

# Boletín Farmacológico

Volumen 4, Número 2 / Agosto 2013

## **Voriconazol: utilidad clínica de la determinación de las concentraciones plasmáticas**

*Dra. Maynés López*

Voriconazol es un triazol de segunda generación. Los triazoles inhiben la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima lanosterol 14-a-desmetilasa dependiente del citocromo P450 fúngico. Constituye actualmente el tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasiva. Además su uso está aprobado en el tratamiento de candidiasis sistémicas y otras micosis sistémicas. En nuestro país se dispone de comprimidos para uso oral de 200 mg.

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son alteraciones visuales, como visión borrosa y alteración de la visión en colores, que es un efecto reversible y reacciones adversas cutáneas. Al igual que otros triazoles, voriconazol se ha asociado a hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad por voriconazol es un efecto adverso independiente de la dosis, puede asociarse a patrones de colestasis e injuria celular, siendo generalmente leve y reversible. En ensayos clínicos controlados se ha reportado con una frecuencia de 20 %, pero se describe una frecuencia de hasta 50 % en estudios observacionales. Raramente se ha asociado a hepatotoxicidad grave.

De sus propiedades farmacocinéticas se destaca elevada biodisponibilidad oral, metabolismo hepático saturable mediante enzimas del citocromo P450 fundamentalmente CYP 2C19, 2C9, y en menor medida 3A4, lo que determina un elevado número de interacciones farmacológicas. Estas características, sumadas a la variabilidad de su absorción con comidas ricas en grasas, la presencia de enfermedad hepática y de polimorfismos genéticos, determinan una amplia variabilidad intra e interindividual, motivo por el cual se justificaría la determinación de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, el rol de ésta en relación a su eficacia y seguridad no es claro. Varios estudios clínicos, con muestras pequeñas, heterogeneidad de pacientes y tiempos variables de toma de la muestra, han mostrado resultados contradictorios. En la mayoría de los trabajos la determinación se realizó mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento).

Un estudio prospectivo que incluyó 52 pacientes con infección fúngica invasiva mostró mayor frecuencia de fracaso terapéutico en pacientes con niveles de voriconazol menores a 1 mg/l (46%), comparado con aquellos con niveles mayores a 1 mg/l (12%) (p 0,02). Si bien no se han establecido con certeza los niveles terapéuticos objetivos de voriconazol, se recomiendan generalmente entre 0,5-2 mg/l, dependiendo de la CIM del patógeno y el sitio de infección.

En este trabajo también, se reportaron casos de toxicidad neurológica en pacientes con concentraciones plasmáticas de voriconazol > 5,5 mg/l en 5 pacientes y ningún efecto adverso grave en los pacientes con concentraciones plasmáticas por debajo de este rango. No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de hepatotoxicidad.

Con la información disponible, no se ha demostrado el beneficio clínico de la determinación sistemática de las concentraciones plasmáticas de voriconazol; podría ser útil la determinación para aquellos pacientes no respondedores al tratamiento con el objetivo de ajustar la dosis o en casos de sospecha de toxicidad grave.

En nuestro país aún no se ha validado la técnica HPLC para determinación de concentraciones plasmáticas de voriconazol.

### **Bibliografía:**

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. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:201-11.

Miyakis S, van Hal J, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:927-933.

European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de VFEND®. Disponible en formato web: <http://www.ema.europa.eu/humandocs>