

NUEVOS AZOLES: VORICONAZOL

José L. Pérez^a, Remedios Guna^b, Nieves Orta^b y Concepción Gimeno^b

Servicios de Microbiología, ^aHospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, y
^bHospital Clínico Universitario de Valencia

La importancia y gravedad de las infecciones fúngicas son de sobra conocidas y su frecuencia, tal como demuestran las encuestas epidemiológicas, cada vez mayor. Es sabido que las infecciones fúngicas se comportan como típicamente oportunistas. La población de pacientes críticos e inmunodeprimidos continúa creciendo, por lo que no es de extrañar que las infecciones fúngicas sigan una tendencia paralela. Varios son los factores que explican este aumento en la población expuesta, la mayoría relacionados con la práctica clínica moderna: la mayor supervivencia de los pacientes oncohematológicos y otros pacientes críticos facilitada por los avances médicos, la aparición y el impacto del sida, la generalización y desarrollo de los programas de trasplante de órgano sólido y de médula ósea, y la utilización, cada vez más frecuente, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores. Por último, múltiples estudios demuestran que el empleo de antibióticos, especialmente los de amplio espectro, en ocasiones obligado, pero en otras indiscriminado, constituye un factor de riesgo poderoso para el desarrollo de infecciones sistémicas por hongos.

En sólo treinta años, la incidencia de la candidiasis invasora se ha multiplicado por 40 y ciertas especies de levaduras, hasta entonces consideradas como comensales, han demostrado su capacidad patógena en determinadas circunstancias. Algo similar ha ocurrido con los hongos filamentosos. Así, algunos estudios recientes han puesto de manifiesto que la incidencia de la aspergilosis invasora se ha quintuplicado en la última década. Paralelamente, en los últimos años hemos asistido a la publicación de numerosos artículos que describen casos de infecciones por hongos filamentosos como *Fusarium*, *Scedosporium* o los zigomicetos, hasta entonces muy infrecuentes, y que resultan extremadamente refractarias al tratamiento con los antifúngicos.

En la parte positiva, estos últimos años también han servido para delimitar cada vez mejor los factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones, lo que permite actuar desde el punto de vista preventivo. Se han producido notables avances en el diagnóstico clínico y de laboratorio pero, a pesar de ello, las infecciones fúngicas continúan siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad. Así, los pacientes con candidiasis invasora sufren tasas de mortalidad del orden del 50-60% y, además, estas infecciones prolongan extraordinariamente la estancia hospitalaria, con el riesgo yatrogénico añadido, incluyendo el desarrollo de resistencias o la selección de especies de levaduras resistentes a los antifúngicos azoles. Por lo que respecta a la aspergilosis invasora, la mortalidad puede alcanzar hasta el 100% en algunas infecciones diseminadas, y lo mismo puede decirse de las causadas por *Mucor*, *Fusarium* o *Scedosporium*.

La anfotericina B ha sido, durante todo este período, el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas, pero su toxicidad ha sido una cortapisa importante en algunos pacientes, que ha podido ser evitada con la aparición de las formas lipídicas. No obstante, estos compuestos no han superado la eficacia general de la anfotericina B desoxicolato y su precio es muy elevado. Ante este panorama, es evidente la necesidad de disponer de fármacos activos frente a las infecciones fúngicas profundas, a ser posible de familias diferentes a la anfotericina B, dada la previsible conveniencia, a medio plazo, de utilizarlos en asociación para los casos más graves. En los últimos años, se

han producido avances importantes en este campo, con la comercialización de la caspofungina, un nuevo fármaco de la familia de las equinocandinas y la introducción de nuevos derivados triazólicos. Dado el impacto que estos fármacos pueden tener en el futuro, el Boletín de Control de Calidad publicó una revisión pormenorizada sobre la caspofungina [Borell N. Nuevos antifúngicos: equinocandinas. Bol Control Calidad SEIMC 2002; 14(4)]. El objetivo del presente manuscrito es revisar las características de sensibilidad *in vitro* y clínicas de los nuevos azoles, en particular del voriconazol, que ya se encuentra disponible en el mercado.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS NUEVOS AZOLES

