



Caso clínico

Contribución del metabolito N-óxido en la monitorización terapéutica de voriconazol en un paciente con aspergilosis invasiva

Contribution of N-oxide metabolite in the therapeutic drug monitoring of voriconazole in a patient with invasive aspergillosis

Irene Orozco Cifuentes*, Adrián Domínguez García, María Jiménez Meseguer, Elena García Benayas y Benito García Díaz

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España

Introducción

El voriconazol es un antifúngico utilizado en el tratamiento de infecciones fúngicas severas, incluyendo aspergilosis invasiva. Su monitorización farmacocinética está justificada por presentar una alta variabilidad inter- e intraindividual, un elevado riesgo de interacciones, una farmacocinética no lineal y por la presencia de polimorfismos genéticos¹.

El voriconazol es metabolizado en el hígado, principalmente por la isoenzima CYP2C19, dando lugar a un metabolito inactivo, el N-óxido². La determinación de la concentración mínima (Cmin) de N-óxido y el cálculo de la relación metabólica (RM) proporciona información útil acerca de su metabolización³. La RM es el cociente entre la Cmin de N-óxido y la Cmin de voriconazol.

Una RM y Cmin N-óxido elevadas serían atribuibles a pacientes con fenotipo metabolizador rápido, mientras que una RM y Cmin N-óxido disminuidas serían propias de metabolizadores lentos, descartando de este modo la influencia de otros factores como interacciones farmacológicas o disfunción hepática⁴.

El objetivo es describir el caso de un paciente con aspergilosis invasiva tratado con voriconazol, donde la medición de la Cmin N-óxido y la determinación de la RM fue crucial para identificar el fenotipo metabólico y guiar los ajustes de dosis.

Descripción del caso

Un varón de 68 años ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital terciario por shock séptico con fracaso multiorgánico secundario a infección respiratoria. Durante su estancia, su situación clínica derivó en alteraciones fisiopatológicas tales como inestabilidad hemodinámica, deterioro de la función renal y hepática, hipoglucemia y alteraciones neurológicas con polineuropatía severa.

Ante la presencia de fiebre, aumento de reactantes de fase aguda y deterioro respiratorio con broncoespasmo severo, se solicitó cultivo microbiológico de broncoaspirado (BAS) y lavado broncoalveolar (BAL), así como determinación de marcadores fúngicos en muestras respiratorias y suero.

Tras el aislamiento de *Aspergillus* sp. por crecimiento en cultivo de BAS y BAL, y galactomanano positivo en suero, se inició tratamiento con isavuconazol intravenoso a la dosis estándar ante la sospecha de aspergilosis invasiva.

Las pruebas de tomografía computarizada confirmaron afectación pulmonar y cerebral, por lo que, a los 10 días se decidió modificar el tratamiento a voriconazol por su mayor evidencia en aspergilosis invasiva⁵ y su alta lipofilia, que garantiza la penetrancia a tejido cerebral⁶. Se inició voriconazol intravenoso con una dosis de carga de 420 mg/12 h (6 mg/kg), seguido de un mantenimiento de 280 mg/12 h (4 mg/kg)⁷.

Desde el servicio de farmacia se llevó a cabo la monitorización farmacocinética de voriconazol mediante el programa MwPharmce: sup]®, basado en ajuste bayesiano, estableciendo un intervalo objetivo entre 2–5,5 µg/ml para el tratamiento^{3,7}. Las muestras fueron enviadas al Centro Nacional de Microbiología. La determinación de la Cmin de voriconazol y de N-óxido fue realizada por cromatografía líquida.

A los 7 días del inicio de voriconazol se obtuvo la primera determinación, una Cmin voriconazol = 1,20 µg/ml, Cmin N-óxido = 2,17 µg/ml y RM = 1,80. Puesto que la determinación de perfiles genéticos no era una técnica rutinaria en nuestro centro, y ante la urgencia de la situación, se optó por utilizar la RM como indicador del fenotipo metabólico del paciente.

