



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños

Current use of triazole antifungal agents in children

Alejandro Díaz^{a,*} y Carlos Garcés^b

^aInfectología pediátrica, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

^bInfectología pediátrica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Clínica Cardiovascular Santa María, Congregación Mariana, Medellín, Colombia.

PALABRAS CLAVE

Triazoles;
Farmacocinética;
Farmacodinámica;
Pediatria;
Niños;
Monitoreo terapéutico
de niveles;
Efectividad;
Micosis

Resumen

Las infecciones fúngicas invasoras en niños inmunocomprometidos han aumentado en las últimas décadas debido al incremento de la población en riesgo, así como a los avances de la medicina. La AMB y los azoles, especialmente los de primera generación, han sido los antifúngicos más utilizados en esta población. En los últimos años, se han descubierto nuevos azoles. Sin embargo, gran parte de la información acerca de la dosificación y seguridad de estos medicamentos en pediatría ha sido extrapolada de los adultos, ya que los estudios de farmacocinética y farmacodinámica en < 18 años son muy limitados. Existen diferencias propias del desarrollo, las cuales tienen un gran impacto en la farmacocinética de estos agentes. Esto ha estimulado la realización de este tipo de estudios en la población pediátrica, con el fin de tener más información al respecto. El incremento en el armamento terapéutico antifúngico ha sido un importante avance para el manejo de las infecciones fúngicas invasoras, y, por lo tanto, es necesario conocer la evidencia actual en pediatría para poder ofrecer así un mejor tratamiento. Este artículo presenta una revisión de la farmacocinética, la seguridad, la dosificación y las indicaciones terapéuticas de los azoles en pediatría.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Infectología pediátrica
Universidad CES
Carrera 25 # 10-40
Medellín, Antioquia, Colombia
Tel.: (574) - 3214492 - Celular 3113891754
Correo electrónico: alejodiaz81@gmail.com (A. Diaz)

KEYWORDS

Triazoles;
Pharmacokinetics;
Pharmacodynamics;
Pediatrics;
Children;
Therapeutic drug
monitoring;
Treatment
effectiveness;
Mycoses

Current use of triazole antifungal agents in children

Abstract

Invasive fungal infections (IFI) in immunocompromised children have increased in recent decades due to the increasing population at risk and to medical progress. Amphotericin B and first generation azoles, have been the most commonly used antifungal agents in this population. In recent years, newer azoles have been discovered. However, most information about the dosage and safety of these drugs in children has been extrapolated from adults, as studies of pharmacokinetics and pharmacodynamics in children under 18 years are very limited. There are several differences within the childhood development that have a major impact on the pharmacokinetics of these agents. Hence, it has been encouraged to perform these kind of studies in the pediatric population in order to obtain more information. The increase in the antifungal therapeutic armamentarium has been a major advance in the management of IFIs, and therefore it is necessary to determine the current evidence in pediatrics in order to provide a better treatment. This article presents an overview of the pharmacokinetics, safety, dosing and therapeutic indications of azole antifungals in children.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) se han convertido en una importante causa de morbimortalidad en niños con enfermedades graves. Estas, por lo general, son difíciles de diagnosticar, y la respuesta al tratamiento dependerá en gran parte de hacer un diagnóstico temprano, así como de iniciar el tratamiento antifúngico apropiado lo más rápido posible^{1,2}. “Los niños no son adultos pequeños” es una frase que se utiliza ampliamente en diferentes especialidades pediátricas que referencia a que no puede extrapolarse el comportamiento de una enfermedad o de un tratamiento en el adulto a su equivalente en el niño³. Especialmente en infectología, y en lo correspondiente a las IFI, las diferencias entre los grupos de edad son claras. Hay diversos patrones epidemiológicos y factores de riesgo específicos, los protocolos de manejo en las unidades de cuidado intensivo pediátricas, así como las guías de trasplante y quimioterapia en niños también son diferentes, lo que contribuye a la divergencia en el comportamiento de las enfermedades y su respuesta al tratamiento³. El aumento progresivo de la incidencia de IFI durante las últimas décadas se relaciona directamente con el desarrollo de la medicina, que ha llevado a un aumento de la población en riesgo. Esto ha hecho que tanto en niños como en adultos, la prescripción antifúngica haya aumentado de forma notoria durante los últimos años⁴.

Los triazoles son los medicamentos antifúngicos sistémicos más comúnmente utilizados en la población pediátrica para la mayoría de las IFI. Los niños, particularmente los neonatos y lactantes pequeños, representan una población única en cuanto a la manera como se comportan estos medicamentos en el organismo². Es por esto que en pediatría, la terapia antifúngica no es extrapolable, y es necesario conocer las diferencias en cuanto a la farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) para poder brindar un mejor tratamiento^{1,2}. Desafortunadamente, la información acerca de la seguridad, eficacia, PK y PD de estos medicamentos en los infantes, en especial los más recientes, continúa siendo escasa⁴.

En este artículo, se revisan las indicaciones terapéuticas y la información disponible acerca del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de este grupo de medicamentos en la población pediátrica.

Breve reseña histórica

La anfotericina B (AMB) fue descubierta en la década de los años cincuenta. Este antifúngico fue utilizado de forma amplia, y ha sido tradicionalmente considerado como uno de los antifúngicos de elección en las IFI⁵. Su acción fungicida y la posibilidad de usarlo de forma parenteral han sido reconocidas. Actualmente, se sigue utilizando en varias micosis endémicas e IFI⁶. Sin embargo, sus efectos secundarios, así como la necesidad por encontrar nuevas moléculas que pudieran emplearse con mayor seguridad tanto por vía venosa como por vía oral (VO), hicieron que en 1979 y 1980 se descubrieran los primeros imidazólicos de uso sistémico, el miconazol y el ketoconazol^{5,7}. Esto marcó el inicio de una nueva época en el manejo de las infecciones fúngicas. Actualmente, por sus efectos secundarios e interacciones medicamentosas, son reservados para uso tópico⁸. Su posterior modificación química permitió crear la familia de los triazoles en la década de los años noventa, de los cuales, el fluconazol (FLU) y el itraconazol (ITR) fueron la primera generación^{5,7}. Esta nueva familia mantenía el mecanismo de acción, pero tenía un menor efecto sobre los esteroides humanos. Estos medicamentos se han utilizado de manera amplia por su excelente espectro en candidiasis y otras infecciones fúngicas sistémicas, así como por su seguridad y fácil administración^{5,7,8}. Sin embargo, carecían de actividad contra la mayoría de mohos, patógenos emergentes y de incidencia creciente en los últimos años. Esto hizo que, en los últimos años, se desarrollara una nueva generación de triazoles, con un mayor espectro de actividad contra mohos y especies de *Candida* resistentes al fluconazol⁸. El voriconazol (VOR), aprobado en 2002, y el posaconazol (PSC), en 2006⁹⁻¹¹, y más recién-

Tabla 1 - Espectro de actividad de los triazoles

Hongo	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol**	Ravuconazol**	Albaconazol**
<i>Candida</i>							
<i>albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>glabrata</i>	Sdd-R	S-I	S-I	S-I	S	S	S
<i>parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>krusei</i>	R	S-I	S-I	S-I	S	S	S
<i>Cryptococcus</i>							
<i>neoformans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Aspergillus</i>							
<i>fumigatus</i>	R	S	S	S	S	S	S
<i>flavus</i>	R	S	S	S	S	S	S
<i>niger</i>	R	S	S	S	S	S	S
<i>terreus</i>	R	S	S	S	S	S	S
Mucorales	R	I-R	R	S-I	S-I	S-I	S-I
Hialohifomicetos	R	S-I-R	S-I-R	S-I-R	S-I-R	S-I-R	S-I-R
Feohifomicetos	R	S	S	S	S-I-R	S-I-R	S-I-R
Micosis endémicas*	S	S	S	S	S	S	S
Dermatofitos	I-R	S	S	S	S	S	S

I: intermedio; R: resistente; S: susceptible; Sdd: susceptible dependiente de dosis.

*Histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis, coccidioidomicosis.

**Medicamentos sin aprobación para uso en humanos.

temente, otros compuestos como ravuconazol, albaconazol e isavuconazol¹², aún sin aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos, son ejemplos de esta nueva generación de medicamentos, aunque no todos han sido estudiados en niños^{10,12}.

Mecanismo de acción de los azoles

Los azoles actúan en la inhibición de la enzima dependiente de citocromo P450 lanosterol-14-alfa-demetilasa. Esta enzima es necesaria para la conversión de lanosterol a ergosterol, componente vital de la membrana celular de los hongos. A su vez, se acumulan precursores tóxicos (metil esteroides), por el bloqueo de esta vía metabólica. El resultado es la disrupción de la estructura normal y de la función de la membrana celular, la detención del crecimiento, la replicación y la morfogénesis^{5,13}. La alteración en la síntesis de ergosterol causa un daño significativo en la membrana celular al provocar el aumento de la permeabilidad, lo que lleva a lisis y muerte celular. Sin embargo, a pesar de este mecanismo de acción, los azoles son considerados como fungistáticos a las concentraciones alcanzadas en el ámbito clínico¹³, aunque estudios recientes in vitro han demostrado que el ITR y el VOR tienen actividad fungicida contra especies de *Aspergillus*¹⁴. Como el mecanismo de acción lo ejercen sobre una enzima del citocromo P450, los azoles pueden inducir cambios en la PK de otros medicamentos y tener múltiples interacciones medicamentosas (especialmente, VOR e itraconazol), y pueden inducir hepatotoxicidad, aunque este efecto es más raro con los nuevos azoles¹⁵. La inhibición de esta enzima conlleva también la disminución en la síntesis de testosterona y

otros esteroides en mamíferos. Estos efectos fueron especialmente reportados con ketoconazol, pero no con los triazoles, los cuales tienen menos inhibición hormonal, mejor distribución corporal, menos efectos secundarios gastrointestinales y menos hepatotoxicidad¹⁵. Los triazoles son medicamentos concentración dependientes y tiempo dependientes, además tienen un efecto posantifúngico prolongado. El principal parámetro farmacodinámico que define la eficacia de estos agentes es la exposición total a la droga (área bajo la curva 0-24/concentración inhibitoria mínima [AUC, en inglés *area under curve*/MIC, en inglés *minimal inhibitory concentration*])^{7,16}. Los triazoles tienen un espectro de actividad variable entre los diferentes géneros fúngicos^{11,17} (tabla 1). Actualmente, se utilizan como tratamiento empírico, dirigido y profiláctico⁸. En las tablas 2 y 3 se resumen sus principales características farmacocinéticas y las indicaciones en pediatría con sus respectivas dosis por edad.

A continuación, se revisará cada uno de los triazoles por separado.

Fluconazol

El FLU se encuentra disponible por VO en tabletas en suspensión por vía intravenosa, y está aprobado por la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos para uso pediátrico desde el período neonatal¹⁸. Su PK es lineal. Tiene una alta disponibilidad (92%) por VO. La absorción no se ve afectada por alimentos, pH gástrico o estado de enfermedad. Su unión a proteínas es baja (10%), y tiene una excelente difusión al líquido cefalorraquídeo (80% de la concentración encontrada en sangre)². La difusión a otros tejidos como las articulaciones, humor

Tabla 2 - Principales características farmacocinéticas de los azoles

Medicamento	Presentación	Vida media	Biodisponibilidad VO	Ingesta	Unión a proteínas	Vd (l/kg)	Penetración LCR	Metabolismo	Eliminación	Monitoreo niveles
Fluconazol	IV o VO	20 h	95%	EV/ELL*	10%	2,25-0,7	Alta	Hepático	Riñón	No
Itraconazol	IV o VO	25 h	50%	EV	99%	> 5	Baja	Hepático	Hígado	Sí
Voriconazol	IV o VO	6 h	96%	EV	58%	2	Alta	Hepático	Riñón	Sí
Posaconazol	VO	25 h	≤ 50%	ELL	99%	> 5	Alta	Hepático	Heces	Sí
Isavuconazol*	IV o VO	100 h	Buena	ELL	> 95%	Amplio	?	?	?	?
Ravuconazol*	IV o VO	100 h	Buena	ELL	> 95%	Amplio	?	?	?	?
Albaconazol*	VO	100 h	Excelente	ELL	> 95%	Amplio	?	?	?	?

*Nuevos azoles en investigación, datos aún inconclusos.

EV: estómago vacío; ELL: estómago lleno; IV: intravenoso; LCR: líquido cefalorraquídeo; Vd: volumen de distribución; VO: vía oral.

Tabla 3 - Indicaciones para el uso de azoles en pediatría. Dosis recomendadas por edad

Medicamento	Indicaciones en pediatría	Dosis recomendada		
		Neonatos	1 mes a 2 años	2 a 18 años
Fluconazol	CI* en paciente no neutropénico, CI en paciente estable, no uso previo de azoles Criptococosis Profilaxis antifúngica Dermatofitos Terapia alternativa en micosis endémicas Profilaxis en prematuros	12 mg/kg/día 29 semanas, 0-14 d = cada 72 h; 29 semanas, ≥ 14 d = cada 48 h; 30-36 semanas, 0-14 d = cada 48 h; 30-36 semanas, ≥ 14 d = cada 24 h; ≥ 36 semanas = cada 24 h 3-6 mg/kg 2 veces por semana	12 mg/kg/día en 1 dosis diaria	12 mg/kg/día en una dosis diaria
Itraconazol	Primera línea en micosis endémica Terapia alternativa en aspergilosis invasora Primera línea en aspergilosis broncopulmonar alérgica Profilaxis antifúngica Micosis superficiales y por implantación	No hay datos	5-10 mg/kg/día. En 2 dosis diarias	5-10 mg/kg/día. En 2 dosis diarias
Voriconazol	Primera línea en aspergilosis invasora CI en paciente no neutropénico CI con falla al fluconazol Opción terapéutica en micosis emergentes y endémicas	No hay datos	No hay datos	2-14 años y < 50 kg = 9 mg/kg DI. 4-8 mg/kg cada 12 h mantenimiento. de Mayores 50 kg = 6 mg/kg DI. 3-4 mg/kg cada 12 h mantenimiento
Posaconazol	Terapia de salvamento en infecciones resistentes o con falla al tratamiento convencional Profilaxis antifúngica	No hay datos	No hay datos	Mayores de 13 años. 800 mg diarios repartidos cada 6 o 12 h. Profilaxis 200 mg cada 8 h
Nuevos azoles**	No hay datos	No hay datos	No hay datos	No hay datos

*CI: candidiasis invasora; d: días.