El voriconazol, posaconazol y ravuconazol son derivados triazólicos fluorados llamados de “azoles de segunda generación”, al igual que el fluconazol y el itraconazol. A diferencia de los primeros azoles, cuyo anillo básico es el imidazol, con dos átomos de nitrógeno, en estos compuestos el núcleo fundamental es el triazol (figura 1), que presenta tres átomos de nitrógeno. Éstas y otras modificaciones en la molécula, como la presencia de átomos de flúor, les confiere una mayor capacidad inhibitoria de las enzimas de la vía de síntesis de los esteroides, especialmente la desmetilasa del lanosterol. Por esta razón, la actividad *in vitro* está mejorada y su espectro ampliado a especies fúngicas que normalmente eran refractarias a otros compuestos de la misma familia.

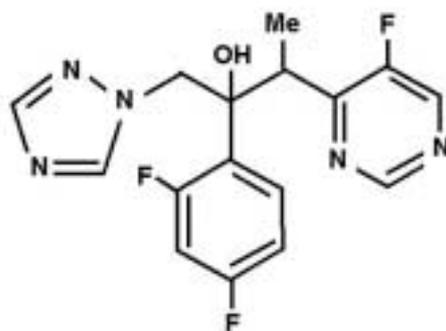


Figura 1. Estructura química del voriconazol

MECANISMO DE ACCIÓN Y DE RESISTENCIA DE LOS NUEVOS AZOLES

Como todos los azoles, los derivados triazólicos ejercen su actividad a través de la inhibición de algunos de los numerosos pasos que conducen a la síntesis del ergosterol y de otros esteroides. Estos compuestos son componentes estructurales fundamentales de la membrana fúngica y cada uno de ellos tiene funciones específicas. Por lo que respecta al ergosterol, ningún otro compuesto puede asumir las suyas y reemplazarlo. Varios son los pasos de la síntesis del ergosterol sobre los que actúan los triazoles y el voriconazol en particular. De ellos, el más importante es el bloqueo de la enzima 14-lanosterol desmetilasa dependiente del citocromo P450 que, como su nombre indica, escinde un grupo metilo del lanosterol y produce un intermediario que es, a su vez, sustrato para un paso sucesivo de la síntesis. Además, el voriconazol y los otros nuevos triazólicos inhiben pasos posteriores de la vía sintética hacia el ergosterol.

En ausencia de esta vía, las células activan otras vías alternativas, pero que son menos eficaces y que, en mayor o menor medida, también son inhibidas por los azoles. Además del efecto producido por la ausencia de ergosterol, la acumulación de precursores tiene un efecto tóxico directo sobre las células fúngicas. Las diferencias de espectro que muestran los distintos compuestos azólicos, y en particular la superior actividad *in vitro* de los nuevos triazoles, se explican por la mayor afinidad de estos compuestos sobre las enzimas de la vía del ergosterol de las distintas especies de hongos.

Hay que resaltar que la vía de síntesis del ergosterol es también una vía funcional en las células del hospedador, al igual que el sistema de isoenzimas del citocromo P450. Por esa razón, los derivados azólicos no han estado exentos de toxicidad, en ocasiones grave, muy en particular la toxicidad hepática. Los nuevos derivados han mejorado el perfil tóxico al incrementar la afinidad por las enzimas del hongo, del orden de 250 veces más, en detrimento de las homólogas celulares.

Como se comentará más adelante, la acción sobre el citocromo P450 es responsable de las numerosas interacciones medicamentosas que presentan estos compuestos, entre las que hay que citar a fármacos muy utilizados en el manejo de los pacientes con sida (antirretrovirales, rifampicina y rifabutina, etc.) o de trasplantados (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), precisamente dos poblaciones particularmente de riesgo para las micosis invasoras. El efecto ha podido ser mitigado porque las modificaciones estructurales introducidas en las moléculas de los triazoles conducen a una disminución marcada de estos compuestos sobre la afinidad con los sistemas P450 celulares.

