaty[1] · Ahmed El-Bardisy[2]

REVIEW ARTICLE

**Pediatric Clinical Pharmacology of Voriconazole: Role of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling in Pharmacotherapy**

Rajendra S. Kadam[1] · Johannes N. Van Den Anker[2,3,4]

**Pharmacokinetic and Pharmacodynam**
**Voriconazole in Patients with Invasiv**

Taotao Wang,[1] Jiao Xie,[1] Yan Wang,[1] Xiaowei Zheng,[1] Jin'e Lei,[2]
Yang,[1] Limei Chen,[4] Jianfeng Xing,[5] and Y
[1]Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaoton
of Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,

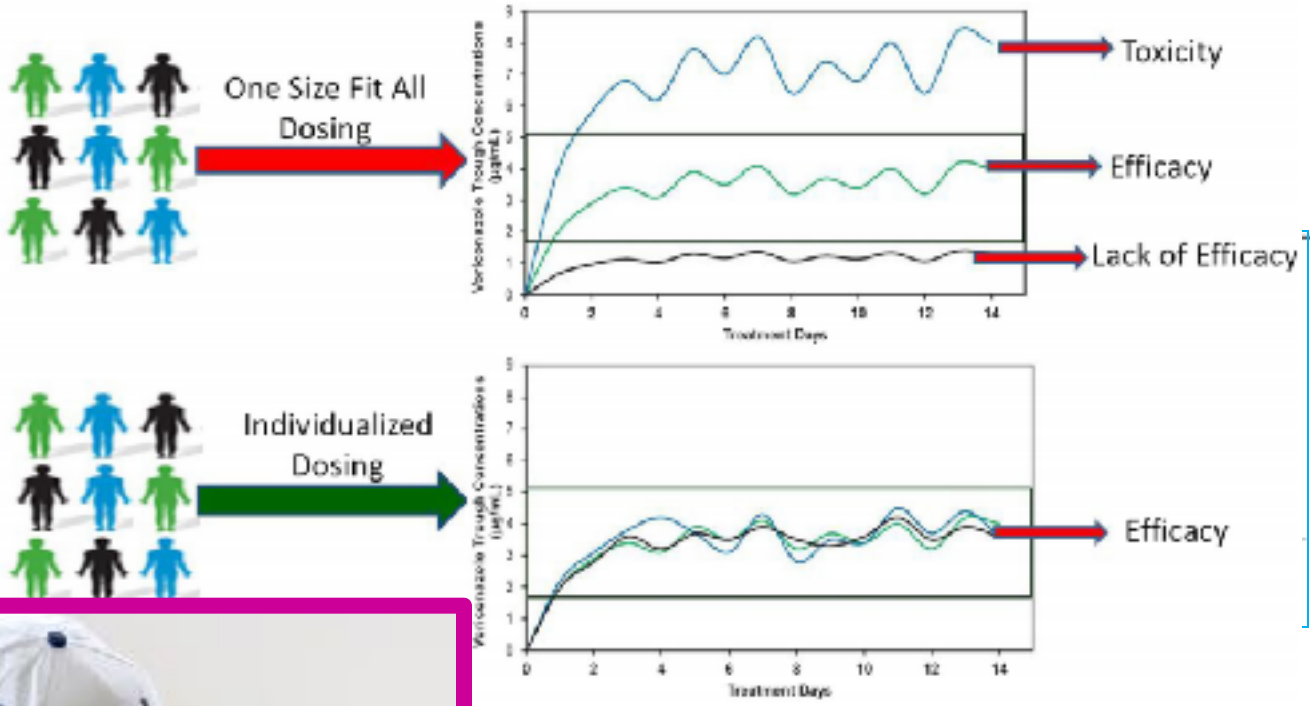
J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4).117

**Therapeutic drug monitori**
**voriconazole therapy.**

Richards PG[1], Dang KM[2], Kaufman CA[3],
AN[4,5]