Según el algoritmo terapéutico consultado³, cuando la Cmin de voriconazol se encuentra entre 1–2 µg/ml y la RM es mayor a 1,15 el paciente es considerado metabolizador rápido y se debe incrementar la dosis un 33–50%. Con base en esta recomendación, se decidió aumentar la dosis a 560 mg/12 h (8 mg/kg).

Diez días después se realizó una nueva determinación en la que se obtuvo una Cmin voriconazol = 5,60 µg/ml, Cmin N-óxido = 3,57 µg/ml y RM = 0,63. Esta variabilidad farmacocinética puede explicarse por la farmacocinética no lineal de voriconazol, sumado a las alteraciones

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irene.orozco@salud.madrid.org (I. Orozco Cifuentes).

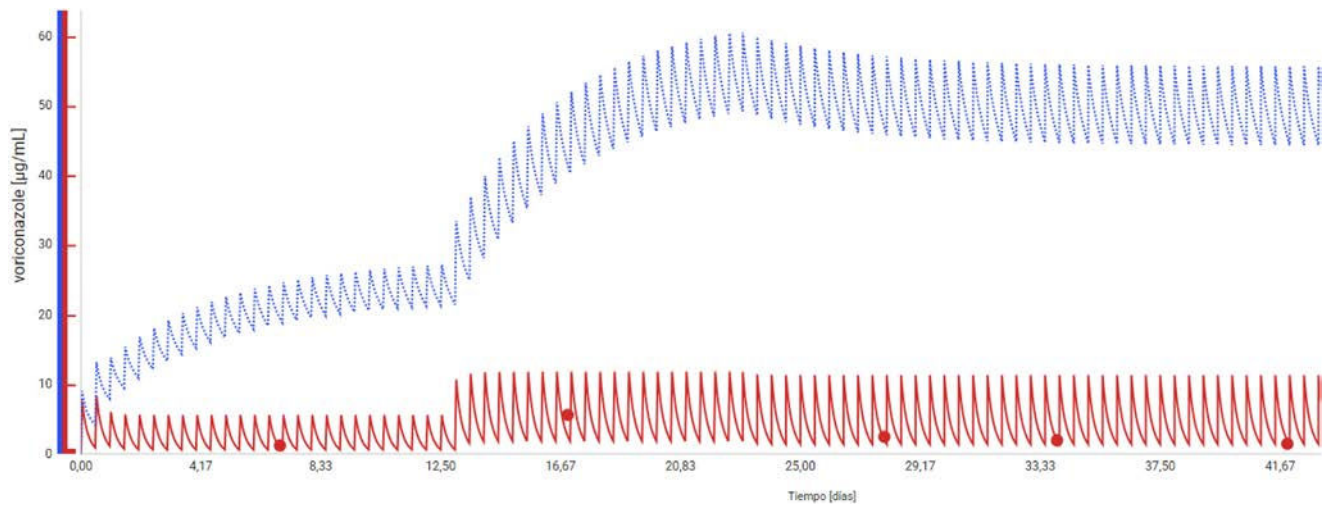


Figura 1. Monitorización farmacocinética de voriconazol vía intravenosa. Línea inferior: comportamiento farmacocinético del paciente. Línea superior: comportamiento farmacocinético poblacional. Punto: concentración plasmática mínima de voriconazol.

Tabla 1

Evolución cronológica de los cambios de dosis, concentraciones plasmáticas de voriconazol (µg/ml) y N-óxido (µg/ml)