El desarrollo de la resistencia a los azoles es un fenómeno bien conocido en los hongos del género *Candida*. Además, algunas de las especies de este género, como *Candida krusei*, presentan resistencia intrínseca al fluconazol. En épocas pasadas, el desarrollo y selección de resistencias al fluconazol en el curso del tratamiento ha sido bien demostrado, especialmente en el contexto de los pacientes con sida o sometidos a tratamientos prolongados. La supresión de la profilaxis secundaria de las infecciones por *Candida* en estos pacientes ha disminuido el riesgo de selección de variantes resistentes al fluconazol y a los nuevos compuestos que se han comercializado en los últimos años. No obstante, algunos análisis retrospectivos de cepas de archivo procedentes de pacientes con candidiasis tratada con fluconazol han puesto manifiesto que la resistencia cruzada es un hecho y que todos los nuevos derivados presentan sensibilidad disminuida, pues no en vano comparten con aquél los mecanismos de acción y de resistencia.

Por lo que respecta a los hongos filamentosos, en especial *Aspergillus*, hasta el momento no se conocen fallos terapéuticos atribuibles a la selección de cepas resistentes en el curso del tratamiento, aunque sí ha sido posible obtenerlas por pases sucesivos en el laboratorio. Existe además el riesgo potencial de que se seleccionen resistencias a los azoles por la utilización de productos de esta familia como agentes fitosanitarios en la producción agrícola de cereales, puesto que las infecciones por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos son fundamentalmente, de origen exógeno.

Varios son los mecanismos por los cuales las células fúngicas adquieren resistencia a los azoles, todos ellos demostrados en cepas de laboratorio y, en muchas ocasiones, también en cepas clínicas: a) modificaciones del gen *ERG11* codificante de la 14-lanosterol desmetilasa, que produce enzimas con menor afinidad por estos compuestos, b) la sobreexpresión del gen anterior, c) la activación, por parte del hongo, de vías metabólicas alternativas aunque, como se ha dicho, son menos eficientes y también son bloqueadas por los nuevos azoles, y d) la inducción de sistemas de expulsión activa. La mayor parte de estudios están circunscritos a las levaduras, pero también se conoce sistemas de resistencia similares en hongos filamentosos.

ESPECTRO ANTIFÚNGICO Y ACTIVIDAD *IN VITRO*

Como el resto de azoles, los nuevos compuestos tienen una actividad fungistática y, desde un punto de vista general, su espectro es amplio. La mayor ventaja que ofrecen es que los azoles de nueva generación presentan una mayor actividad *in vitro* que sus predecesores, razón por la cual amplían su espectro a especies y cepas con resistencia intrínseca o adquirida a éstos. Esta mayor actividad les faculta también como alternativas a

fármacos antifúngicos de otros grupos, en especial la anfotericina B, tal como comienzan a demostrar algunos ensayos clínicos controlados a los que haremos mención más adelante. En términos generales, los nuevos triazoles (voriconazol, ravuconazol y posaconazol) poseen un espectro muy similar, con algunas leves diferencias en cuanto a su actividad *in vitro* en especies de hongos concretas, por lo que se resumen conjuntamente en la tabla 1. Por último, estos compuestos presentan buena actividad frente a hongos dematiáceos y a moniliáceos no especificados en la tabla, si bien la experiencia se limita a un pequeño número de cepas de las distintas especies.

Tabla 1. Espectro del voriconazol, posaconazol y ravuconazol.