Clin Pharmacokinet
DOI 10.1007/s40262-015-0297-8

REVIEW ARTICLE




ew

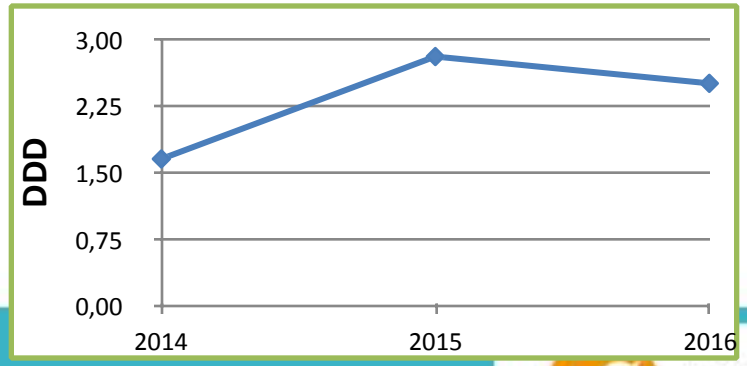
RTICLE

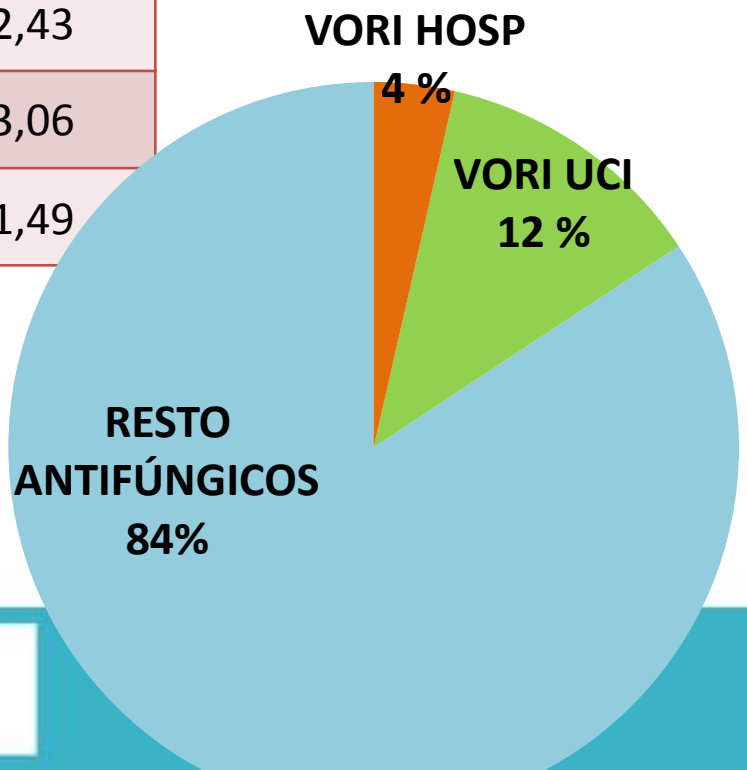
**Clinical Pharmacology of Voriconazole:**
**Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling**
**acotherapy**

adam[1] · Johannes N. Van Den Anker[2,3,4]

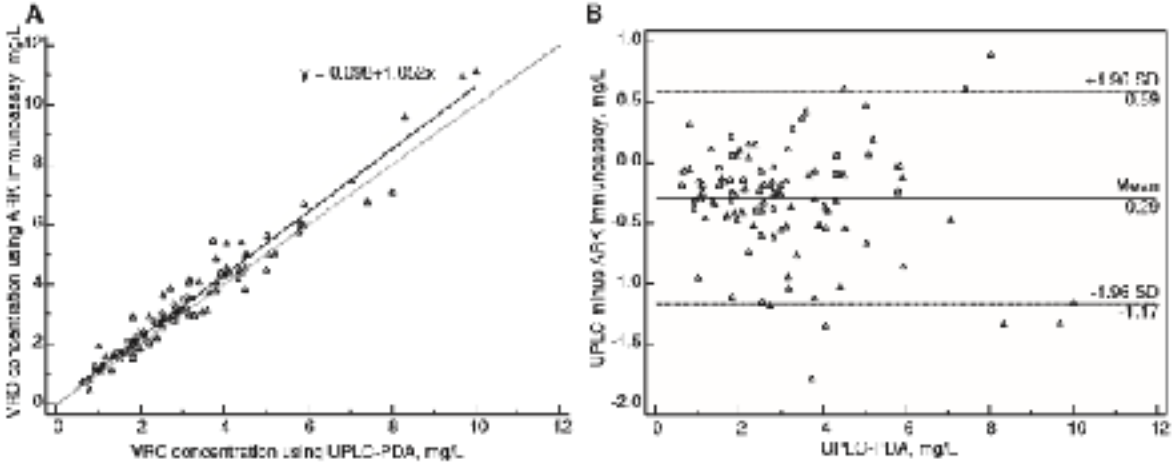
# ¿LO INCLUIMOS EN NUESTRA CARTERA DE SERVICIO?

| | HOSPITALIZACIÓN | | MEDICINA INTENSIVA | |
|---|---|---|---|---|
| AÑO | DDD 100 ESTANCIAS VORI | DDD 100 ESTANCIAS ANTIFÚNG | DDD 100 ESTANCIAS VORI | DDD 100 ESTANCIAS ANTIFÚNG |
| 2014 | 0,20 | 3,18 | 1,45 | 12,43 |
| 2015 | 0,26 | 2,82 | 2,55 | 13,06 |
| 2016 | 0,57 | 4,20 | 1,94 | 11,49 |