**Isavuconazol, ravuconazol, albaconazol.

vítreo, saliva, secreciones vaginales es similar o incluso más alta que en el suero². Tiene metabolismo hepático en muy poca cantidad. Su eliminación es renal, y se excreta sin mayores modificaciones, lo cual resulta en concentraciones 10 a 20 veces mayores que las encontradas en sangre^{2,19,20}. Como su eliminación depende de la función renal, se requiere el ajuste de dosis en estados de injuria renal²¹. Su actividad es concentración independiente (su actividad fungistática no incrementa luego de alcanzar la concentración máxima)²². En general, no se requiere monitoreo terapéutico de los niveles séricos debido a su excelente biodisponibilidad, índice terapéutico amplio y perfil farmacocinético^{20,23}, aunque podría considerarse en pacientes con falla renal o cuando la susceptibilidad in vitro es baja para obtener una mejor respuesta terapéutica²⁴. Estas características, así como su espectro de actividad, hacen del FLU uno de los medicamentos antifúngicos más utilizados en pediatría²⁵.

El ajuste de la dosis de FLU correspondiente a la del adulto, según el peso corporal, es una estrategia inadecuada. Estudios en niños han demostrado cómo la eliminación de FLU es mucho más rápida en la población pediátrica^{19,26,27}. Esto hace que la vida media del medicamento sea más corta. En los niños, esta es cercana a 20 h, comparado con las 30 h aproximadas descritas en los adultos. El volumen de distribución (Vd) también es más alto en niños, varía entre 1,18 a 2,25 l/kg, disminuyendo progresivamente hasta 0,7 l/kg después de los 15 años^{1,2,26}. Estas diferencias implican que para alcanzar una exposición comparable en los niños, la dosis diaria de FLU debe ser mayor, y por esto la recomendación actual es utilizar 12 mg/kg/día en niños mayores de un mes y hasta los 2 años. Esta dosis asegura alcanzar el objetivo de exposición al medicamento de AUC \geq 400 mg^{*}h/L, lo que asegura un índice AUC/MIC \geq 50 para especies de *Candida* con MIC \leq 8 ug/ml²⁸. En este rango, se consideran los aislamientos con MIC entre 2 y 8 ug/ml para *C. albicans*, *C. parasilopsis* y *C. tropicalis*, actualmente reconocidos como susceptibles dosis dependientes, es decir, que requieren con más razón de dosis altas para poder lograr el efecto clínico deseado^{29,30}, aunque esta dosis podría ser disminuida luego de la identificación y confirmación de una MIC inferior a 2 ug/ml³⁰. Con respecto a *C. glabrata*, los puntos de corte son más altos. Usualmente, no hay cepas 100% susceptibles, sino que se consideran susceptibles dosis dependientes los aislamientos con MIC $<$ 32 ug/ml, por lo cual siempre se requiere de la dosis tope del medicamento²⁹, aunque lo ideal es utilizar un triazol con mejor actividad contra esta especie de *Candida*³¹.

El FLU a las dosis mencionadas, usualmente, es bien tolerado, y los efectos secundarios ocurren en solo el 6% de los pacientes^{1,8}. Los efectos secundarios más informados son alteraciones gastrointestinales, elevación transitoria de transaminasas y reacciones cutáneas. La suspensión del medicamento por toxicidad ocurre en $<$ 5% de los pacientes. Se han reportado, de forma anecdótica, efectos serios incluyendo hepatotoxicidad severa y reacciones cutáneas graves^{1,27}.

Los neonatos, especialmente los prematuros, son la excepción dentro de la población pediátrica, ya que estos sí presentan una depuración más lenta en los primeros días de vida. La vida media es casi de 90 h al nacer, disminuye

a 67 h en la primera semana y a 55 h en la segunda semana²⁶. El Vd también es mayor y más variable. Por estas razones, en neonatos prematuros se requieren dosis más altas pero en intervalos más largos, cada 72 h las primeras 2 semanas y luego cada 48 h hasta completar el primer mes^{22,26,32}. El FLU es un medicamento ampliamente utilizado en unidades de cuidado intensivo neonatales, sin embargo, la determinación de la dosis óptima ha sido difícil debido a los pocos estudios prospectivos de PK/PD en esta población³³. Sin embargo, los datos existentes soportan el ajuste de la dosis según la edad gestacional al nacer, así como la edad posnatal³⁴. El uso de dosis de carga superiores (hasta de 25 mg/kg) podría ser apropiado en neonatos y lactantes pequeños, ya que en este grupo de edad, la utilización de la dosis usual se requerirá aproximadamente entre 5 y 8 días para alcanzar el objetivo de exposición al medicamento AUC/MIC^{22,32}. Esta dosis de carga haría que se alcance de forma más rápida el nivel deseado, incluso en los niños más críticos^{28,33,34}. En niños críticos sometidos a circulación con membrana extracorpórea, en estado de anasarca o con inmunosupresión grave, podría requerirse una dosis de carga más alta, buscando un objetivo terapéutico AUC \geq 800 mg^{*}h/L, que es la recomendación actual en adultos críticos³¹. Sin embargo, se requieren estudios que sustenten esta teoría²⁸.

Las principales indicaciones para el uso de FLU en pediatría son la sospecha de infección invasora por *Candida spp.* que sea susceptible en pacientes no neutropénicos, pacientes estables y que no hayan recibido azoles previamente. También en infecciones por *Cryptococcus spp.* No se recomienda su uso como primera línea en niños con enfermedad grave, estado crítico, neutropenia profunda y sospecha de infección por *C. krusei* o *C. glabrata*⁵. No tiene utilidad en infecciones por *Aspergillus spp.*, *Zigomicetos*, *Scedosporium spp.* y otros mohos ambientales. Otro uso del FLU en pediatría tiene que ver con la prevención de candidiasis invasora, en concreto en la población neonatal de alto riesgo, específicamente los prematuros. En estos pacientes, el FLU ha demostrado disminuir las infecciones por *Candida spp.* Se han utilizado dosis entre 3 y 6 mg/kg 2 veces a la semana durante 6 semanas en menores de 29 semanas para prevención de infección por *Candida spp.*^{1,31}. Este esquema ha demostrado una disminución en la colonización de un 60 a un 22%, y la reducción de candidiasis invasora de un 22 a un 0% en un ensayo clínico controlado³⁵. No se encontró resistencia asociada. Sin embargo, efectos secundarios como el aumento de incidencia de hiperbilirrubinemia directa, hepatotoxicidad, entre otros, el pronóstico neurológico, así como la posibilidad de generar resistencia, han hecho que esta práctica no haya sido aceptada universalmente o realizada de forma rutinaria en todas las unidades de cuidado intensivo neonatales^{31,36}. Por esto, la profilaxis con FLU en neonatos, actualmente, solo se recomienda en centros con una frecuencia de infecciones por *Candida spp.* $>$ 10% en prematuros $<$ 1.000 g en situación de brote³¹. El FLU también se ha empleado de forma profiláctica en pacientes sometidos a trasplante de hígado y células hematopoyéticas, en los cuales también se ha demostrado una reducción de infecciones invasoras por *Candida spp.*, aunque su falta de actividad contra *Aspergillus* limita su uso para este fin^{22,37-39}. Aunque estudios in vitro demuestran sensibilidad en micosis

endémicas, no se recomienda el uso de este medicamento para ninguna infección perteneciente a este grupo (histoplasmosis, paracoccidiodomicosis, blastomicosis, cromoblastomicosis)^{8,18,40}.