Género o especie fúngica	Actividad
Hongos levaduriformes	
<i>Candida albicans</i> fluconazol-S	+++
<i>Candida albicans</i> fluconazol-R	++
<i>Candida glabrata</i> fluconazol-S	+++
<i>Candida glabrata</i> fluconazol-R	++
<i>Candida krusei</i>	++
<i>Candida lusitanae</i> anfotericina-S	+++
<i>Candida lusitanae</i> anfotericina-R	+++
Otras especies de <i>Candida</i>	+++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+++
Hongos filamentosos	
<i>Aspergillus</i> ^a	+++
<i>Fusarium</i> ^b	+ / ++
<i>Scedosporium apiospermum</i> ^b	++
<i>Scedosporium prolificans</i> ^b	0 / +
Zigomicetos (<i>Mucor</i> , <i>Absidia</i> , <i>Rhizopus</i>) ^a	0
Hongos dimórficos	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++
<i>Coccidioides immitis</i>	+++
<i>Penicillium marneffeii</i>	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	++

^aPosaconazol, más activo que el voriconazol y el ravuconazol.

^bVoriconazol, más activo que el posaconazol y el ravuconazol.

Los nuevos derivados triazólicos son algo más activos que el fluconazol frente a los hongos levaduriformes, especialmente frente a las especies de *Candida* (tablas 2 y 3). Sin embargo, sólo ante la presencia de especies intrínsecamente resistentes al fluconazol, como *Candida krusei*, o de cepas con resistencia adquirida (*Candida albicans* y *Candida glabrata*) esta diferencia parece tener significación clínica por lo que las indicaciones del fluconazol y del itraconazol continúan vigentes.

Tabla 2. Sensibilidad comparada^a de las especies más frecuentes del género *Candida*.

Especie	CMI 90% (µg/ml)			
	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Ravuconazol
<i>Candida albicans</i>	1	0,5	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	4	32	1	2
<i>Candida parapsilosis</i>	4	2	0,06	0,12
<i>Candida tropicalis</i>	2	2	0,12	0,12

^aAdaptado de Pfaller *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 43:1723-1727.

De cualquier forma, como ya se ha comentado, siempre existe un cierto grado de resistencia cruzada entre todos los azoles, por lo que las cepas resistentes al fluconazol presentan sensibilidad disminuida a los nuevos compuestos (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Sensibilidad comparada^a en especies de *Candida* menos frecuentes.

Especie	CMI 90% ($\mu\text{g/ml}$)			
	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol
<i>Candida krusei</i>	16	64	0,5	0,5
<i>Candida lusitanae</i>	1	2	0,12	0,06
<i>Candida guilliermondii</i>	0,5	16	0,5	0,5
<i>Candida famata</i>	1	16	0,5	0,5

^aAdaptado de Pfaller *et al.* J Clin Microbiol 2003; 41:78-83.

Tabla 4. Sensibilidad comparada^a según el grado de resistencia al fluconazol en las especies más frecuentes de *Candida*.

Especie	CMI 90% ($\mu\text{g/ml}$)		
	Itraconazol	Voriconazol	Ravuconazol
<i>Candida albicans</i>			
Fluconazol S	0,12	0,015	0,015
Fluconazol SDD	1	1	2
Fluconazol R	>8	>8	>8
<i>Candida glabrata</i>			
Fluconazol S	1	0,25	0,5
Fluconazol SDD	2	1	2
Fluconazol R	>8	8	8

^aPfaller *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 43:1723-1727.

Aunque los métodos de determinación de la sensibilidad en los hongos filamentosos están menos estandarizados que para las levaduras, razón por la que los datos *in vitro* deben ser tomados con precaución, parece claro que los nuevos azoles presentan también una buena actividad frente a determinadas especies. En general, las especies de *Aspergillus* son sensibles, siendo el posaconazol el más activo de todos ellos. Por el contrario, el voriconazol es el que parece tener mayor actividad frente a las especies de *Scedosporium* y *Fusarium*, aunque *Scedosporium prolificans* es más resistente a todos los azoles y a la anfotericina, de ahí la dificultad y mal pronóstico de las infecciones por este hongo. Hay que hacer notar que la actividad frente a hongos zigomicetos es muy escasa en los compuestos que nos ocupan (tabla 5).