Fecha	Dosis	Cmin VRC	Cmin NOX	RM	Ajuste dosis
21/02/2024	280 mg/12 h IV	1,20	2,17	1,80	560 mg/12 h IV
02/03/2024	560 mg/12 h IV	5,60	3,57	0,63	490 mg/12 h IV
13/03/2024	490 mg/12 h IV	2,45	3,32	1,35	
19/03/2024	490 mg/12 h IV	1,94	2,55	1,31	
27/03/2024	490 mg/12 h IV	1,44	2,46	1,70	560 mg/12 h vo
09/04/2024	560 mg/12 h VO	1,85	3,17	1,71	720 mg/12 h VO
23/04/2024	720 mg/12 h VO	3,43	3,56	1,03	
01/05/2024	720 mg/12 h VO	5,46	4,55	0,83	600 mg/12 h
14/05/2024	600 mg/12 h VO	4,25	4,65	1,09	
27/05/2024	600 mg/12 h VO	7,16	4,32	0,60	400 mg/12 h VO
10/06/2024	400 mg/12 VO	2,18	2,88	1,32	
17/07/2024	400 mg/12 h VO	2,02	2,26	1,11	500 mg/12 h VO
14/08/2024	500 mg/12 h VO	2,07	2,29	1,10	

IV: vía intravenosa; NOX: N-óxido; RM: relación metabólica; VO: vía oral; VRC: voriconazol.

fiopatológicas causadas por la situación crítica del paciente⁸. Por ello, se recomendó una discreta disminución de la dosis a 490 mg/12 h (7 mg/kg), teniendo en cuenta el fenotipo metabolizador rápido. La [figura 1](#) y la [tabla 1](#) muestran cómo las siguientes determinaciones semanales se encontraban en rango terapéutico.

Seis semanas después, por mejoría del paciente, se pasó a vía oral. Puesto que la biodisponibilidad de voriconazol por esta vía es del 96%, se aumentó la dosis a 560 mg/12 h (8 mg/kg). Tras 113 días de ingreso en UCI, se trasladó a la planta de hospitalización por estabilidad hemodinámica, mejoría neurológica y respiratoria. Quince días después, fue dado de alta a un hospital de cuidados intermedios con seguimiento por la unidad de enfermedades infecciosas del hospital de referencia.

Se continuaron realizando determinaciones de voriconazol, N-óxido y ajustes de dosis guiados por el algoritmo terapéutico consultado y los resultados del programa farmacocinético, inicialmente cada 15 días y posteriormente de manera mensual ([fig. 2](#), [tabla 1](#)). El paciente estuvo en tratamiento con voriconazol un total de 208 días.

Dada la mejoría radiológica de las lesiones pulmonares y cerebrales, los cultivos negativos de BAS, mejor perfil farmacocinético y menor toxicidad asociada, se decidió modificar el tratamiento a isavuconazol, el cual se mantuvo hasta completar 238 días.

Discusión

La medición de la Cmin N-óxido y la determinación de la RM son parámetros de interés para la monitorización farmacocinética de voriconazol. Su determinación es reflejo de la capacidad metabólica del fármaco en un momento dado, y podría ayudar a anticipar y guiar los ajustes de dosis, en particular en situaciones clínicas complejas.