Itraconazol

Fue el primer triazol con actividad contra *Aspergillus spp.* Está disponible en cápsulas, suspensión oral y presentación intravenosa. La absorción oral es errática y no supera el 60%, aunque es mejor en la forma líquida que en las capsulas, gracias al vehículo de hidroxipropil-beta-ciclodextrina^{2,41}. La disminución de ácido clorhídrico disminuye la absorción de las cápsulas, mientras que las bebidas ácidas como los cítricos y las bebidas colas la mejoran⁴¹⁻⁴³. La solución oral se absorbe mejor con el estómago vacío, tiene buen sabor y, usualmente, es bien aceptada⁴², aunque su absorción puede verse limitada cuando se administra por sonda gástrica, situación frecuente en niños⁴⁴. Las cápsulas requieren de estómago lleno, generan más molestias gastrointestinales y, además, son más difíciles de deglutir^{20,22}. El ITR tiene una alta unión a proteínas (cerca al 100%), es altamente lipofílico, por lo que la fracción libre se distribuye ampliamente en los tejidos ($V_d \approx 5$ l/kg), por lo que alcanza concentraciones muy adecuadas, incluido en lugares como la uña, en donde puede persistir por meses⁴²; sin embargo, la penetración a líquido cefalorraquídeo es < 10%²⁰. Tiene metabolismo y eliminación por vía hepática. La presentación oral no requiere ajuste de la dosis en insuficiencia renal, sin embargo, con la presentación venosa sí es recomendable, ya que la ciclodextrina se excreta por vía renal en un 80 a 90%^{20,42}. En adultos, se reporta una vida media entre 25 y 50 h, lo que permite la administración de una dosis al día. En niños, la vida media parece ser similar; sin embargo, una dosis diaria no alcanza niveles terapéuticos suficientes. Por eso, se requiere de una administración más frecuente del medicamento, usualmente, 2 dosis al día^{32,45}. Los niños tienen una menor concentración de ácido clorhídrico hasta los 3 años, por lo cual la absorción podría ser menor.

El ITR es bien tolerado en general. En el 10% de los pacientes ocurren náuseas y vómito, puede haber elevación leve y transitoria de transaminasas hepáticas en el 5%^{17,22}. Su principal problema está relacionado con las interacciones medicamentosas, las cuales son frecuentes y con múltiples medicamentos. El ITR es un potente inhibidor de la enzima CYP3A4, por lo que cualquier medicamento que utilice esta vía metabólica es vulnerable^{1,8}.

La PK del ITR es muy variable, incluso inter e intrapaciente. Por esto, es recomendable el monitoreo terapéutico de los niveles del medicamento con el fin de asegurar la absorción y la eficacia, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades que requieren de varios medicamentos de forma simultánea y que presentan infecciones refractarias al tratamiento^{21,46}. La recomendación es tener niveles valle > 0,5 ug/ml cuando se usa de forma profiláctica, y entre 1 y 2 ug/ml cuando se administra de forma terapéutica^{1,13,20,21}. La muestra debe tomarse luego de 7 días de iniciado el tratamiento y nunca antes de la cuarta dosis. Se toma inmediatamente antes de la próxima dosis. Existen pocos estudios en población pediátrica que evalúan los niveles terapéuticos con el fin de ajustar la dosis¹.

El ITR ha sido utilizado con frecuencia en pediatría, tanto para infecciones superficiales como sistémicas; sin embargo, la información acerca de la PK/PD, seguridad y dosis más recomendada en pediatría es escasa^{1,32,42}. Este medicamento no está aprobado por la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos para uso en < 18 años, por lo que se utiliza *off-label* (sin aprobación, basado en estudios de eficacia clínica y seguridad demostrada en series de pacientes que recibieron el medicamento)¹. La información en neonatos es muy limitada, aunque se ha demostrado efectividad y seguridad de la presentación parenteral, a pesar de lo cual no hay recomendaciones establecidas para este grupo de edad³².

La seguridad y la PK del ITR oral se han establecido en pacientes pediátricos inmunocomprometidos, > 2 años^{43,45}. Inicialmente, se recomendaba una dosis de 2,5 mg/kg 2 veces al día. Otros estudios realizados en pacientes con fibrosis quística y receptores de trasplante de médula ósea sugieren la necesidad de una dosis más alta, de 5 mg/kg 2 veces al día, con el fin de mantener niveles > 0,5 ug/ml⁴⁷. En general, los diferentes reportes han mostrado el uso de dosis entre 3 y 10 mg/kg/día, administrados en 2 a 3 dosis¹⁷. Un análisis de 14 pacientes oncohematológicos demostró que la dosis de 8 mg/kg/día podría ser insuficiente para alcanzar los niveles recomendados, por lo que esta debería aumentarse, teniendo en cuenta un monitoreo estricto de los efectos secundarios⁴⁶. En otro estudio similar, donde se incluyeron 39 pacientes con riesgo de aspergilosis y que recibieron profilaxis con ITR en dosis que variaron entre 3 y 16 mg/kg/día, se documentó que la dosis mínima para alcanzar niveles era de 8 mg/kg/día⁴⁴. Para la presentación venosa, la información es mucho más limitada. En un estudio de 33 niños desde los 7 meses de edad, que recibieron ITR a 2,5 mg/kg cada dosis en infusión de una hora, no se demostraron problemas de seguridad (solo un evento adverso menor en el sitio de venopunción), y un análisis de los parámetros farmacocinéticos permitió sugerir que el medicamento puede administrarse en niños > 6 meses, calculando la dosis según el peso⁴⁸. Se requieren más estudios que permitan un mejor ajuste de la dosis en población pediátrica con el fin de utilizar mejor este medicamento.

El ITR está indicado para el manejo de infecciones leves a moderadas por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, aspergilosis broncopulmonar alérgica (mantenimiento y profilaxis). Es la terapia de elección en paracoccidiodomicosis leve a moderada, y se utiliza como terapia de mantenimiento en micosis endémicas graves (histoplasmosis, paracoccidiodomicosis, coccidiodomicosis y blastomicosis), luego de una primera fase con AMB^{8,49}. Es eficaz en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea en niños con infección por el virus de inmunodeficiencia humana; además, ha sido usado con éxito en pacientes trasplantados para prevención de IFI¹⁷. En el ámbito cutáneo, el ITR se utiliza con éxito en población pediátrica para el tratamiento de las dermatofitosis tanto en piel como en uñas, debido a su excelente concentración en estos tejidos^{42,45,50}.

Algunos estudios han demostrado que el ITR es superior al FLU en pacientes con neoplasias hematológicas con fines profilácticos^{51,52}. Sin embargo, su uso podría limitarse en pediatría por la intolerancia. Existe riesgo de pobre adherencia debido a los efectos secundarios molestos en el ámbito gastrointestinal^{37,53}.

La absorción errática, la variabilidad farmacocinética, la importante cantidad de interacciones medicamentosas y la disponibilidad de otros triazoles igual o más efectivos y confiables, han limitado el uso de ITR en pediatría¹⁷.