Tabla 5. Sensibilidad comparada de hongos filamentosos responsables de infecciones invasoras en pacientes inmunodeprimidos^a.

Especie	Media geométrica ($\mu\text{g/ml}$)		
	Anfotericina	Voriconazol	Posaconazol
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1,10	0,42	0,07
<i>Aspergillus flavus</i>	1,26	0,34	0,06
<i>Aspergillus niger</i>	0,70	0,35	0,09
<i>Scedosporium prolificans</i>	–	3,29	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	–	0,17	0,79
Especies de <i>Fusarium</i>	20,1	8,9	32
Zigomicetos	57,8	41,1	32

^aAdaptado de diversos trabajos citados en la bibliografía.

ESTUDIOS DE ASOCIACIONES DE ANTIFÚNGICOS

La gravedad asociada a las infecciones fúngicas invasoras y la respuesta subóptima que, a pesar de todos los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento precoces, se obtiene con el tratamiento en monoterapia ha propiciado la oportunidad de investigar asociaciones de antifúngicos, siguiendo el ejemplo de otros cuadros infecciosos. Por el momento, cabe concluir que es muy prematuro sacar consecuencias, y ello por varios motivos: a) lo reducido de las experiencias, b) la gran dificultad de estandarización de los modelos *in vitro* e *in vivo* de asociaciones, c) la incompatibilidad entre fármacos antifúngicos de diferentes familias, y c) la imposibilidad actual de contrastar estos datos con la evolución clínica de los pacientes. Sin embargo, es cierto que algunos resultados fragmentarios son bastante prometedores, al igual que ocurre con estudios en modelos animales. Por lo tanto, cabe estar atento al futuro y continuar investigando en esta línea.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El voriconazol presenta una gran biodisponibilidad oral (95%), lo que hace que se comporte de forma muy similar a la administración endovenosa. El pico de concentración sérica se alcanza al cabo de 1-2 h si se ingiere con una comida rica en grasa y no disminuye con la administración conjunta de cimetidina, omeprazol u otros inhibidores de la secreción ácida gástrica. La distribución tisular es muy buena, y se alcanzan concentraciones en el líquido cefalorraquídeo cercanas al 50% de las séricas. La farmacocinética del voriconazol no es lineal, puesto que su metabolismo sigue un patrón de saturación. A las dosis normales, el estado de equilibrio estacionario (*steady state*) se alcanza tras varios días, por lo que se utilizan dosis de carga iniciales más altas, de forma que se llegue a este estado en 24 h.

El voriconazol tiene metabolismo hepático, mediante el sistema de enzimas del citocromo P450, al igual que muchos otros fármacos, de ahí la potencial interferencia (ver más adelante). Los productos metabólicos son inactivos. El isoenzima más importante de este sistema implicada en el metabolismo del voriconazol es CYP2C19, que presenta polimorfismo genético, por lo que existe variabilidad individual o poblacional (por ejemplo, los asiáticos) que conduce a niveles plasmáticos más elevados y prolongados (metabolizadores lentos). Por estas razones, es conveniente ajustar las dosis en caso de insuficiencia hepática y, si esta es muy grave, restringir el uso de estos compuestos a los casos en que no exista otra alternativa terapéutica. La eliminación renal es muy baja y no se requieren ajustes de dosis orales en presencia de insuficiencia renal. La formulación endovenosa incluye un excipiente (ciclodextrina) que sí se ve afectada, por lo que también habrá que vigilar la función renal durante la administración por esta vía.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON VORICONAZOL

Tratamiento de la aspergilosis invasora

El tratamiento de las infecciones sistémicas por *Aspergillus* constituye, en estos momentos, la indicación más importante del voriconazol. Previamente a su comercialización se habían realizado diversos estudios clínicos. De ellos, el de Herbrecht *et al*, es el que ha resultado más esclarecedor por las características de su diseño y el que ha sido decisivo a la hora de aprobar este nuevo fármaco por parte de las agencias reguladoras.