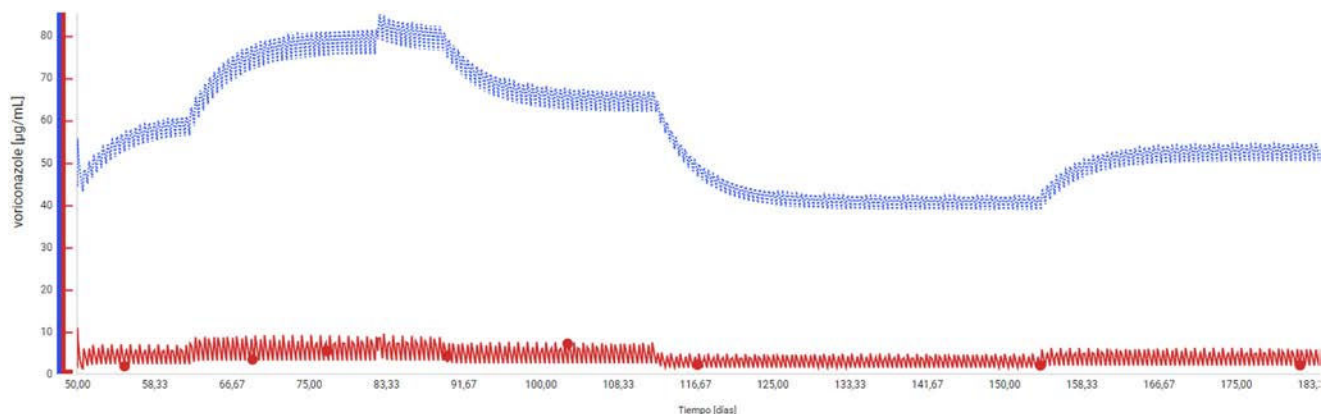


Figura 2. Monitorización farmacocinética de voriconazol vía oral. Línea inferior: comportamiento farmacocinético del paciente. Línea superior: comportamiento farmacocinético poblacional. Punto: concentración plasmática mínima de voriconazol.

Boglione-Kerrien et al. diseñaron un algoritmo terapéutico basado en la RM, teniendo en cuenta los resultados de su modelo multivariante, para mejorar la monitorización farmacocinética de voriconazol y la calidad del ajuste de dosis. Muestran cómo la RM puede ser una herramienta adicional para comprender la variabilidad del fármaco³.

Se ha descrito ampliamente la variabilidad significativa de voriconazol. Encalada et al. describen una variabilidad interindividual del 75,6% y una variabilidad intraindividual del 40,1% en las C_{min}, lo que explica las variaciones de concentraciones obtenidas en nuestro paciente⁹.

De este caso se puede concluir que la identificación del fenotipo metabólico mediante el algoritmo basado en la RM resulta útil para la optimización del tratamiento con voriconazol en pacientes en quienes se sospecha de un metabolismo alterado, siendo una herramienta complementaria a la genotipificación de CYP2C19. De hecho, a día de hoy, forma parte de nuestra práctica habitual.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que para la publicación de este caso se obtuvo el consentimiento informado del paciente.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para elaborar este artículo.

Declaración de autoría

Los autores del trabajo que remiten el envío a la revista Farmacia Hospitalaria aseguran que todos han participado de forma sustancial en la elaboración, corrección y aprobación de la versión final del presente manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Irene Orozco Cifuentes: Writing – review & editing, Writing – original draft. **Adrián Domínguez García:** Writing – review & editing. **María Jiménez Meseguer:** Writing – review & editing. **Elena García Benayas:** Writing – review & editing. **Benito García Díaz:** Writing – review & editing.

Bibliografía

1. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(11):881–95. doi:[10.1080/17425255.2019.1671971](https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1671971).
2. Barbarino JM, Owusu Obeng A, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: voriconazole pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genom.* 2017;27(5):201–9. doi:[10.1097/FPC.0000000000000276](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000276).
3. Boglione-Kerrien C, Morcet J, Scailteux LM, Bénézit F, Camus C, Mear JB, et al. Contribution of voriconazole N-oxide plasma concentration measurements to voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive fungal infection. *Mycoses.* 2023;66(5):396–404. doi:[10.1111/myc.13570](https://doi.org/10.1111/myc.13570).
4. Veringa A, Ter Avest M, Touw DJ, Alffenaar JC. Comment on: utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3316–7. doi:[10.1093/jac/dkw284](https://doi.org/10.1093/jac/dkw284).
5. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J.* 2021;51(Suppl 7):143–76. doi:[10.1111/imj.15591](https://doi.org/10.1111/imj.15591).
6. Góralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection.* 2018;46(4):443–59. doi:[10.1007/s15010-018-1152-2](https://doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2).
7. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127–53. doi:[10.1007/s00134-020-06050-1](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1).
8. Morales Castro D, Dresser L, Granton J, Fan E. Pharmacokinetic alterations associated with critical illness. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(2):209–20. doi:[10.1007/s40262-023-01213-x](https://doi.org/10.1007/s40262-023-01213-x).
9. Encalada Ventura MA, van Wanrooy MJ, Span LF, Rodgers MG, van den Heuvel ER, Uges DR, et al. Longitudinal analysis of the effect of inflammation on voriconazole trough concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):2727–31. doi:[10.1128/AAC.02830-15](https://doi.org/10.1128/AAC.02830-15).