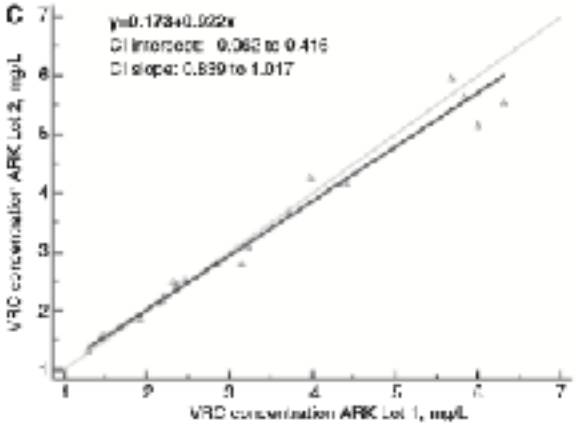



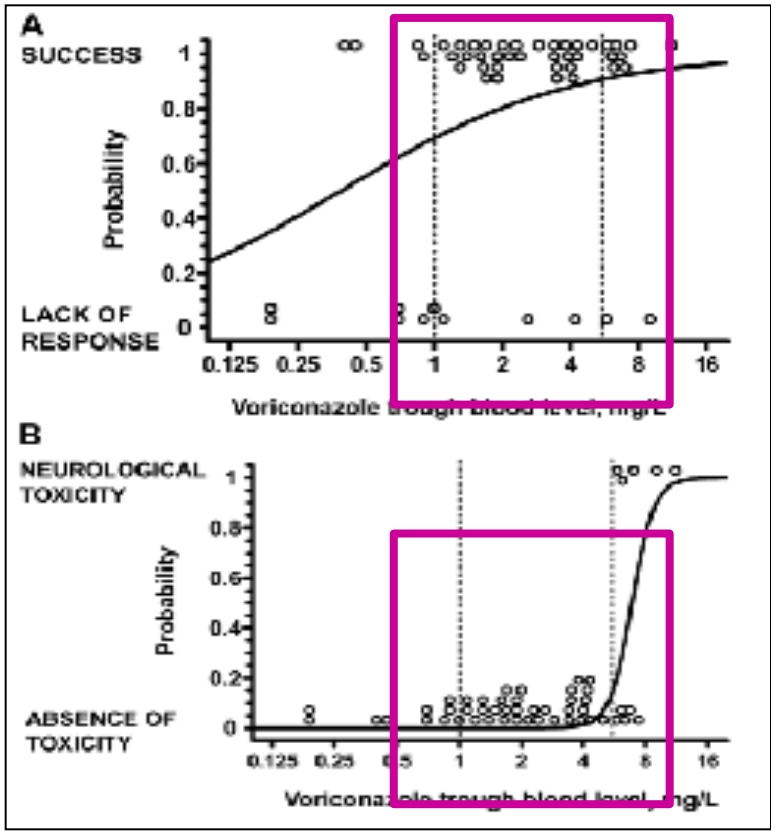
# TÉCNICA AUTOMATIZADA

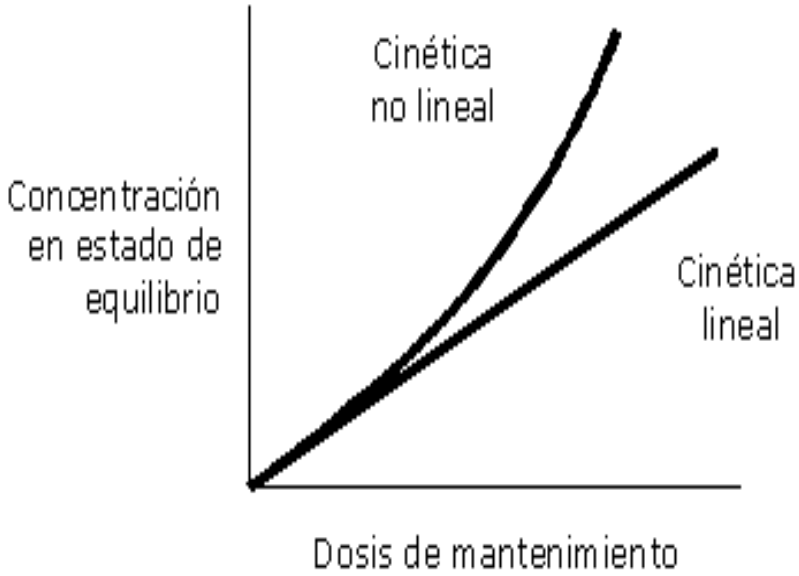



Lien Cattoir, Grégoire Fauvarque, Simon Degandt, Timothy Ghys, Alain G. Verstraete and Veronique Stove*,*

## Therapeutic drug monitoring of voriconazole: validation of a novel ARK™ immunoassay and comparison with ultra-high performance liquid chromatography





