



Elena Herranz-Bayo¹
Rafael Huarte-Lacunza²
Pilar Sánchez-Chueca³
Irene Aguiló-Lafarga¹
Andrea Pinilla-Rello¹
Eva Sampedro-Calavia³

Monitorización farmacocinética de isavuconazol en un paciente con soporte de oxigenación por membrana extracorpórea

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

²Servicio de Farmacia y PROA, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

³Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Article history

Received: 5 October 2023; Revision Requested: 13 December 2023; Revision Received: 21 December 2023;

Accepted: 1 February 2024; Published: 9 February 2024

Estimado Editor:

Isavuconazol es un triazol utilizado en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Durante su desarrollo clínico [1] y en los estudios pivotales se sugirió que no es necesaria la determinación de niveles, aunque no se han identificado las concentraciones umbral para una eficacia/toxicidad óptimas.

Sin embargo, datos en "vida real" han generado cierta controversia, autores como Andes, et al. [2] y otros, como la guía European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) [3], plantean la necesidad de monitorizar en casos de falta de respuesta al tratamiento, toxicidad inesperada, interacciones, patógenos con concentración mínima inhibitoria (CMI) elevada o infecciones de difícil acceso.

Existen distintos casos publicados sobre niveles plasmáticos bajos en casos aislados que reciben isavuconazol mientras reciben soporte de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) [4-6] y terapia de reemplazo renal, sugiriendo que isavuconazol puede ser secuestrado/adsorbido dentro del circuito ECMO durante los primeros días de tratamiento, provocando concentraciones plasmáticas bajas [5]. Otra razón podría ser el aumento del volumen de distribución en pacientes ECMO. Medicamentos como es el caso de isavuconazol, con alta unión a proteínas y elevada lipofilicidad, pueden sufrir un elevado secuestro dentro del circuito ECMO.

Sin embargo, otros autores como Mertens, et al. [7] plantean que sería necesario descartar otros posibles factores (entre pacientes y entre situaciones) que puedan explicar cierta variabilidad y también covariables asociadas de forma independiente con la exposición a isavuconazol (fallo orgánico, índice de masa corporal (IMC), disfunción hepática, etc.) en esta población de pacientes. Estos mismos autores presentan datos

de 4 pacientes con ECMO e isavuconazol, en el que hubo variabilidad en la adecuación de niveles, y plantean que pueden ser otros los factores que afecten independientemente del secuestro por las membranas del dispositivo [8].

En este contexto, presentamos el caso de un varón de 52 años, con un IMC >30 y sin antecedentes clínicos de interés, que ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tras politraumatismo por precipitación, presentando trauma torácico, trauma abdominal con lesión de ambas arterias renales e hipoperfusión renal. Se implantaron stents en ambas arterias renales repermeabilizándolas, pero a pesar de ello, presenta fracaso renal desde el ingreso con necesidad de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC). Por empeoramiento respiratorio con insuficiencia respiratoria hipoxémica severa con rápida evolución a distrés respiratorio (SDRA) refractario a tratamiento médico, se inicia terapia con ECMO veno-venoso. Además, se aísla *Aspergillus fumigatus* en aspirado bronquial, con una CMI para isavuconazol de 0,5 mg/L.

Se comienza con isavuconazol dirigido al aislamiento previo de *Aspergillus*, junto con otros antimicrobianos para cubrir foco respiratorio. Se ajusta el antifúngico a HDFVVC/ECMO, con la dosis habitual de carga (200 mg/8h dos días) incrementando la de mantenimiento a 100 mg/8h.

Durante el tratamiento con isavuconazol ajustado a ECMO (100 mg/8h) se realizó una determinación de los niveles plasmáticos del antifúngico a los 16 días de su inicio, obteniendo un valor valle de 3,23 mg/L (valores clínicos objetivos 2-4 mg/L [10]). Tras 16 días con ECMO, se retira el dispositivo por mejoría clínica, ajustando de nuevo isavuconazol a dosis estándar (200 mg/24h). Con esta nueva pauta se realizan dos determinaciones de niveles plasmáticos, uno al séptimo día de la modificación de la pauta posológica, obteniéndose 2,91 mg/L y otro a los 24 días, dando en este caso un valor que desciende por debajo del límite inferior del rango de referencia (1,98 mg/L), (Figura 1).

