

Cartas al Director

Fototoxicidad asociada al voriconazol

Sr. Director:

El voriconazol es un antifúngico triazólico activo frente a especies de *Candida* y *Aspergillus*, indicado en el tratamiento de la infección fúngica invasiva por *Candida* (incluida *C. Krusei*) resistente a fluconazol, aspergilosis invasiva e infección fúngica causada por *Scedosporium spp* y *Fusarium spp*¹. Las reacciones adversas más frecuentes son las alteraciones visuales (30-40%)^{1,2}, la elevación de las enzimas hepáticas (20%) y alteraciones cutáneas (6%), entre las que se han descrito queilitis, eritema, lupus discoide eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, pseudoporfiria y reacciones de fotosensibilidad^{2,7}.

Descripción del caso

Varón de 60 años ex-fumador, diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, sin alergias medicamentosas conocidas ni otros antecedentes de interés. En octubre de 2005 presentó una neumonía necrotizante granulomatosa secundaria a infección por *Aspergillus spp* por lo que inició tratamiento con voriconazol oral 200 mg cada 12 horas. El 12 de mayo de 2006 acude a urgencias por presentar una reacción cutánea eritrodérmica de 15 días de evolución, que apareció al cabo de 30 minutos tras una exposición solar intensa. El cuadro se inició con lesiones pápulo-pustulosas pruriginosas en cuero cabelludo, cara y tórax y vesículas-ampollas en muñecas y manos que, al desaparecer, dejaron una erupción cutánea eritematosa intensa. Desde hacía 24 horas presentaba fiebre de 38,5 °C sin otra sintomatología acompañante. Bioquímica, hemograma y sedimento de orina normal. Gasometría arterial FIO₂: 0,21; pO₂: 61,4; pH: 7,44; HCO₃: 25,2; y pCO₂: 37,9. La radiografía de tórax mostraba cambios crónicos conocidos en radiografías previas del paciente. Se decidió ingreso hospitalario en medicina interna con la orientación diagnóstica de exantema fotosensible asociado a voriconazol y síndrome febril autolimitado atribuido a la eritrodermia y se inició tratamiento con corticoides endovenosos y protección solar, sin interrupción del voriconazol. Se realizó interconsulta a dermatología que confirmó el diagnóstico inicial. No se hizo biopsia de las lesiones ni se realizaron otros exámenes para determinar otra posible etiología. Debido a la mejoría de las lesiones, fue dado de alta con pauta descendente de corticoides e informándole de la importancia de protegerse del sol, observándose una resolución completa del exantema al cabo de 14 días. Se completó el estudio con TAC torácico, que no mostró cambios con respecto al previo, por lo que el paciente finalizó el tratamiento con voriconazol el 31 de mayo de 2006, realizando 32 semanas de tratamiento.

Discusión

Las reacciones de fotosensibilidad inducidas por fármacos son de tipo fototóxico (95% de los casos) o fotoalérgico. Existen factores del huésped y ambientales que predisponen a una reacción de fototoxicidad, como la cantidad de fármaco presente en la piel, que depende de la vía de administración y de las diferencias farmacocinéticas individuales; la cantidad de radiación que alcanza la piel, que varía según la pigmentación de la piel, del pelo y del grosor del estrato córneo; y del daño de la radiación, que aumenta con la humedad ambiental, la temperatura y el viento⁸. El voriconazol es un fármaco lipófilo con una biodisponibilidad oral del 96%, un alto volumen de distribución de 4,6 l/kg y una semivida de 6 h, que puede incrementarse con el uso prolongado, con riesgo de acúmulo del mismo⁵. La isoenzima CYP2C19 del citocromo P-450 que metaboliza el voriconazol muestra un polimorfismo genético, con una prevalencia de metabolizadores lentos en la raza blanca del 3-5%, que pueden presentar concentraciones de voriconazol cuatro veces superiores a los metabolizadores rápidos¹. Las reacciones de fotosensibilidad asociadas al voriconazol se estima que ocurren en el 1-2% de los pacientes tratados. Sólo se han descrito reacciones fototóxicas y con más frecuencia en aquellos que reciben más de 12 semanas de tratamiento². Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, sin límites, con los términos de *photosensitivity, phototoxicity and voriconazole*, recogiendo los artículos relacionados en la tabla I. El mecanismo de fotosensibilidad del voriconazol no está bien establecido, Denning y cols.³ sugieren un efecto fototóxico directo del fármaco o metabolitos, o un efecto indirecto tipo retinoide, produciendo las mismas lesiones que producen los retinoides sistémicos. Denning y cols.³ encontraron niveles plasmáticos de retinoides en el límite superior de la normalidad en tres pacientes y Cortez y cols.⁴ niveles elevados en su paciente, lo que apoyaría dicho efecto. Rubenstein y cols.⁵ sugieren que los individuos con una inmunosupresión pueden tener una predisposición mayor a presentar reacciones de fotosensibilidad al voriconazol; 11 de los 18 pacientes de la tabla I presentan algún tipo de inmunosupresión. Ante un caso de fotosensibilidad se debe considerar la retirada del fármaco al que se atribuye, y si la situación clínica del paciente lo impide, utilizar medidas de protección solar y tratamiento sintomático. Las cremas solares que contienen óxido de titanio y de zinc son las más eficaces contra la radiación UVA, que es la principal responsable de la fototoxicidad. Se deben extremar las medidas de prevención de la fototoxicidad en pacientes con voriconazol, sobretodo en periodos de exposición solar intensa y en pacientes con inmunosupresión. Se considera que la información adecuada al paciente al alta hospitalaria es un factor fundamental a tener en cuenta para evitar la fototoxicidad por voriconazol.