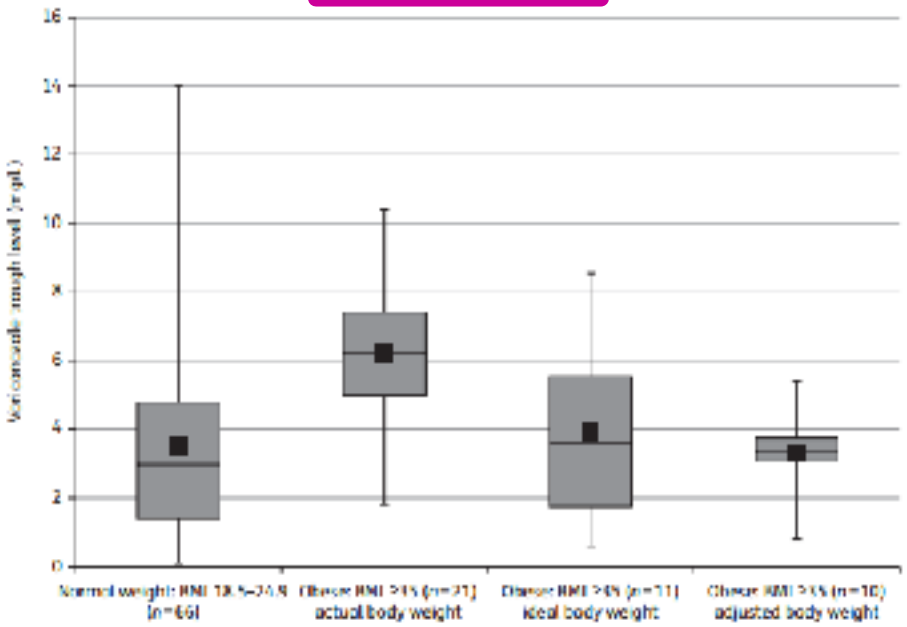

**IT DEFINIDO Y ESTRECHO**

**FCC NO LINEAL**

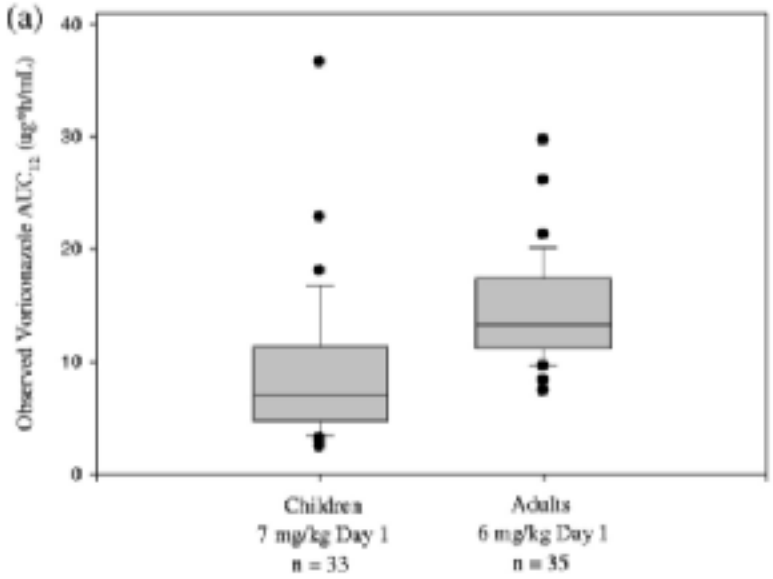
TTO: 1,5 – 5 MG/L
PX: 1 – 5 MG/L

# VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

## PESO

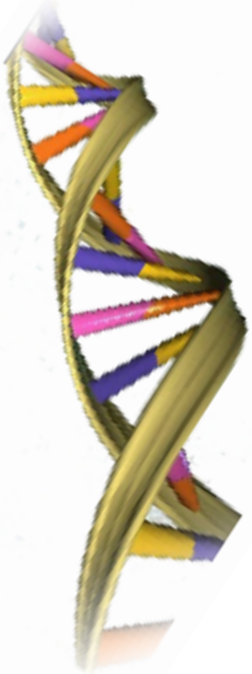



## EDAD



# POLIMORFISMOS GENÉTICOS

| Genotipo | Caucásicos |
|---|---|
| Met. Lento *2/*2,*2/*3,*3/*3 | 2,8% |
| Met. Intermedio *1/*2,*1/*3,*2/*17,*3/*17 | 19% |
| Met. Extensivo *1/*1 | 42% |
| Met. Rápido *1/*17, *17/*17 | 31,2% |



1:alelo salvaje; 17:metabolizador rápido; 2 y 3: no funcionales

# INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

**CYP2C19 > CYP3A4 y CYP2C9**

| ↑ [ ] DE VORICONAZOL | ↓ [ ] DE VORICONAZOL |
|---|---|
| **Antiretrovirales:** etravirina, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapina, saquinavir, efavirenz…<br><br>**Anticonceptivos orales:** etinil estradiol, noretindrona<br><br>**Inh. Bomba protones:** omeprazol | **Antibióticos**: rifabutina, rifampicina<br>**Antiepilépticos**: carbamazepina, fenitoina.<br>**Antirretrovirales**: darunavir, nevirapina, ritonavir<br>**Barbitúricos**: pentobarbital, fenobarbital.<br>**Hierba de San Juan**<br>**Antifúngicos (azoles):** Fluconazol |

