

Experiencia sobre la utilización de voriconazol inhalado en un paciente pediátrico

M. Larrosa García, A. Fernández Polo, C. J. Parramón Teixidó, C. Cañete Ramírez

Farmacéutica/o adjunta/o. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Voriconazol es un tratamiento de primera línea para la infección fúngica pulmonar; su administración por vía nebulizada puede presentar numerosas ventajas, pero hay poca experiencia sobre su uso por esta vía. Se presenta el caso de un paciente pediátrico trasplantado pulmonar ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos por presentar dificultad respiratoria. Tras el aislamiento de la especie *Aspergillus flavus complex* en el aspirado broncoalveolar, se planteó el uso de voriconazol nebulizado en combinación con antifúngicos intravenosos. Para ello, se realizó la caracterización fisicoquímica de la disolución de voriconazol preparada a partir de la presentación comercial para administración intravenosa. De esta forma, se confirmó su idoneidad para la administración nebulizada. Se administraron 40 mg/día de voriconazol durante 92 días; las concentraciones plasmáticas del fármaco en sangre fueron indetectables. En nuestra experiencia, el tratamiento prolongado con voriconazol nebulizado fue bien tolerado en un paciente pediátrico, y su absorción sistémica fue irrelevante. Se requieren más estudios para confirmar su eficacia en esta indicación.

Palabras clave: Voriconazol, antifúngicos nebulizados, formulación magistral.

ABSTRACT

Voriconazole is a first-line agent used to treat pulmonary fungal infections; its administration via the nebulised route may bring a range of advantages, but there is little experience of its use by this route. The case presented here is that of a paediatric patient in receipt of a pulmonary transplant that is subsequently admitted to the Intensive Care Unit due to respiratory distress. Following isolation of *Aspergillus flavus complex* in bronchoalveolar aspirate, use of nebulised voriconazole in combination with intravenous antifungals was considered. For this purpose, physico-chemical characterisation of the voriconazole solution prepared from the commercial preparation for intravenous administration was performed. In this way, suitability of the agent for nebulised administration could be confirmed. Voriconazole was administered at a dose of 40 mg daily for 92 days; plasma concentrations of the drug were undetectable in the blood. In our experience, prolonged treatment with nebulised voriconazole was well-tolerated in our paediatric patient, and its systemic absorption was negligible. Further studies are needed in order to confirm its effectiveness for this indication.

Keywords: Voriconazole, nebulised antifungals, magistral formulation.

Introducción

La administración de fármacos por vía nebulizada supone una opción de gran interés terapéutico en caso de infecciones pulmonares, ya que permite depositar el fármaco en la biofase, disminuir la toxicidad sistémica y el riesgo de interacciones farmacológicas, así como posibilitar la autoadministración domiciliaria, evitando los días de hospitalización^{1,2}. Concretamente, la

administración de antibióticos y antifúngicos puede permitir depositar el fármaco en la superficie acuosa de los alvéolos pulmonares, que resulta difícilmente accesible para fármacos de gran tamaño o elevada lipofilia³.

Actualmente las presentaciones farmacéuticas de antiinfecciosos para la administración nebulizada disponibles en el mercado son escasas. Así, ante la falta

Correspondencia:

M. Larrosa García. Farmacéutica adjunta. Área de Oncohematología. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: mlarrosa@vhebron.net

de medicamentos comercializados para su administración por esta vía, se plantea el uso de soluciones parenterales para administrar por vía nebulizada¹. Cabe destacar que existen requisitos específicos para que un fármaco pueda administrarse por vía nebulizada. En primer lugar, las características propias del paciente y el sistema de nebulización utilizados pueden afectar a la eficiencia de la administración del fármaco⁴. Además, la solución nebulizada debe cumplir requisitos fisicoquímicos específicos, como el volumen, el pH, la osmolalidad y el contenido en cloruros, para ser correctamente tolerada (tabla 1)⁵⁻⁷.