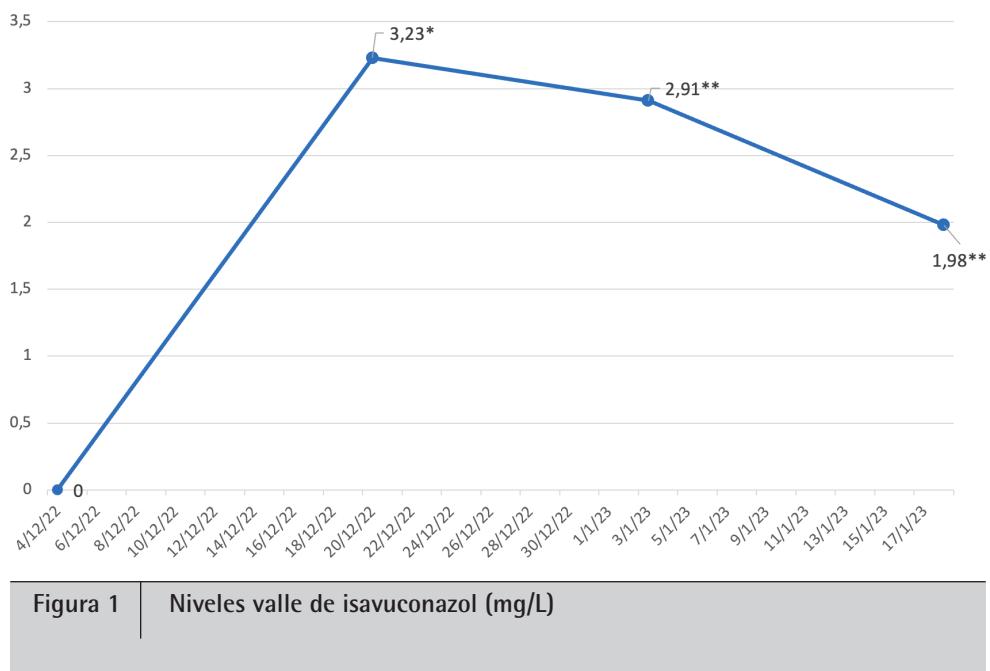


Figura 1 Niveles valle de isavuconazol (mg/L)

Rango de referencia: 2-4 mg/L

*Isavuconazol 100mg/8h, ECMO concomitante

**Isavuconazol 200mg/24h, ECMO finalizado

Si analizamos el primer nivel obtenido, 3,23 mg/L con una dosis de mantenimiento aumentada en un 50% (100 mg/8h), iría en concordancia con lo establecido por otros autores de la necesidad de aumentar la dosis en pacientes con ECMO, por el secuestro en el circuito y el aumento del volumen de distribución [4-6]. Sin embargo, los dos siguientes niveles nos generan mayor incertidumbre. Con el segundo nivel, tras 7 días volviendo a la pauta habitual de 200 mg/24h y sin ECMO, observamos una tendencia de descenso al disminuir un 9,9% el nivel valle, situación confirmada con el nivel sacado a los 24 días (con un descenso de hasta el 38,7%). La situación clínica del paciente era menos crítica que al inicio del ingreso, la función hepática era correcta, y, a pesar de tener un nivel de creatinina de 2 mg/dL, la ficha técnica indica que no es necesario ajustar isavuconazol a insuficiencia renal leve, moderada o grave [9], por lo que no es un posible argumento que justifique este descenso de los niveles.

Una probable explicación es el IMC >30 del paciente. En el estudio de Höhl, R. et al. [11], observaron cómo los niveles plasmáticos del antifúngico fueron significativamente más bajos entre los pacientes con IMC \geq 25, con una correlación de elevada importancia. En nuestro caso, el hecho de que en el segundo nivel (el primero con la pauta habitual de 200 mg/24h) todavía no se notase este descenso tan marcado, podría estar justificado por la elevada semivida del isavuconazol, que se sitúa entre las 100-130 horas [11].