Voriconazol

Es un derivado sintético del fluconazol. Combina el espectro de actividad del ITR con la biodisponibilidad del fluconazol. Tiene presentación oral e intravenosa. Aprobado para uso pediátrico en > 2 años¹⁸. En adultos, se ha descrito que tiene una alta biodisponibilidad por VO (96%), aunque esta puede ser menor en niños; incluso un estudio en 49 pacientes mostró que era del 66% en niños inmunosuprimidos^{8,54}. Debe consumirse con el estómago vacío para mejorar su absorción. Tiene una vida media de 6 h, lo cual garantiza la administración en más de una dosis al día. Se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo cual < 5% del medicamento es excretado por orina. Su unión a proteínas es del 58%, tiene un buen Vd (2 l/kg) y penetra muy bien al líquido cefalorraquídeo^{8,22}. Los niveles séricos de VOR varían mucho interpaciente, información que ha sido reportada tanto en niños como en adultos⁵⁴. Esto se ha explicado porque su PK no es lineal, por su metabolismo de primer paso saturable, y porque hay pacientes que tienen polimorfismos en CYP2C19, enzima que participa en el metabolismo del medicamento, por lo que un porcentaje de la población puede ser metabolizadora pobre y el resto metabolizadora extensa⁵⁴. El objetivo PK/PD del VOR no ha sido establecido en el contexto clínico, aunque por modelos preclínicos, se ha sugerido que AUC/MIC es el mejor predictor de la eficacia, como ocurre con el fluconazol⁵⁵.

El VOR es bien tolerado en general. Los efectos secundarios más importantes son la hepatotoxicidad, sobre todo elevación de transaminasas (uso restringido en pacientes con falla hepática), alteraciones visuales dosis dependientes y reversibles, *rash* cutáneo e intolerancia gastrointestinal^{8,56,57}. Estos eventos se han reportado en algunos casos hasta en el 33% de los pacientes pediátricos, pero la suspensión del tratamiento es < 5%. Las interacciones medicamentosas son comunes⁵⁷. La presentación IV contiene un vehículo de ciclodextrina, que se acumula en pacientes con falla renal, por lo que debe usarse con precaución⁵⁸.

Estudios recientes indican que existen diferencias importantes en la PK del VOR en niños². El peso, más que la edad, es importante en la determinación de la exposición al medicamento, por lo cual es difícil extrapolar datos de los adultos. Un ensayo clínico demostró que a diferencia de los adultos, la PK en los niños que recibían VOR era lineal con dosis de 3 y 4 mg/kg cada 12 h de la presentación venosa⁵⁶. Estas diferencias limitan la predicción de la exposición a VOR (definida con la curva AUC/tiempo), basado en la dosis de los adultos⁵⁹. Incluso estudios de modelos PK demostraron que la AUC era aproximadamente 3 veces menor en niños que recibieron 4 mg/kg cada 12 h, que en adultos que recibieron la misma dosis^{54,56}. En otro análisis poblacional sobre PK derivado de 3 estudios abiertos que incluyeron 82 niños de 2 a 11 años, se encontró que una dosis de 7 mg/kg o 200 mg cada 12 h era equivalente a la dosis de los adultos⁵⁷. Un estudio mucho más reciente, en

donde se analizó un modelo integrado con absorción de primer orden, así como eliminación lineal y no lineal, y en el que se comparó población adulta y pediátrica, confirma hallazgos previos que demuestran que los niños requieren dosis más altas para alcanzar los objetivos terapéuticos, y propone que la mejor exposición al medicamento (AUC 0-12) se alcanza con el siguiente esquema: los niños entre 2 y 12 años y adolescentes entre 12 y 14 años con peso < 50 kg requieren una dosis de carga de 9 mg/kg intravenosos (IV), la cual es comparable a la dosis de 6 mg/kg utilizada en adultos. La dosis de mantenimiento puede variar entre 4 y 8 mg/kg cada 12 h IV. Para la presentación oral, la mejor exposición al medicamento se alcanzó con dosis de 9 mg/kg cada 12 h (máximo 350 mg, dosis comparable con los 200 mg recomendados en adultos). En pacientes entre 12 y 14 años con peso > 50 kg y todos los mayores de 14 años, las dosis deberían calcularse como en el adulto (6 mg/kg IV dosis de carga, 3-4 mg/kg cada 12 h de mantenimiento IV o 200 mg cada 12 h VO)⁵⁵. El VOR no ha sido estudiado formalmente en neonatos, aunque hay casos reportados donde se ha utilizado como medida de salvamento en infecciones por *Candida* refractarias a otros tratamientos^{60,61}.

Debido al comportamiento no lineal que presenta el VOR a dosis altas, la variación amplia interpacientes, la clara relación entre la concentración de la droga y su respuesta y la duración prolongada de la terapia, se recomienda el monitoreo terapéutico de niveles del medicamento para ayudar a ajustar la dosis. En niños, la escasa evidencia disponible sustenta el monitoreo terapéutico de niveles de VOR, sin embargo, pueden existir dificultades en alcanzar niveles con las dosis usuales, lo cual también apoya el uso de dosis más altas como se mencionó anteriormente^{62,63}. Se recomienda en las siguientes situaciones: luego de iniciada la terapia y una vez alcanzada la concentración estable (en especial, en pacientes críticos o con infecciones serias), luego de ajustes de dosis, cambios en el estado fisiológico del paciente (falla hepática concomitante), administración concomitante de medicamentos que generen interacción, cambio de ruta IV a VO, falta de adherencia y sospecha de factores de riesgo especiales que alteren la PK del VOR^{23,62}. Deben tomarse niveles valle entre 4 y 7 días de iniciada la terapia, y posteriormente, una vez a la semana para mantenerlos en un rango entre 1 y 6 µg/ml. Se ha demostrado aumento de la falla terapéutica y de mortalidad cuando se mantienen niveles inferiores, así como mayor toxicidad cuando los niveles están por encima de este rango^{23,56,62}.

El VOR es el tratamiento de elección en aspergilosis invasora⁶⁴. El estudio realizado por Herbrecht et al.⁶⁵, en el cual se comparó VOR con AMB deoxicolato en 277 pacientes con aspergilosis invasora probable asociada a enfermedades de base, principalmente malignidad hematológica, se demostró mayor probabilidad de respuesta completa o parcial (53 vs. 32%), menor tasa de mortalidad (29 vs. 42%), menor probabilidad de cambio de tratamiento por intolerancia o pobre respuesta (36 vs. 80%), y menor tasa de eventos adversos⁶⁵. Los datos de cohortes grandes en pediatría son escasos. El reporte más grande en pediatría sobre uso de VOR fue una evaluación de 58 niños con IFI probable o comprobada, refractarios al tratamiento o con intolerancia a la terapia convencional. Al menos el 75%

de los pacientes tenían aspergilosis. Luego de 3 meses, el 45% de los pacientes mostraron una respuesta completa o parcial. Solo el 7% no terminaron el tratamiento por intolerancia. En esta misma serie, se demostró el 50% de respuesta en candidemia y el 63% en scedosporiosis⁶⁶. El VOR también reveló tener utilidad en la mayoría de infecciones por levaduras que son resistentes a fluconazol, además de mohos como *Penicillium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.* y los causantes de micosis endémicas⁸. Su mayor espectro contra especies de *Candida* y su buen perfil de seguridad lo hacen una alternativa muy razonable en el paciente pediátrico no neutropénico, incluso en neonatos en unidades de cuidado intensivo neonatales. No tiene ninguna utilidad contra zigomicetos¹⁵.