En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia desde enero de 2002 (año de comercialización del voriconazol) hasta junio de 2006, se habían notificado 142 reacciones de fototoxicidad por fármacos, de las cuales 12 eran

Tabla I. Artículos publicados de fotosensibilidad por voriconazol

Artículo	Nº pacientes	Edad media (rango) años	Sexo	Diagnóstico	Inmuno- supresión	Tratamiento voriconazol oral	Duración tratamiento (semanas)	Aparición lesiones (semanas)	Suspensión tratamiento	Mejoría lesiones (semanas)	Secuelas
Auffret et al.	7	38 (17-67)	2 M 5 F	6 aspergilosis pulmonar 1 infección <i>Scedosporium</i>	Sí, 7 5 TP 1 TR 1 SS	200 mg/12 h	-	5-56	-	Varias	No
Racette et al.	1	15	1 F	Sinusitis por <i>Curvularae lunata</i>	No	200 mg/12 h	44	6	No	4	Sí
Vandecasteele et al.	2	38 (24-52)	2 M	1 aspergilosis pulmonar 1 sacroileitis y artritis por <i>Aspergillus</i>	Sí, 1 EGC	200 mg/12 h	8-22	8-20	Sí, 2 Cambio a itraconazol	1-2	No
Rubenstein et al.	2	12 (11-13)	2 M	Aspergilosis invasiva	Sí, 2 EGC	200 mg/12 h	6-22	2	Sí, 1 Cambio a itraconazol	2	Sí, 1
Cortez et al.	1	47	1 M	Meningitis por <i>Coccidioides</i>	No	Inicio con 300-400 mg luego 250 mg/ 12 h	> 48	10	No	Varias	No
Denning et al.	5	45,2 (38-55)	3 M 2 F	3 aspergilosis pulmonar 2 sinusitis por <i>Aspergillus</i>	Sí, 1 sida	200 mg/12 h	12-58	4-24	No	2-16	No

M: masculino; F: femenino; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; TP: trasplante pulmonar en tratamiento inmunosupresor; TR: trasplante renal en tratamiento inmunosupresor; SS: síndrome de Sjögren en tratamiento corticoideo.

debidas a antimicóticos del grupo J02 y D01 y sólo 1 de ellas a voriconazol. Esta reacción adversa fue notificada mediante tarjeta amarilla al Centro de Farmacovigilancia autonómico de referencia y clasificada como probable.

Agradecimientos a Francisco Nogareda Moreno (Centro de Farmacovigilancia de las Islas Baleares).

G. Serra Soler, O. Delgado Sánchez, E. Esteban Marcos¹,
I. Martínez-López, M. Femenías Sureda¹

*Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.
Islas Baleares*

Bibliografía

1. Voriconazol. Vfend®. Ficha técnica. Disponible en: www.emea.eu.int/humandocs/humans/EPAR/Vfend/vfend.htm
2. Racette AJ, Roenigk HH Jr, Hansen R, Mendelson D, Park A. Photoaging and phototoxicity from long-term voriconazole treatment in a 15-year-old girl. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (5 Supl. 1): S81-5.
3. Denning DW, Griffiths CEM. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26 (8): 648-53.
4. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (12): 1619-22.
5. Rubenstein M, Levy ML, Metry D. Voriconazole-induced retinoid-like photosensitivity in children. *Pediatr Dermatol* 2004; 21 (6): 675-8.
6. Vandecasteele SJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE. Two cases of severe phototoxic reactions related to long-term outpatient treatment with voriconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23 (8): 656-7.
7. Auffret N, Janssen F, Chevalier P, Guillemain R, Amrein C, Le Beller C. Voriconazole photosensitivity: 7 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133 (4): 330-2.
8. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (4): 551-73; quiz 574-6.