Anteriormente, se habían publicado casos aislados, así como un estudio abierto y no comparativo (Denning *et al*) en pacientes con diagnóstico probable o definitivo de aspergilosis invasora, bien como tratamiento de rescate (aquellos pacientes que habían recibido anfotericina B desoxicolato o derivados lipídicos, o itraconazol, a dosis completas) o

como tratamiento primario (los que habían sido tratados con otros antifúngicos o con dosis insuficientes de los fármacos de elección antes citados). El voriconazol se utilizó en forma endovenosa durante los primeros días (entre 6 y 27) seguido luego de la forma oral, durante 4-24 semanas. En total, el 59% de los pacientes presentaron una respuesta completa o parcial (“buena respuesta”) cuando el voriconazol se utilizó como tratamiento primario, y el 38% en el tratamiento de rescate. Como era de esperar, las formas pulmonares tuvieron mejor respuesta (60%) que cuando existía afectación cerebral (16%), una forma cuya gravedad es bien conocida. Igualmente, la eficacia en casos probados de aspergilosis (38%) fue menor que en los casos clasificados como probables (58%), algo que también es común en los ensayos con otros fármacos antifúngicos.

El estudio anterior, a pesar de sus limitaciones metodológicas, ya apuntaba algunos aspectos positivos que se confirmaron luego en otros trabajos, como el de Herbrecht *et al.* Éste se trataba de un estudio aleatorizado, no ciego y comparativo en pacientes inmunodeprimidos: una de las ramas fue asignada a recibir anfotericina B desoxicolato durante 12 semanas, y la otra voriconazol (endovenoso durante la primera semana, seguido de tratamiento oral). El análisis de datos fue realizado por un comité que desconocía el tipo de tratamiento administrado al paciente, el cual determinó la certeza del diagnóstico y la respuesta al tratamiento. La evaluación se hizo por intención de tratamiento modificado. Ambos grupos fueron comparables, con la excepción de la proporción de diagnósticos definitivos, que fue mayor en el grupo del voriconazol. La respuesta satisfactoria (completa o parcial) fue del 53% en los pacientes tratados con voriconazol, y del 32% en los que recibieron anfotericina B, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Estas diferencias fueron consistentes, con independencia del lugar de la infección, el grado y duración de la neutropenia y la enfermedad subyacente. Por lo que respecta a la supervivencia a las 12 semanas, las diferencias fueron también favorables al voriconazol (71%), frente al 58% de la anfotericina.

Tratamiento de las candidiasis

Según se desprende de los datos de sensibilidad *in vitro*, la mayor diferencia que cabe esperar del voriconazol respecto a otros compuestos del grupo ya comercializados radica en su comportamiento frente a especies de *Candida* intrínsecamente resistentes al fluconazol, como *C. krusei*, o a cepas que hayan podido desarrollar la resistencia por exposición continuada a este fármaco.

Algunos datos preliminares y un estudio aleatorio y doble ciego demuestran que el voriconazol es tan eficaz como el fluconazol en el tratamiento de esofagitis candidiásica en pacientes con sida, lo que no resulta sorprendente dada su actividad *in vitro*. Asimismo, existen experiencias limitadas sobre la eficacia en pacientes con infecciones por levaduras que no habían respondido al fluconazol. También ha demostrado su validez como tratamiento de rescate en infecciones por *Candida* refractarias al tratamiento con otros antifúngicos o que presentaban toxicidad grave, con un porcentaje de respuestas favorables del 58%, si bien no siempre ha sido posible asociar esa refractariedad al desarrollo de resistencia al fármaco que se estaba utilizando.

En estos momentos, se están analizando los resultados de un estudio aleatorizado comparativo con anfotericina para el tratamiento de la candidiasis invasora. Al igual que con la aspergilosis invasora, se considera que los resultados de este estudio pueden condicionar en gran medida el futuro terapéutico de los nuevos azoles.