Posaconazol

Es el último triazol aprobado comercialmente para uso en humanos¹¹. Es un derivado sintético del itraconazol. Su administración es por VO en forma de suspensión. La presentación IV se encuentra en fase de investigación⁸. Tiene una vida media de 25 h y un amplio Vd (Vd = 5 l/kg). Las concentraciones estables en plasma se alcanzan 7 a 10 días luego de iniciada la administración^{11,67}. De forma similar al itraconazol, estudios en voluntarios sanos han demostrado variabilidad interpacientes entre un 35 y un 50%, pero en pacientes enfermos podría ser incluso más alta⁶⁸. A pesar de su larga vida media, la mejor PK se obtiene con dosis de 800 mg/día, divididos en mínimo 2 dosis, esto debido a su absorción saturable (al dar más dosis durante el día, se asegura una mayor exposición sistémica al medicamento). Incluso, hay estudios en voluntarios sanos que demuestran que la administración en 4 dosis al día mejora aún más la biodisponibilidad^{67,69}. Sin embargo, esta no supera el 50%, debido a su baja solubilidad^{69,70}. Las dietas ricas en grasa aumentan la absorción sistémica, por lo cual se administra con el estómago lleno. El pH ácido también mejora la absorción, por esto podría administrarse con bebidas ácidas⁶⁹. Medicamentos como los inhibidores de bomba de protones disminuyen su absorción hasta en un 32%^{11,23,68}. Otros factores, como el estado de las mucosas, también influyen en su absorción. Su metabolismo es hepático, pero no es sustrato del sistema citocromo P450, aunque sí ejerce efecto inhibitorio en el sistema CP3A4, y podría tener interacciones medicamentosas, aunque estas son considerablemente menores que con otros azoles¹¹. Se excreta por las heces, en su mayoría sin modificaciones, por lo que la diarrea también sería un factor que influye en la biodisponibilidad⁷¹. Tiene una alta unión a proteínas (cerca al 100%). El metabolismo y excreción renal es insignificante, no requiere ajuste en pacientes con falla renal¹¹. Similar a otros azoles, el índice PK/PD que mejor describe la actividad del PSC es AUC/MIC en levaduras, mientras que en mohos, este índice y el tiempo por encima de la MIC (T_>MIC) son importantes¹⁶.

La seguridad y efectos secundarios del PSC se han descrito principalmente en adultos con IFI y neutropenia febril. Los eventos secundarios se han reportado hasta en el 38% de los pacientes. Los más comunes son náuseas, vómito, cefalea, dolor abdominal y diarrea. La alteración de la función hepática es infrecuente. Se describen eventos serios, posiblemente relacionados con el medica-

mento, en el 8%, que incluyen erupción severa, alteración importante de enzimas hepáticas y niveles alterados del medicamento⁷². Los estudios en niños son muy escasos. Se limitan a reportes de casos, en los cuales el medicamento ha sido bien tolerado, y no se relatan abandonos de tratamiento^{73,74}.

La PK del PSC en niños < 18 años no ha sido estudiada, por lo tanto, se desconoce la dosis apropiada¹¹. Estudios exploratorios, que han incluido pacientes desde los 8 años, han demostrado que no existe una diferencia significativa del comportamiento del medicamento en niños con respecto a adultos; incluso en aquellos que reciben dosis similares a las del adulto, en este grupo de edad se han alcanzado niveles similares en plasma. Un estudio multicéntrico retrospectivo describió 15 pacientes entre 3 y 17 años que recibieron PSC como terapia de salvamento en IFI probables o probadas a una dosis media de 21 mg/kg/día por un tiempo promedio de 1 mes. No hubo suspensión de tratamiento, y la respuesta fue parcial o completa en 10 de los 15 pacientes, lo que permitió concluir que el PSC era una alternativa segura, bien tolerada y se podía considerar como opción de tratamiento de salvamento en IFI⁷³. Están en proceso estudios patrocinados por la casa farmacéutica creadora del medicamento, en los que se analizan las características farmacocinéticas y el perfil de seguridad en niños por fuera del período neonatal¹. El monitoreo de los niveles no se utiliza actualmente, ya que no ha sido definida la concentración sérica más adecuada; tampoco su correlación con la eficacia clínica. Sin embargo, la PK no lineal, la baja disponibilidad por VO, la variabilidad en la biodisponibilidad y el comportamiento del medicamento en el ámbito interpaciente, especialmente en población enferma, la relación impredecible entre la dosis y la concentración plasmática, la absorción saturable, además de las interacciones medicamentosas, soportan la necesidad de realizar monitoreo de niveles y que en un futuro cercano, el monitoreo de niveles posiblemente será una recomendación importante^{68,75,76}. Debido al tiempo entre 7 y 10 días que demora el medicamento en alcanzar su concentración estable, los niveles deberían medirse idealmente luego del séptimo día. De manera provisional, los estudios realizados en adultos sugieren mantener unos niveles valle superiores a 700 ng/ml tanto para profilaxis como para tratamiento, requiriendo un aumento de los mismos a 1.250 ng/ml si la respuesta es pobre^{68,77}, aunque estos niveles pueden ser difíciles de conseguir⁷⁸.

El PSC es un antifúngico de amplio espectro. Tiene potente actividad contra hongos endémicos, oportunistas y dermatofitos. Su principal característica, es que además de los hongos cubiertos por el VOR, es el único con actividad *in vitro* e *in vivo* contra zigomicetos^{70,79}. En Europa, ha sido aprobado en > 18 años para el tratamiento de aspergilosis, fusariosis, cromoblastomycosis y coccidioidomycosis refractarias o con intolerancia a tratamiento estándar, y como tratamiento de primera línea en candidiasis orofaríngea^{11,64,69}. Su amplio espectro lo ha convertido en una alternativa muy importante para la prevención de las IFI en pacientes de alto riesgo. Actualmente, está indicado en profilaxis contra las IFI en pacientes con quimioterapia para leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y receptores de trasplante hematopoyético con altas dosis de esteroides⁶⁸. En Estados Unidos, está aprobado en

> 13 años bajo las mismas indicaciones, y además, para profilaxis de aspergilosis y candidiasis en pacientes de alto riesgo por neutropenia prolongada¹¹. En pediatría, las indicaciones probablemente son las mismas si se tiene en cuenta que por ahora su uso es sobre todo experimental en esta población^{11,73}.

Nuevos azoles

La frecuencia y espectro creciente de las IFI y otras micosis emergentes durante los últimos años han inducido un incremento en el uso de antifúngicos. Sin embargo, problemas como las resistencias intrínsecas o adquiridas han llevado a investigar nuevos medicamentos con espectros más amplios, menos toxicidad y biodisponibilidad mejorada. Dentro de estos medicamentos, se encuentra una nueva generación de azoles que tienen en común una vida media prolongada, mejor tolerancia y biodisponibilidad, menos interacciones medicamentosas y amplio espectro contra la mayoría de especies cubiertas por los otros azoles, incluyendo aquellas cepas con resistencias intrínsecas o adquiridas, así como contra hongos emergentes. Estos medicamentos se encuentran en fases de investigación, los estudios de eficacia y seguridad en adultos aún son escasos, la información con la que se cuenta proviene hasta el momento de modelos animales y estudios de primera y segunda fase en humanos adultos. No existe ningún tipo de información publicada sobre el uso de estos medicamentos en población pediátrica⁸⁰. Aunque los resultados parecen ser esperanzadores, las posibilidades reales de estos agentes solamente serán entendidas en los próximos años cuando se disponga de más información disponible de los ensayos clínicos que se encuentran en proceso^{12,80}.