# EXPECTATIVA VS REALIDAD

FEB 16 – ABR 17

**22 PACIENTES**

15

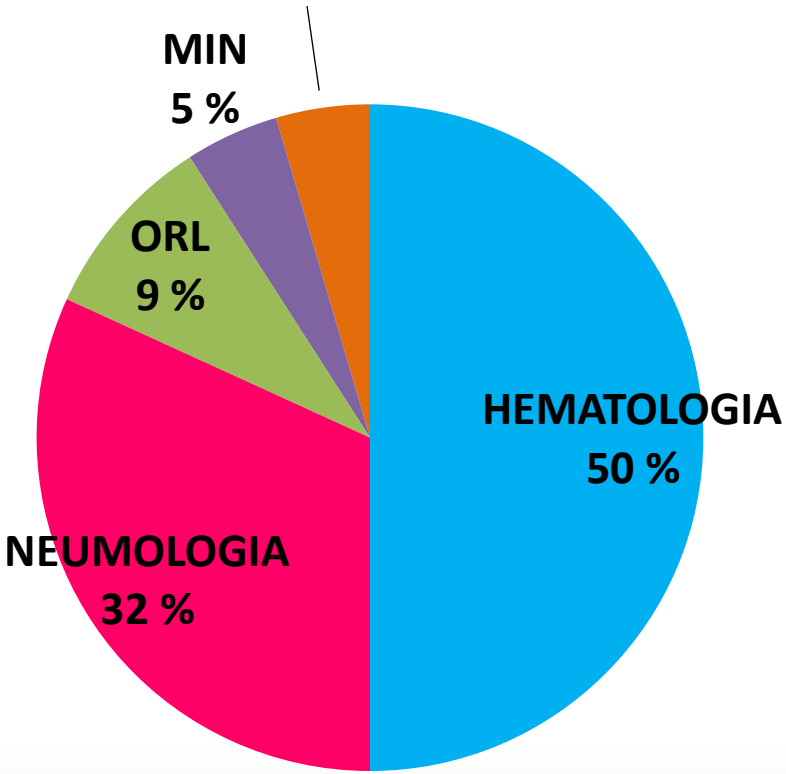
7

**54 MUESTRAS**

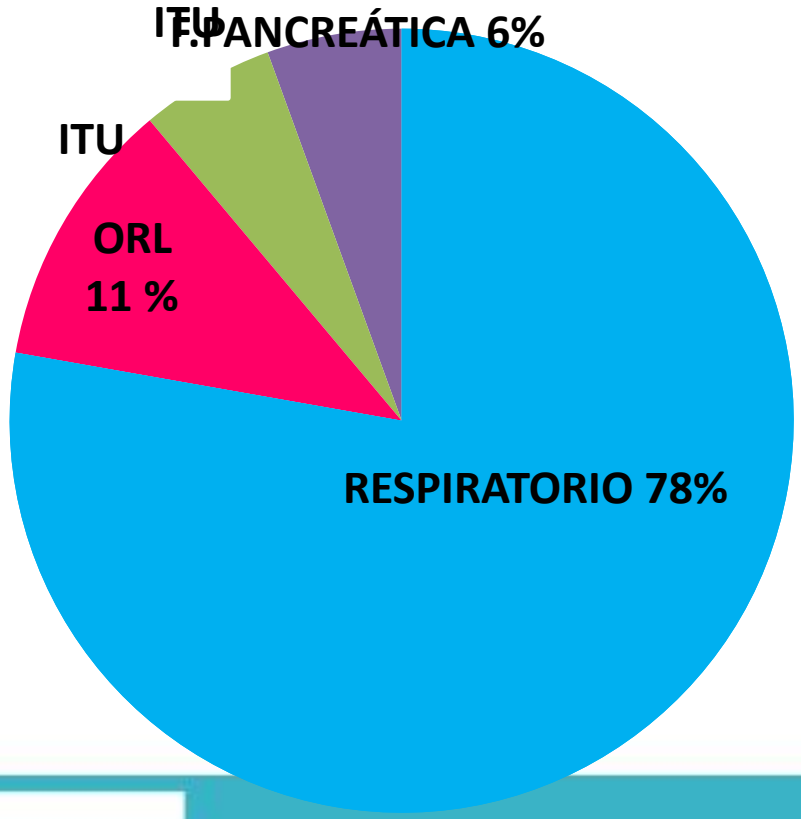
**2,45 determinación/ paciente**

| | |
|---|---|
| **EDAD** | 66,5 (57,5-75,5) |
| **PESO** | |
| NORMAL (18,5-24,9 kg/m$^2$) | 9 (50%) |
| SOBREPESO (25-29,9 kg/m$^2$) | 6 (33,3%) |
| OBESIDAD (>30 kg/m$^2$) | 3 (16,6%) |
| **TRATAMIENTO/PROFILAXIS** | 19/3 |
| **IV/ORAL** | 11/11 |
| **CULTIVO MICROBIOLÓGICO** | |
| CANDIDA SPP | 6 |
| ASPERGILLUS SPP | 7 |
| SCEDOSPORIUM A. | 1 |
| NEGATIVO | 5 |