Tratamiento antifúngico empírico en el paciente neutropénico

Como es bien conocido, este grupo de pacientes constituye uno de los grupos de riesgo más significativo para el desarrollo de micosis profundas, de ahí la importancia de

controlarlo. En un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto, Walsh *et al* compararon la eficacia del voriconazol frente a la anfotericina B liposomal en pacientes neutropénicos y febriles. Los pacientes fueron estratificados según el riesgo de sufrir infecciones fúngicas (los trasplantados de médula ósea o los que recibían quimioterapia por recaída de un proceso leucémico fueron considerados de alto riesgo). La eficacia fue evaluada mediante un índice compuesto que incluía la ausencia de aparición de infección fúngica en el curso del tratamiento, la supervivencia siete días después de finalizado éste, la resolución de la fiebre durante la neutropenia, el no tener que suspender prematuramente la medicación asignada y, en el caso de existir una infección fúngica de base, el éxito terapéutico. Al final, no existieron diferencias significativas de ambas ramas de tratamiento en el índice compuesto si bien, cuando se analizaban cada uno de los componentes, los pacientes que habían recibido voriconazol presentaron menos episodios de infección fúngica invasora. Dadas las características del diseño experimental, este estudio ha sido objeto de críticas y controversias, lo que no ha evitado que las agencias oficiales de medicamentos europea y norteamericana rechazasen la aprobación del voriconazol para esta indicación; además, es previsible que este estudio condicione mucho la de otros compuestos de la familia que se encuentran en desarrollo.

Otras micosis invasoras

Debido a la relativa rareza de las infecciones fúngicas sistémicas causada por otros hongos, fundamentalmente filamentosos, las experiencias que se han publicado consisten en series cortas o agrupaciones de casos en los que el voriconazol u otros azoles se han empleado como última alternativa ante el fracaso de las opciones terapéuticas de primera línea. Así, 15 de 24 pacientes (63%) con infección por *Scedosporium apiospermum* respondieron favorablemente al voriconazol, aunque en tres de ellos se produjo una recaída unas semanas después. Algo similar se ha observado en el tratamiento de infecciones por *Fusarium*, si bien el porcentaje de respuestas favorables es algo menor (43%). Debido a la ausencia de actividad *in vitro* frente a *Scedosporium prolificans* y los zigomicetos, está claro que los nuevos azoles no constituyen una opción terapéutica realista.

Toxicidad y efectos adversos

A pesar de que el voriconazol no se ha empleado de forma amplia, comenzamos a tener datos consistentes sobre su seguridad. En general, todo parece que este fármaco es bien tolerado, y ciertamente mejor que la anfotericina en los ensayos comparativos. Los efectos adversos más frecuentes, observados tanto en las fases preliminares de investigación como en los estudios clínicos, consisten en alteraciones visuales, hepáticas y dermatológicas lo que, sólo en reducidas ocasiones, provoca la suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos incluyen la fiebre, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, alucinaciones y confusión, igualmente moderados y transitorios.

Las alteraciones visuales son las más frecuentes, llegando a presentarse en la hasta en el 45% de los pacientes tratados con voriconazol en el ensayo de Herbrecht *et al* ya mencionado. Consisten en la presencia de visión borrosa, alteraciones de la percepción visual y de los colores, y fotofobia. Por lo general, todas estas alteraciones son moderadas y se han resuelto sin intervenciones.

La toxicidad hepática se puede presentar hasta en un 13% pero es, probablemente, la causa más importante de suspensión del tratamiento. En ocasiones ha conducido al fallo hepático y a la muerte del paciente. Se pueden observar elevaciones de las transaminasas por encima de tres veces la cifra normal que vuelven a la situación basal con la suspensión del tratamiento o con la reducción de la dosis, si bien no existe mucha experiencia respecto a la modificación de la pauta de dosificación. Dada la potencial gravedad de esta complicación, es obligado el seguimiento de la función hepática antes y durante el

tratamiento con voriconazol, y considerar seriamente la suspensión del tratamiento cuando el efecto adverso pueda ser atribuible al fármaco.