Isavuconazol

El isavuconazonium, que es la prodroga hidrosoluble del isavuconazol, está disponible en presentación IV y VO⁸. Es un medicamento de amplio espectro, con algunas ventajas potenciales sobre otros azoles con espectro similar. A diferencia del ITR y el VOR, no requiere de ciclodextrina para aumentar su solubilidad⁸¹. Hasta el momento, la información sobre la PK del medicamento ha sido definida en modelos animales y en humanos voluntarios⁸¹. Su absorción se ve afectada mínimamente con los alimentos. Tiene una vida media de eliminación muy prolongada, lo cual podría representar esquemas de dosificación intermitentes (incluso hasta una vez por semana). Tiene un amplio Vd y alta unión a proteínas, además su PK es lineal. Parece tener menos interacciones medicamentosas^{12,81}. Este medicamento tiene actividad *in vitro* e *in vivo* en modelos murinos contra *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Paecilomyces spp.*, y dermatofitos. También parece ser efectivo contra *Cladophialophora spp.*⁸². Su potencial actividad contra zigomicetos puede ser una ventaja. No tiene actividad contra *Fusarium spp.* y *Scedosporium spp.*⁸³. Entre los aspectos que aún se desconocen sobre el medicamento están la variabilidad PK entre pacientes, el perfil tóxico, especialmente lo correspondiente a alteraciones hepáticas (evento común en todos los azoles), así

como el impacto clínico. A la fecha, es el más avanzado de los nuevos azoles, con el que se están realizando estudios de fase III en adultos^{12,80,81}.

Ravuconazol

Es un medicamento similar al isavuconazol. Es fungicida, con una biodisponibilidad de 47 a 74%, con PK lineal y una vida media larga, de aproximadamente 100 h, lo que podría permitir dosis intermitentes^{2,80}. Se absorbe muy bien por VO, y esta mejora con los alimentos. Estudios en ratones demuestran una excelente concentración en tejidos, especialmente el pulmonar^{84,85}. Además del espectro del isavuconazol, parece ser activo contra *Histoplasma capsulatum*⁸⁶. Ha sido probado en estudios de fase I y II^{12,80}. En un estudio comparativo con el FLU para manejo de candidiasis esofágica, mostró una eficacia del 76%, luego de 7 días de terapia⁸⁷.

Albaconazol

Es el triazol más reciente, disponible en presentación oral⁸. Altamente potente, con una excelente biodisponibilidad y amplia distribución en los tejidos. Tiene actividad contra *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Malassezia spp.*, dermatofitos, *Aspergillus spp.* y *Paecilomyces spp.*^{12,88,89}. En adultos, se han llevado estudios fase II en onicomicosis y vulvovaginitis^{80,90}.

Conclusión

En comparación con la población adulta, los pacientes pediátricos presentan diferencias en su biología, factores predisponentes, epidemiología y presentación de las infecciones fúngicas. Durante la última década, se ha presentado un rápido desarrollo de nuevos antifúngicos. A pesar de que no todos han sido aprobados para ser usados en niños, cada vez hay más información disponible acerca del uso y desarrollo de estos medicamentos en esta población, esto debido a que las IFI también han venido en ascenso, y problemas como la aparición de nuevos agentes etiológicos, la resistencia a medicamentos, tanto intrínseca como adquirida, son cada vez más comunes. Por esto, la terapia antifúngica cada día es más compleja, y es importante conocerla y entenderla para poder brindar un tratamiento más objetivo a los pacientes. Los triazoles hacen parte fundamental del armamento terapéutico antifúngico en pediatría. El FLU ha sido el más estudiado y ampliamente utilizado, y a la fecha, es el que cuenta con mejor evidencia sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas en pediatría. Para los otros triazoles, la información aún es muy limitada, y se deriva en su mayoría de series de casos en los cuales estos medicamentos se han utilizado en indicaciones similares a las vigentes para los adultos, que revelan similitudes y diferencias con respecto a la respuesta. Pero los datos recogidos en los estudios sobre FLU han demostrado que la extrapolación de información de estudios realizados en adultos es completamente inadecuada, ya que estos han sido incapaces de demostrar el comportamiento y disposición de estos medicamentos en niños. Lo anterior resalta la necesidad de realizar estudios de PK/PD dedicados exclusiva-

mente a la población pediátrica, ya que para lograr el éxito terapéutico es fundamental obtener conocimientos sobre la adecuada administración del tratamiento, basándose en la manera como se distribuya en el organismo y en su interacción con el huésped y el agente etiológico. Debe tenerse en cuenta que uno de los principales inconvenientes para lograr lo anterior son las dificultades concernientes a la investigación en menores de edad.

Agradecimientos

A las doctoras Ángela Restrepo M., Andrea Restrepo G. y Mónica Trujillo H., por su asesoría.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

Bibliografía

- Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1343-53.
- Watt K, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M. Pharmacokinetics of antifungal agents in children. *Early Hum Dev.* 2011;87 Suppl 1:S61-5.
- Steinbach WJ. Critical importance of antifungal dosing in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:283-4.
- Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1083-8.
- Andes DR. Azoles. En: Kauffman CA, Pappas PG, Sobel J, Dismukes WE, eds. *Essentials of Clinical Mycology*. 2. ed. Londres: Springer; 2011. p. 61-93.
- Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1289-96.
- Rex J, Stevens D. Systemic Antifungal Agents. En: Mandel G, Bennett J, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 1. 7. ed. Filadelfia, PA. United States: Chirchill Livingston ELSEVIER; 2010. p. 549-63.
- Blyth CC. Antifungal azoles: old and new. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:506-7.
- Abuhammour W, Habte-Gaber E. Newer antifungal agents. *Indian J Pediatr.* 2004;71:253-9.
- Glöckner A. Innovative antifungals for treatment of invasive fungal infections. *Internist (Berl).* 2011;52:1118-24, 1126.
- Groll AH, Lehrnbecher T. Posaconazole for paediatric patients: status of development and future perspectives. *Mycoses.* 2008;51 Suppl 2:5-11.
- Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11:165-74.
- Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:198-210.
- Clancy CJ, Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:573-5.
- Bliss JM, Wellington M, Gigliotti F. Antifungal pharmacotherapy for neonatal candidiasis. *Semin Perinatol.* 2003;27:365-74.
- Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:1-10.
- Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK Jr, Smith PB. Pediatric antifungal agents. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:553-8.
- Groll AH. Efficacy and safety of antifungals in pediatric patients. *Early Hum Dev.* 2011;87 Suppl 1:S71-4.
- Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF, Yeates RA, Zimmermann T. Fluconazole: comparison of pharmacokinetics, therapy and in vitro susceptibility. *Mycoses.* 1997;40:259-65.
- Ashley E, Lewis R, Lewis J, Martin C, Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clinical Infectious Diseases.* 2006;43(Suppl 1):S28-39.
- Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs.* 2011;71:2405-19.
- Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:895-915, viii.
- Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:580-6.
- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:24-34.
- Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD006343.
- Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:325-9.
- Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1955-60.
- Piper L, Smith PB, Hornik CP, Cheifetz IM, Barrett JS, Moorthy G, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:375-8.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2846-56.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:435-47.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
- Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs.* 2007;9:311-21.
- Turner K, Manzoni P, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM. Fluconazole pharmacokinetics and safety in premature infants. *Curr Med Chem.* 2012;19:4617-20.
- Wade KC, Wu D, Kaufman DA, Ward RM, Benjamin DK Jr, Sullivan JE, et al; National Institute of Child Health and Development Pediatric Pharmacology Research Unit Network. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:4043-9.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med.* 2001;345:1660-6.
- Long SS, Stevenson DK. Reducing *Candida* infections during neonatal intensive care: management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr.* 2005;147:135-41.
- Ng TB, Cheung RC, Ye Xj, Fang EF, Chan YS, Pan WL, et al. Pharmacotherapy approaches to antifungal prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1695-705.
- Metzke B, Neubauer WC, Hieke S, Jung M, Wäsch R, Engelhardt M. Use of systemic antifungals in daily clinical practice in the haematology and oncology setting: results of a prospective observational analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:953-63.
- Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated

- with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000;96:2055-61.
40. Regazzi M, Billaud EM, Lefeuvre S, Stronati M. Pharmacokinetics of antifungal agents in neonates and young infants. *Curr Med Chem*. 2012;19:4621-32.
 41. Jullien V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungal drugs in children. *Arch Pediatr*. 2011;18 Suppl 1:S42-7.
 42. Gupta AK, Cooper EA, Ginter G. Efficacy and safety of itraconazole use in children. *Dermatol Clin*. 2003;21:521-35.
 43. Groll AH, Wood L, Roden M, Mickiene D, Chiou CC, Townley E, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclo-dextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2554-63.
 44. Simon A, Besuden M, Vezmar S, Hasan C, Lampe D, Kreutzberg S, et al. Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. *Support Care Cancer*. 2007;15:213-20.
 45. De Repentigny L, Ratelle J, Leclerc JM, Cornu G, Sokal EM, Jacq-min P, et al. Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:404-8.
 46. Baietto L, G De Rosa F, D'avolio A, Marra C, Pace S, Biasin E, et al. Prophylactic drug monitoring of itraconazole in an oncohematological pediatric patient population. *Ther Drug Monit*. 2012;34:604-6.
 47. Hennig S, Wainwright CE, Bell SC, Miller H, Friberg LE, Charles BG. Population pharmacokinetics of itraconazole and its active metabolite hydroxy-itraconazole in paediatric cystic fibrosis and bone marrow transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:1099-114.
 48. Abdel-Rahman SM, Jacobs RF, Massarella J, Kauffman RE, Bradley JS, Kimko HC, et al. Single-dose pharmacokinetics of intravenous itraconazole and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in infants, children, and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2668-73.
 49. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807-25.
 50. Lachapelle JM, De Doncker P, Tennstedt D, Cauwenbergh G, Janssen PA. Itraconazole compared with griseofulvin in the treatment of tinea corporis/cruris and tinea pedis/manus: an interpretation of the clinical results of all completed double-blind studies with respect to the pharmacokinetic profile. *Dermatology*. 1992;184:45-50.
 51. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Br J Haematol*. 2005;131:22-8. Fe de erratas en: *Br J Haematol*. 2005;132:665.
 52. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol*. 1999;105:901-11.
 53. Castagnola E, Machetti M, Bucci B, Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azole derivatives. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:86-95.
 54. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4116-23.
 55. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3032-42.
 56. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Sáez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2166-72.
 57. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:935-44.
 58. Zaoutis T, Walsh TJ. Antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:592-7.
 59. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2546-53.
 60. Muldrew KM, Maples HD, Stowe CD, Jacobs RF. Intravenous voriconazole therapy in a preterm infant. *Pharmacotherapy*. 2005;25:893-8.
 61. Turan O, Ergenekon E, Hirfanoğlu IM, Onal EE, Baş VN, Türkyilmaz C, et al. Combination antifungal therapy with voriconazole for persistent candidemia in very low birth weight neonates. *Turk J Pediatr*. 2011;53:19-26.
 62. Chen J, Chan C, Colantonio D, Seto W. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit*. 2012;34:77-84.
 63. Doby EH, Benjamin DK Jr, Blaschke AJ, Ward RM, Pavia AT, Martin PL, et al. Therapeutic monitoring of voriconazole in children less than three years of age: a case report and summary of voriconazole concentrations for ten children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:632-5.
 64. Karthaus M. Treatment of aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:427; respuesta del autor 427-8.
 65. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global *Aspergillus* Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
 66. 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;21:240-8.
 67. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:211-20.
 68. Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2806-13.
 69. Katragkou A, Tsikopoulou F, Roilides E, Zaoutis TE. Posaconazole: when and how? The clinician's view. *Mycoses*. 2012;55:110-22.
 70. Groll AH, Walsh TJ. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:467-87.
 71. Vehreschild JJ, Müller C, Farowski F, Vehreschild MJ, Cornely OA, Fuhr U, et al. Factors influencing the pharmacokinetics of prophylactic posaconazole oral suspension in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:987-95.
 72. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1726-34.
 73. Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, Garbino J, Gruhn B, Kontny U, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1043-5.
 74. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole

- zole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348-59.
75. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5503-10.
 76. Vaes M, Hites M, Cotton F, Bourguignon AM, Csergö M, Rasson C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:6298-303.
 77. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:115-9.
 78. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;44:2-12.
 79. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2009-15.
 80. Türel O. Newer antifungal agents. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:325-38.
 81. Livermore J, Hope W. Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8:759-65.
 82. Badali H, De Hoog GS, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, Meis JF. Use of amplified fragment length polymorphism to identify 42 *Cladophialophora* strains related to cerebral phaeohyphomycosis with in vitro antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2350-6.
 83. Thompson GR 3rd, Wiederhold NP. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole. *Mycopathologia*. 2010;170:291-313.
 84. Arikan S, Rex JH. Ravuconazole Eisai/Bristol-Myers Squibb. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3:555-61.
 85. Mikamo H, Yin XH, Hayasaki Y, Shimamura Y, Uesugi K, Fukayama N, et al. Penetration of ravuconazole, a new triazole antifungal, into rat tissues. *Chemotherapy*. 2002;48:7-9.
 86. Clemons KV, Martinez M, Calderón L, Stevens DA. Efficacy of ravuconazole in treatment of systemic murine histoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:922-4.
 87. Beale M, Queiroz-Telles F, Banhegyi D, Li N, Pierce P. Randomized, double-blind study of the safety and antifungal activity of ravuconazole relative to fluconazole in esophageal candidiasis. En: Program and abstracts of the 41st International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2001. p. Abstract J-1621.
 88. Miller JL, Schell WA, Wills EA, Toffaletti DL, Boyce M, Benjamin DK Jr, et al. In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:384-7.
 89. Garau M, Pereiro M Jr, Del Palacio A. In vitro susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, albaconazole (UR-9825), and other antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2342-4.
 90. González GM, Robledo E, Garza-González E, Elizondo M, González JG. Efficacy of albaconazole against *Candida albicans* in a vaginitis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4540-1.