Los cambios fisiopatológicos asociados a la obesidad llevan implícito una serie de alteraciones en los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de los fármacos. Para fárma-

cos de carácter lipófilo, como es el isavuconazol, el volumen de distribución generalmente se correlaciona mejor con el peso total del paciente. Varios artículos plantean que en pacientes con IMC >25 los niveles que se pueden obtener son bajos y, aunque no hay recomendaciones específicas sobre la dosificación, sí encontramos alguna referencia de que en el paciente crítico se ajuste a 3 días de dosis de carga y a una dosis de mantenimiento doble [12,13].

Acerca de la monitorización, hay autores que plantean que no es necesario monitorizar los niveles de isavuconazol. Andes, et al. [2] analizaron 283 muestras y el 90% de los pacientes se encontraban por encima de 1 mg/L con la dosis estándar. Lo comparaban con datos de 2459 muestras de ensayos clínicos y plantean que, en la mayoría de los casos, no sería necesaria la monitorización, aunque la media obtenida en uso clínico (2,98) fue estadísticamente inferior a la obtenida con las muestras de pacientes en ensayos (3,3).

Como se ha mencionado, los reportes de casos aislados que muestran la variabilidad en determinadas circunstancias sugieren la necesidad de seguir buscando aquellos factores farmacocinéticos clave que nos orienten a establecer cuando debemos monitorizar niveles de isavuconazol para optimizar la terapia.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, et al. Exposure-response relationships for Isavuconazole in patients with invasive aspergillosis and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(12):01034-17. doi:10.1128/AAC.01034-17
2. Andes D, Kovanda L, Desai A, Kitt T, Zhao M, Walsh TJ. Isavuconazole concentration in real-world practice: consistency with results from clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(7):00585-18. doi:10.1128/AAC.00585-18
3. Ullman AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
4. Kriegl L, Hatzl S, Zurl C, Reisinger A.C, Schilcher G, Eller F, et al. Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2022; 77(9):2500-2505. doi: 10.1093/jac/dkac196.
5. Zurl C, Waller M, Schwameis F, Muhr T, Bauer N, Zollner-Schwetz I, et al. Isavuconazole Treatment in a Mixed Patient Cohort with Invasive Fungal Infections: Outcome, Tolerability and Clinical Implications of Isavuconazole Plasma Concentrations. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6 (2): 90. doi: 10.3390/jof6020090
6. Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, Wilson JW. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):89-95. doi: 10.1002/phar.2348
7. Mertens B, Van daele R, Debabeye Y, Wauters J, Vandenbriele C, Bruggemann R, et al. Comment on: Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2022; 77 (12): 3526-3527, <https://doi.org/10.1093/jac/dkac316>
8. Mertens B, Wauters J, Debabeye Y, Van Regenmortel N, Degezelle K, Meersseman F, et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on the exposure to isavuconazole: a plea for thorough pharmacokinetic evaluation. *Crit Care*. 2022; 26 (227). doi: 10.1186/s13054-022-04093-y
9. EMEA/H/C/002734/0000. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cresemba International non-proprietary name: isavuconazol [Internet]. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cresemba-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. North Bristol NHS Trust. Isavuconazole [Internet]. Available from: <https://www.nbt.nhs.uk/severn-pathology/requesting/test-information/isavuconazole>
11. Höhl R, Bertram R, Kinzig M, Haarmeyer G.S, Baumgärtel M, Geise A, et al. (2022). Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: A monocentric retrospective analysis. *Mycoses*. 2022; 65(7):747-752. doi: 10.1111/myc.13469
12. Chen N, Wang X, Li Y, Yang P, Huang M, Lu X. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Adult: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2023; 16:7559-7568. doi: 10.2147/IDR.S434622
13. Perez L, Corne P, Pasquier G, Konecki C, Sadek M, Le Bihan C, et al. Population pharmacokinetics of isavuconazole in critical care patients with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis and Monte Carlo Simulations of unlicensed high off-label doses. *Journal of Fungi*. 2023; 9(2):211. <https://doi.org/10.3390/jof9020211>