Voriconazol nebulizado

Voriconazol es un antifúngico del grupo de los triazoles y actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, una molécula fundamental para el mantenimiento de la membrana celular fúngica⁸. Es eficaz en caso de infección por diferentes agentes causales y, concretamente, es el tratamiento de elección en caso de infecciones pulmonares causadas por hongos filamentosos⁹. Existen formas farmacéuticas comerciales para la administración por vía parenteral y oral, pero no presentaciones comerciales específicas para su administración por vía nebulizada. Sin embargo, los datos disponibles en la bibliografía indican que las características fisicoquímicas de voriconazol en polvo en solución para perfusión se consideran aptas para la administración por vía nebulizada^{10,11}.

La evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad del uso de voriconazol nebulizado es escasa. Se han publicado varios artículos que evalúan su eficacia *in vitro*¹² e *in vivo*^{13,14}, incluido uno sobre la eficacia y la seguridad de la administración de voriconazol nebulizado comparado con anfotericina B nebulizada. En este estudio, realizado en un modelo animal murino de aspergilosis pulmonar invasiva causada por *Aspergillus fumigatus*, se concluyó que el uso de voriconazol se relacionaba con una mayor supervivencia y con un mayor control de la enfermedad invasiva¹⁵.

La experiencia publicada sobre la inhalación de voriconazol en humanos se reduce a 2 casos clínicos, que incluyen 4 pacientes para los que la administración de voriconazol nebulizado pudo haber generado una resolución de la infección y del cuadro clínico. Estos casos están detallados en la tabla 2. A pesar de lo prometedores de los resultados descritos en estos artículos, debe tenerse en cuenta el riesgo de sesgo de publicación¹⁸, ya que, dado el escaso número de experiencias recogidas en la bibliografía, es posible que solo se hayan publicado los casos clínicos con un resultado positivo tras la administración de voriconazol nebulizado. En el presente trabajo se muestra el caso clínico de un paciente pediátrico en el que se utilizó voriconazol por vía nebulizada, comentándose las características fisicoquímicas del preparado utilizado juntamente con el curso clínico que ha tenido hasta el momento.

Tabla 1

Requisitos respecto a las características fisicoquímicas de las soluciones con fármacos para la administración por vía nebulizada

Parámetro	Valor recomendado
Osmolalidad	150-1.200 mOsm/kg
pH	2,6-10
Contenido en cloruros	31-300 mmol/L
Densidad	Próxima a la del agua (≈ 997 kg/m ³)
Volumen a nebulizar	4-5 mL
Excipientes	Edetato sódico, cloruro de benzalconio
Tamaño de partícula	1-5 μ m

Tabla 2

Casos de utilización de voriconazol nebulizado publicados en la bibliografía^{16,17}

Sexo	Edad (años)	Antecedentes	Presentación clínica	Causa de inicio de voriconazol inhalado	Otros tratamientos concomitantes	Posología de voriconazol	Resultado
Hombre	66	<i>Aspergillus</i> spp.	Aspergilosis pulmonar invasiva	Ausencia de respuesta a otros tratamientos, mala tolerancia a anfotericina inhalada, hipertransaminasemia	No	40 mg/8 h 40 mg/12 h	Remisión completa
Hombre	61	<i>Aspergillus</i> spp.	Aspergilosis pulmonar invasiva	Ausencia de respuesta a voriconazol oral y equinocandinas i.v., hipertransaminasemia	No	40 mg/8 h 40 mg/12 h	Negativización de cultivos y mejoría clínica significativa
Mujer	37	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Insuficiencia respiratoria	Intolerancia a voriconazol y posaconazol v.o.	No	40 mg/24 h	Negativización de cultivos
Hombre	17	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Insuficiencia respiratoria	Ausencia de respuesta a itraconazol v.o., voriconazol i.v. y anfotericina liposomal i.v.	Voriconazol v.o.	40 mg/24 h	Negativización de cultivos y mejoría clínica significativa

Descripción del caso

Niño de 5 años que presentaba como antecedentes una neumopatía intersticial con hemangiomatosis capilar pulmonar, que derivó en una insuficiencia respiratoria y requirió la realización de un trasplante bipulmonar en febrero de 2020. En el último ingreso, 9 meses después del trasplante, el paciente presentaba dificultad respiratoria, por lo que tuvo que ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCI-P) y requirió soporte ventilatorio. Se realizó un cultivo del aspirado broncoalveolar, en el que se aisló *A. flavus complex*.