## U. CLÍNICA



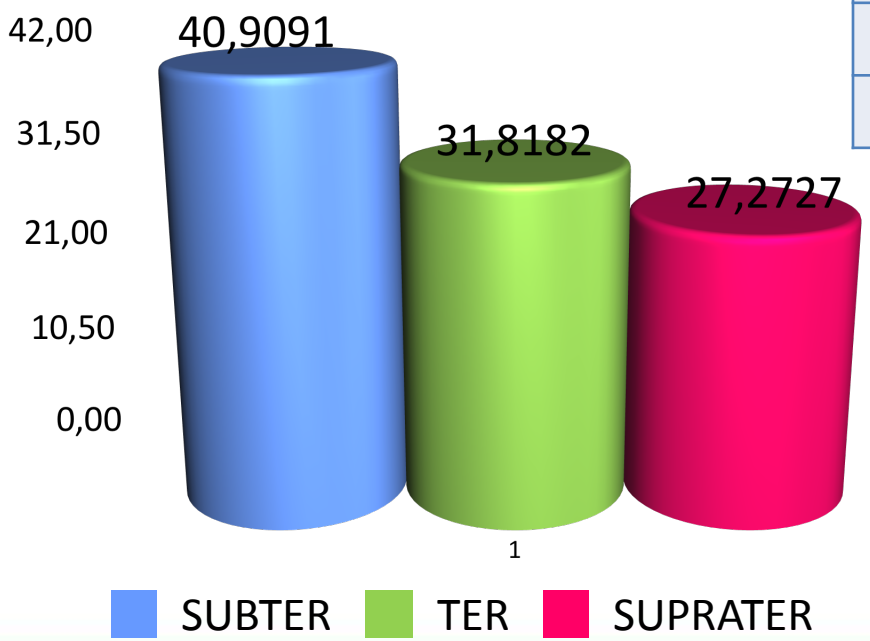

## ORIGEN INF.



# 1ª MONITORIZACIÓN

22 NIVELES

| MEDIANA | 3,66 (1,15-5,15) |
|---|---|
| INFRATERAPÉUTICO | 9 |
| TERAPÉUTICO | 7 |
| SUPRATERAPÉUTICO | 6 |




**AJUSTE POSOLÓGICO 68,2 %**

# 1ª MONITORI

22 NIVEL

| | |
|---|---|
| | 3.66 (1.15-5.15) |
| | 9 |
| O | 7 |
| PÉUTICO | 6 |

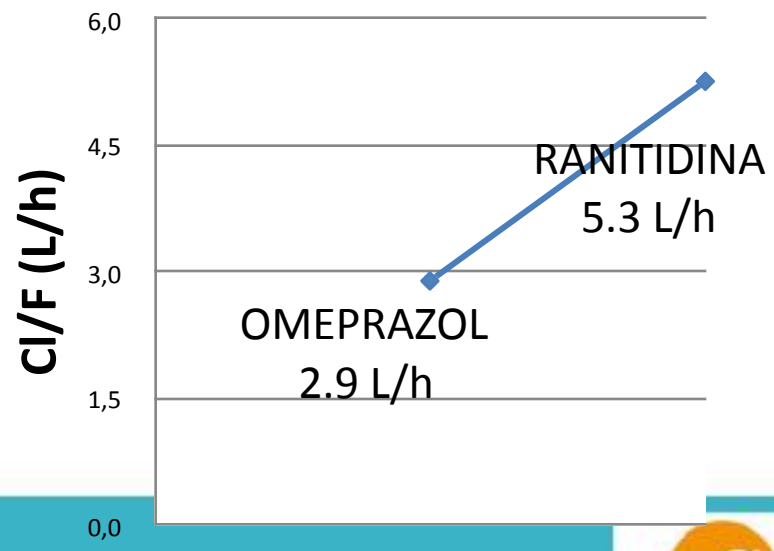
**ACEPTACIÓN 100%**

**AJUSTE POSOLÓGICO 68,2 %**

# COMEDICACIÓN

## INHIBIDORES (↑ Cp)

OMEPRAZOL 100%



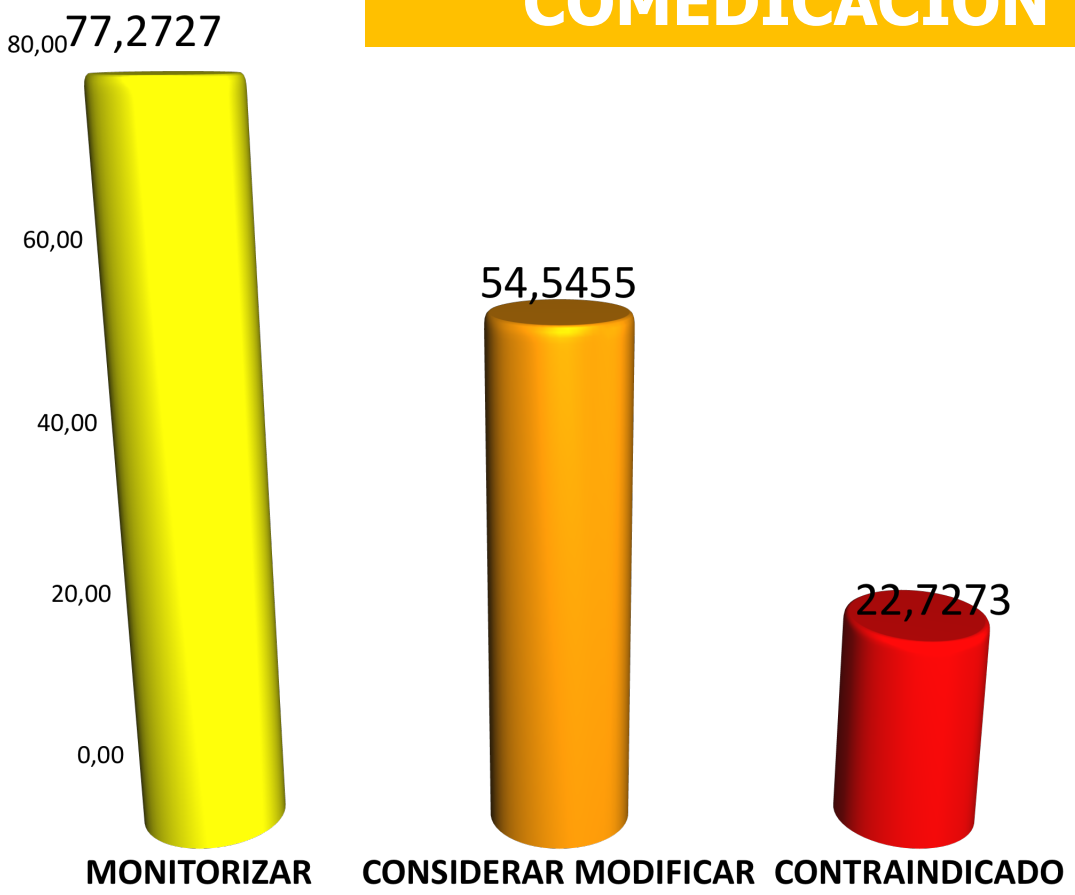

## INDUCTORES (↓ Cp)

CORTICOIDES 63%

CARBAMAZEPINA