Las manifestaciones dermatológicas adversas son menos frecuentes y, en conjunto, muy moderadas. La erupción cutánea y las reacciones de fotosensibilidad se presentan hasta en un 5% de los casos, pero también se han descrito complicaciones más serias, como el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

Interacciones medicamentosas

El voriconazol, y los azoles en general, se metabolizan a través de la vía del citocromo P-450, por lo que el potencial de interacciones medicamentosas es muy amplio. En la tabla 6 se resumen las más importantes.

Tabla 6. Resumen de las interacciones medicamentosas del voriconazol^a.

Droga	Mecanismo	Resultado	Recomendación
Rifampicina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Rifabutina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Carbamacepina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Barbituratos	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Fenitoína	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	↑ dosis VCZ; monitorizar fenitoína
Astemizol	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado
Cisaprida	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado
Ciclosporina	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monitorizar
Tacrolimus	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monitorizar
IP	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
ITIAN	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
Warfarina	Inhibición enzimática	↑ TP	Vigilar TP

^aAbreviaturas y símbolos. ↓: disminuir; ↑: aumentar; VCZ: voriconazol IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TP: tiempo de protrombina.

BIBLIOGRAFÍA

BALKIS MM, LEIDICH SD, MUKHERJEE PK, GHANNOUM MA. Mechanisms of fungal resistance: an overview. *Drugs* 2002; 62:1025-1040.

CHRYSSANTHOU E, CUENCA-ESTRELLA M. Comparison of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing proposed standard and the E-Test with the NCCLS broth microdilution method for voriconazole and caspofungin susceptibility testing of yeast species. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3841-3844.

DENNING DW, KLIBER CC, BARNES CA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:230-240.

DENNING DW, RIBAUD P, MILPIED N *et al.* Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:563-574.

LUMBRERAS C, LIZASOAIN M, AGUADO JM. Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:366-380.

- ESPINEL-INGROFF A, BOYLE K, SHEEHAN DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS method: review of the literature. *Mycopathologia*; 2001; 150:101-115.
- ESPINEL-INGROFF A, REZUSTA A. E-Test method for testing susceptibilities of *Aspergillus* spp. To the new triazoles voriconazole and posaconazole and to established antifungal agents: comparison with NCCLS broth microdilution method.
- HERBRECHT R, DENNING DJ, PATTERSON TF *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Eng J Med* 2002; 347:408-415.
- KIRKPATRICK WR, PEREA S, COCO BJ, PATTERSON TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2564-2568.
- MELETIADIS J, MEIS JF, MOUTON JW, RODRÍGUEZ-TUDELA JL, DONNELLY JP, VERWEIJ PE. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:62-68.
- PAPHITOU NI, OSTROSKY-ZEICHNER L, PAETZNICK VL, RODRÍGUEZ JR, CHEN E, REX JH. In vitro activities of investigational triazoles against *Fusarium* species: effects of inoculum size and incubation time on broth microdilution susceptibility test results. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3298-3300.
- PEREA S, GONZÁLEZ G, FOTHERGILL AW, KIRKPATRICK WR, RINALDI MG, PATTERSON TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3039-3041.
- PFALLER MA, DIEKEMA DJ, MESSER SA *et al.* In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol* 2003; 41:78-83.
- PFALLER MA, MESSER SA, HOLLIS RJ, JONES RN, DIEKEMA DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1723-1727.
- RUBIO CALVO MC, GIL J, RAMÍREZ DE OCÁRIZ I, BENITO R, REZUSTA A. Actividad *in vitro* de fluconazol, voriconazol y posaconazol frente a *Candida* spp. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16:227-232.
- SUN QN, FOTHERGILL AW, MACCARTHY DI, RINALDI MG, GRAYBILL JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1581-1582.
- WALSH TJ, PAPPAS P, WINSTON DJ *et al.* Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Eng J Med* 2002; 346:225-234.