Ante la infección fúngica persistente, se inició tratamiento antifúngico intravenoso con 3 mg/kg/día de anfotericina B liposomal, además del tratamiento con anfotericina B liposomal nebulizada, utilizada habitualmente como profilaxis de la aspergilosis en pacientes trasplantados pulmonares, cuya frecuencia se intensi-

ficó al inicio del cuadro de insuficiencia respiratoria (24 mg/48 h). Dado el riesgo infeccioso derivado del tratamiento inmunosupresor del paciente, instaurado tras el trasplante bipulmonar para la prevención del rechazo del injerto, se decidió reducir las dosis de corticoide y tacrolímús con el objetivo de potenciar la respuesta inmune frente a la infección.

Días después del inicio del tratamiento antifúngico, se obtuvo el resultado del antifungigrama, en el que se observó que se trataba de *A. flavus complex* resistente a anfotericina B; por ello se decidió suspender este antifúngico e iniciar tratamiento con 5,4 mg/kg/día de isavuconazol i.v. Se planteó la opción de iniciar voriconazol nebulizado; ante la falta de datos descritos en la población pediátrica, se optó por administrar 40 mg/día, que corresponde a la dosis descrita en pacientes adolescentes.

Tras una revisión de la bibliografía disponible, se procedió a realizar la validación galénica de la fórmula magistral de voriconazol en solución nebulizada de 40 mg/4 mL, para confirmar que las características fisicoquímicas de la solución fueran las adecuadas para la administración por vía nebulizada (tabla 3). Posteriormente, se instauró un protocolo normalizado de trabajo para su preparación en campana de flujo laminar vertical, dado que se trata de un fármaco peligroso del grupo III de la lista NIOSH¹⁹, y se proporcionó información sobre las recomendaciones de administración al equipo de enfermería de la UCI-P, incluida la relativa a la necesidad de utilizar durante la administración doble guante, gafas, mascarilla FFP3 y bata desechable. Siguiendo las «Guías de buenas prácticas de preparación», se asignó un periodo de estabilidad de 5 días en nevera protegido de la luz, o 45 días a -20°C (con estabilidad de 9 días en nevera tras su descongelación). La administración de voriconazol nebulizado se realizó con un nebulizador de tipo neumático (OMRONCX3[®])^{16,17}.

En la actualidad, la duración del tratamiento nebulizado ha alcanzado un total de 92 días, con una adecuada tolerancia. Se analizaron las concentraciones plasmáticas de voriconazol a los 28 y 68 días después del inicio del tratamiento, que resultaron indetectables, lo que confirma que la absorción sistémica de voriconazol administrado por vía pulmonar es irrelevante. Debido a la mala evolución de la función respiratoria, el paciente permanece ingresado en la UCI-P a la espera de un segundo trasplante bipulmonar. Durante este periodo ha presentado una mala evolución secundaria a la neumopatía intersticial y vasculopatía obstructiva, por lo que ha requerido oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Tabla 3

Características fisicoquímicas de las diluciones de voriconazol nebulizado

Presentación comercial	Concentración de la dilución en API para nebulización	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)
Voriconazol Kern Pharma 200 mg en polvo para solución en perfusión	40 mg/mL	<6,6	503
Voriconazol Normon 200 mg en polvo para solución en perfusión	40 mg/mL	5	313

API: agua para inyectables.