FENOBARBITAL

Cp = 0.28 mg/L

# COMEDICACIÓN




**SIMVASTATINA**

Rabdomiolisis

**TAMSULOSINA**

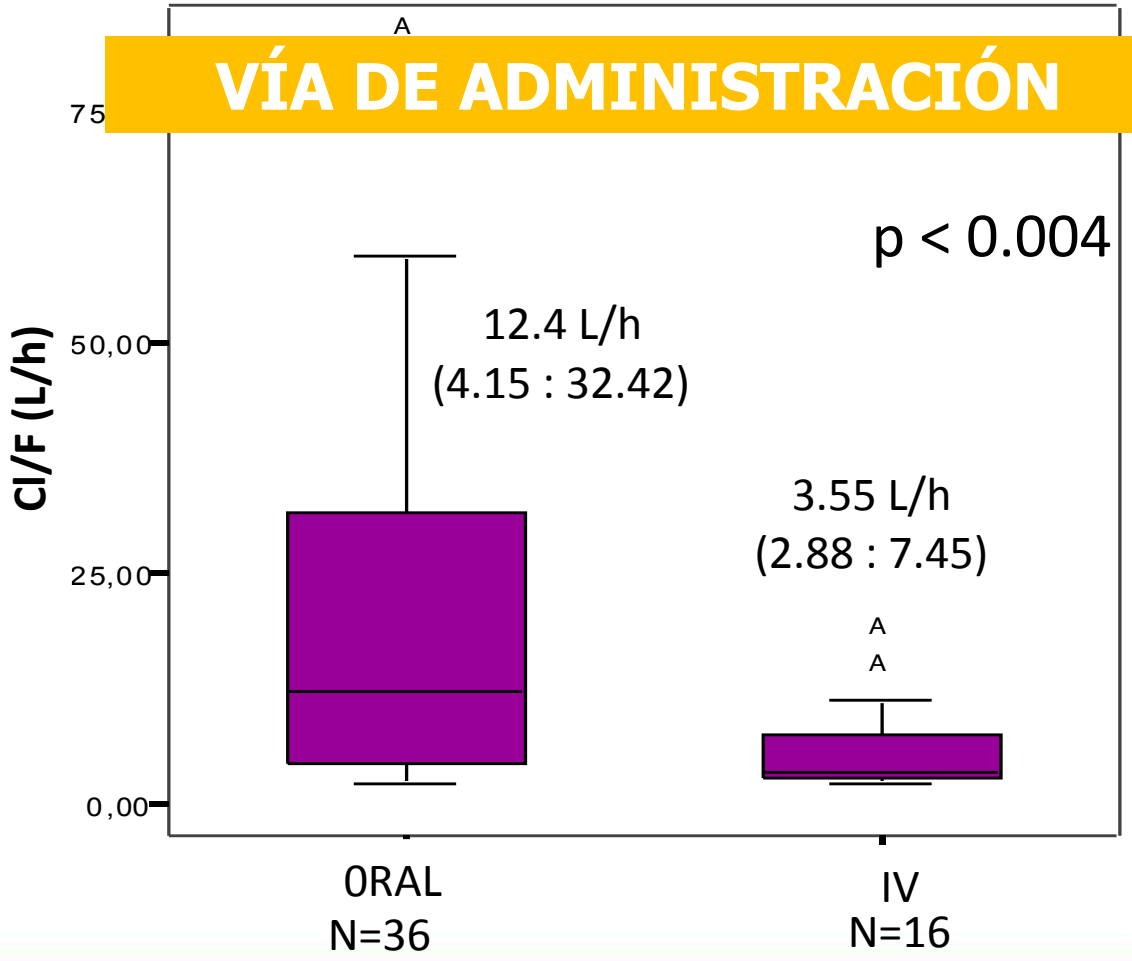
Aumenta Cp → Aumenta RA

**DOMPERIDONA**

Aumenta Cp → Aumenta RA

**OTROS** (DILTIAZEM, CICLOSPORINA, CLOPIDOGREL...)

# VÍA DE ADMINISTRACIÓN

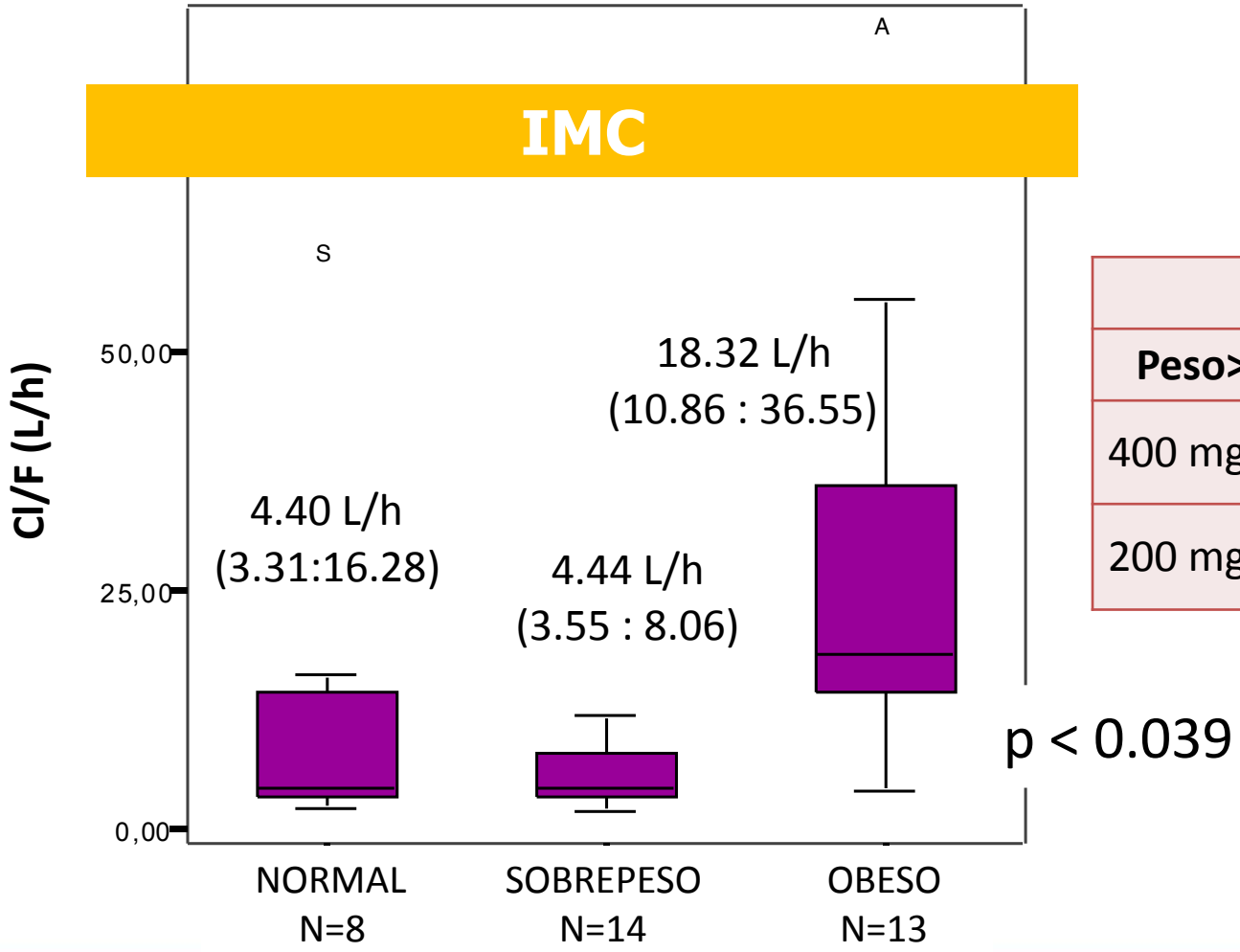



**POSIBLES CAUSAS:**

-AYUNAS

-IV: MG/KG

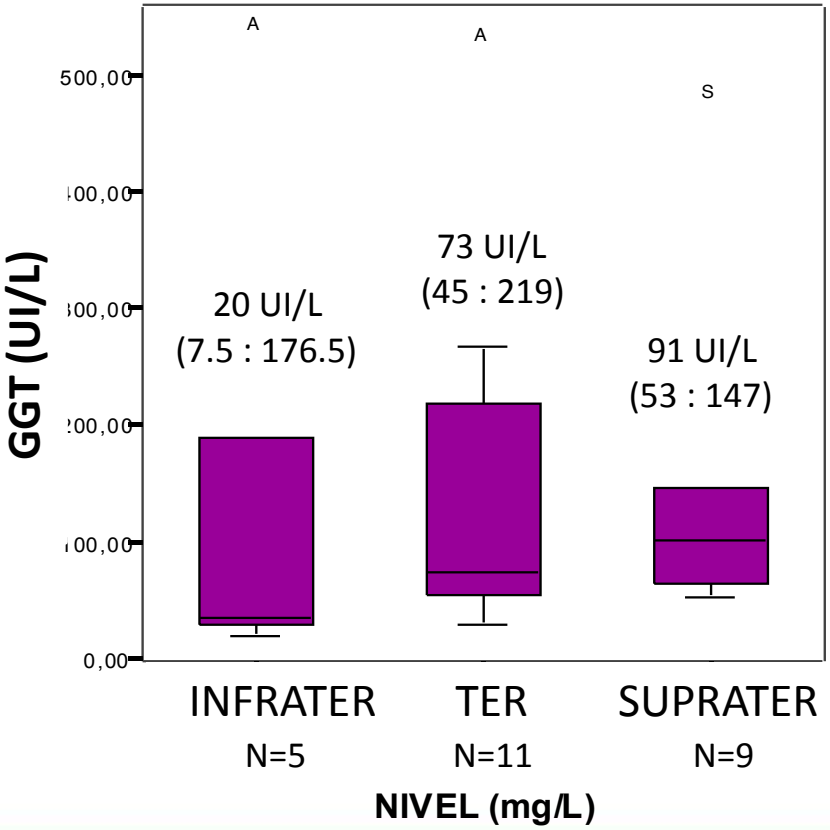
# IMC

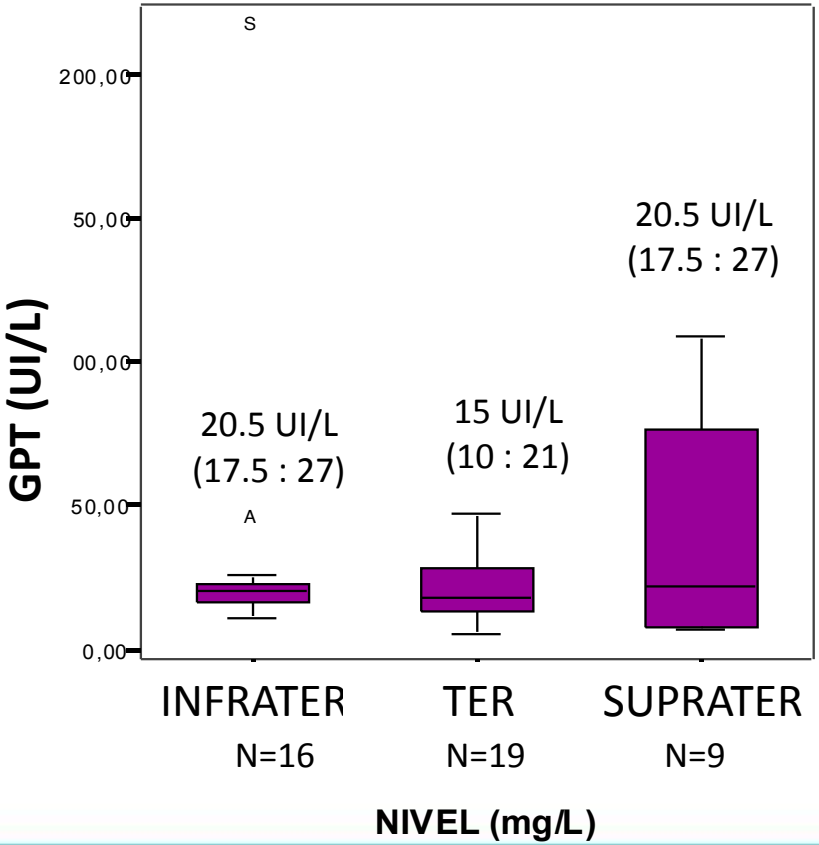



$p < 0.039$

| Vía Oral | |
|---|---|
| **Peso>40 kg** | **Peso<40kg** |
| 400 mg c/12 h | 200 mg c/12 h |
| 200 mg c/12 h | 100 mg c/12 h |

# TRANSAMINASAS



# CONCLUSIONES

- Elevada variabilidad en las concentraciones plasmáticas de voriconazol
- Esta variabilidad es multifactorial
- Necesidad de monitorizar para individualización posológica y optar por un tratamiento más seguro y eficaz

# CONCLUSIONES

INCLUIDO

- Elevada variabilidad en las co[illegible]áticas de voriconazol
- Esta variabilid[illegible]
- Nec[illegible]brizar para individualización posolo[illegible] por un tratamiento más seguro y eficaz

# GRACIAS

“ EL PRIMER PASO PARA LLEGAR A ALGUNA PARTE, ES DECIDIR QUE NO VAS A QUEDARTE DONDE ESTÁS”