Conclusiones

Las propiedades fisicoquímicas de la solución de voriconazol para perfusión lo hacen apto para su administración por vía nebulizada, pero la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de su uso es muy limitada. En nuestra experiencia, la administración de voriconazol nebulizado a un paciente pediátrico durante un periodo prolongado mostró una buena tolerancia, con una absorción irrelevante para la circulación sistémica. Así, la utilización de voriconazol nebulizado podría suponer una opción terapéutica de interés en infecciones pulmonares complejas o en caso de toxicidad asociada al tratamiento antifúngico sistémico. Es fundamental la realización de estudios controlados que confirmen la eficacia en esta indicación. ■

Bibliografía

- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Aren M. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farmacia Hospitalaria*. 2007; 31(2): 112-119.
- Zarogoulidis P, Kioumis I, Porpodis K, Spyrtos D, Tsakiridis K, Huang H, et al. Clinical experimentation with aerosol antibiotics: current and future methods of administration. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7: 1.115-1.134 [la corrección publicada aparece en *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 121] [Publicado el 2 de octubre de 2013] [DOI: 10.2147/DDDT.S51303].
- Felton T, Troke P, Hope W. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(1): 68-88.
- Sole A, Girón RM. Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28 Supl 1: 19-24.
- Wong-Beringer A, Lambros MP, Beringer PM, Johnson DL. Suitability of caspofungin for aerosol delivery: physicochemical profiling and nebulizer choice. *Chest*. 2005; 128(5): 3.711-3.716 [DOI: 10.1378/chest.128.5.3711].
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(6): 562-584 [DOI: 10.1592/phco.30.6.562].

7. Alexander BD, Winkler TP, Shi S, Dodds Ashley ES, Hickey AJ. Nebulizer delivery of micafungin aerosols. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(1): 52-57 [DOI: 10.1592/phco.31.1.52].
8. Ficha técnica de voriconazol 200 mg polvo para solución para perfusión EFG. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en abril de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80199/FichaTecnica_80199.html
9. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E. Guía terapéutica antimicrobiana, 28.ª ed. Barcelona: Antares; 2018.
10. Tolman JA, Nelson NA, Son YJ, Bosselmann S, Wiederhold NP, Peters JI, et al. Characterization and pharmacokinetic analysis of aerosolized aqueous voriconazole solution. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 72(1): 199-205.
11. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(2): 798-799.
12. Kaur R, Dennison SR, Burrow AJ, Rudramurthy SM, Swami R, Gorki V, et al. Nebulised surface-active hybrid nanoparticles of voriconazole for pulmonary Aspergillosis demonstrate clathrin-mediated cellular uptake, improved antifungal efficacy and lung retention. *J Nanobiotechnology*. 2021; 19(1): 19 [DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00731-1>].
13. Sierra-Rodríguez T, Groover ES, Lascola KM, Mora-Pereira M, Lee YH, Duran SH, et al. Clinical feasibility and airway deposition of nebulized voriconazole in healthy horses. *J Equine Vet Sci*. 2020; 94: 103246 [DOI: 10.1016/j.jevs.2020.103246] [Epub 2020 Sep 3] [PMID: 33077094].
14. Tolman JA, Nelson NA, Bosselmann S, Peters JI, Coalson JJ, Wiederhold NP, et al. Dose tolerability of chronically inhaled voriconazole solution in rodents. *Int J Pharm*. 2009; 379(1): 25-31 [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.06.003] [Epub 2009 Jun 11] [PMID: 19524030].
15. Tolman JA, Wiederhold NP, McConville JT, Najvar LK, Bocanegra R, Peters JI, et al. Inhaled voriconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(6): 2.613-2.615 [DOI: 10.1128/AAC.01657-08] [Epub 2009 Mar 16] [PMID: 19289523; PMCID: PMC2687213].
16. Hilberg O, Andersen CU, Henning O, Lundby T, Mortensen J, Bendstrup E. Remarkably efficient inhaled antifungal monotherapy for invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(1): 271-273 [DOI: 10.1183/09031936.00163511] [PMID: 2275383].
17. Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum*: case report and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(4): 400-402 [DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.014] [Epub 2013 Nov 18. PMID: 24263169].
18. Sterling RJ. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from test of significance or vice versa. *J Am Stat Assoc*. 1959; 54: 30-34.
19. Lista NIOSH de antineoplásicos y otros fármacos tóxicos en entornos de atención médica. National Institute of Occupational Safety and Health [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-167_sp/apendice.html