



Polineuropatía periférica asociada a voriconazol

Bárbara J. González¹ , Paula Ivarola¹ , Miguel Miranda¹ , Roberto Caraballo¹ ,
M. Soledad Monges¹

RESUMEN

Las infecciones fúngicas invasivas, en especial la aspergilosis, afectan gravemente a los pacientes inmunocomprometidos. El uso de azoles, en particular el voriconazol, se ha considerado como tratamiento antifúngico eficaz para el tratamiento de estas infecciones y para la prevención. No obstante, se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con este medicamento.

Se presentan dos casos clínicos de pacientes con inmunocompromiso (leucemia mieloblástica aguda e inmunodeficiencia primaria) que durante el tratamiento con voriconazol desarrollaron polineuropatía axonal sensitivo motora periférica, la cual resolvió completamente tras suspender la medicación. Dada la rápida resolución de la clínica ante la suspensión del fármaco, consideramos de importancia tener presente esta neurotoxicidad como diagnóstico diferencial en niños expuestos a múltiples fármacos.

Palabras clave: efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; toxicidad; voriconazol; polineuropatía.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10599>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10599.eng>

Cómo citar: González BJ, Ivarola P, Miranda M, Caraballo R, Monges MS. Polineuropatía periférica asociada a voriconazol. Reporte de caso. Arch Argent Pediatr. 2025;e202410599. Primero en Internet 31-JUL-2025.

¹ Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Bárbara J. González: barbi.jg@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-11-2024

Aceptado: 17-6-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas afectan a pacientes inmunocomprometidos de forma grave y requieren terapia antifúngica prolongada. El *Aspergillus* spp. es una de las micosis invasivas más frecuentes. Los azoles se consideran la alternativa más segura para el tratamiento. Se dividen en 2 grupos: los imidazoles, limitados a las micosis superficiales (ketoconazol, miconazol, clotrimazol), y los triazoles para micosis invasivas (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol).¹ El voriconazol se considera fármaco de elección tanto para el tratamiento como para la prevención de la aspergilosis invasiva (AI) en estos pacientes. Es la primera opción terapéutica y hay evidencia de que presentó mejores respuestas como tratamiento inicial para la AI en la supervivencia y en la seguridad de administración en comparación con la anfotericina B.² Para el tratamiento contra AI fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en mayo de 2002.³ En la bibliografía se describen efectos adversos neurológicos graves centrales y periféricos, que no se han visto relacionados con niveles terapéuticos tóxicos de la medicación en sangre.⁴

El objetivo de este artículo es reportar dos pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia mieloblástica aguda e inmunodeficiencia primaria que durante el tratamiento con voriconazol presentaron polineuropatía periférica. Se efectuó un análisis de las historias clínicas de los pacientes con revisión bibliográfica de artículos sobre neurotoxicidad asociada a voriconazol publicados en la bibliografía internacional.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Niño de 5 años sin antecedentes perinatales ni familiares de relevancia, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda que recibió esquema quimioterápico con citarabina y etopósido. Después del tercer bloque de quimioterapia, inició tratamiento con voriconazol por aspergilosis invasiva. A los 12 días del inicio del fármaco, desarrolló dolor en cara posterior de ambos miembros inferiores y debilidad a predominio distal e hiporreflexia. Por tratarse de un paciente inmunosuprimido, se realizaron estudios complementarios con neuroimagen normal, citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) sin disociación albumino-citológica ni presencia de células neoplásicas en la citometría de flujo, determinación de metales pesados

(plomo, mercurio, cromo y arsénico) normales, determinación de voriconazol en sangre con niveles subterapéuticos, perfil tiroideo y vitamina B₁₂ dentro de límites normales. Se completó la evaluación con electromiograma que evidenció compromiso polineuropático sensitivo-motor moderado de carácter axonal primario, sin signos de actividad denervatoria, con enlentecimiento de las velocidades de conducción y latencias prolongadas (*Figura 1*).

Caso clínico 2

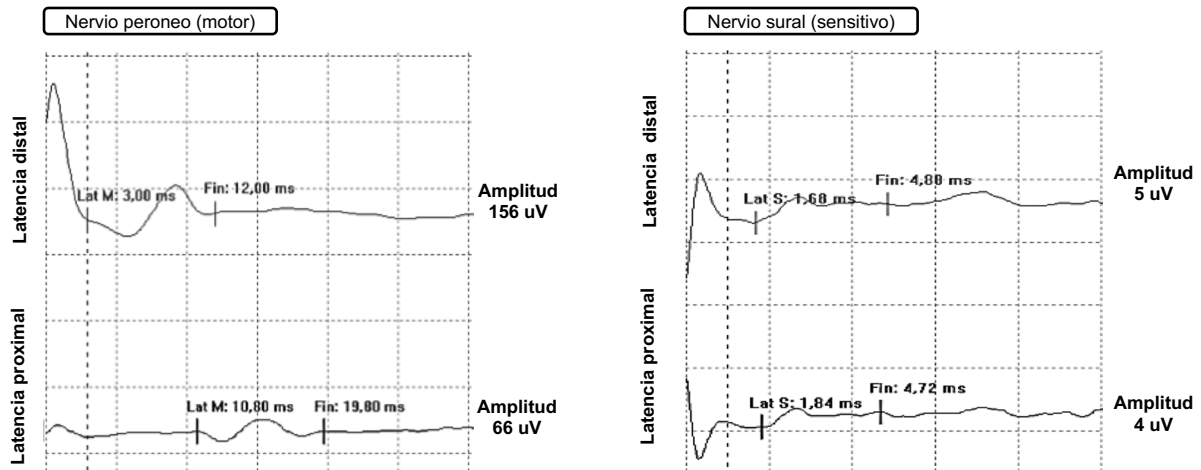
Niña de 10 años sin antecedentes perinatales ni familiares de relevancia con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en el 2014 y antecedente de trasplante celular de precursores hematopoyéticos (TCPH) en el 2018. Inició tratamiento con voriconazol en 2017 por aspergilosis pulmonar, desarrollando a los 5 años del inicio de la medicación un cuadro agudo de impotencia funcional y dolor en miembros inferiores. Se realizaron los siguientes estudios: neuroimagen normal, citoquímico de LCR normal, laboratorio de sangre con perfil tiroideo y vitamina B₁₂ dentro de límites normales. Se completó la evaluación con electromiograma que evidenció compromiso polineuropático, motor, leve/moderado de carácter axonal primario, sin signos de actividad denervatoria con velocidades de conducción enlentecidas y latencias ligeramente prolongadas (*Figura 2*).

En ambos casos clínicos se realizaron estudios complementarios para descartar causas de polineuropatía periférica secundarias a su enfermedad de base. Con estudios complementarios normales en ambos casos clínicos, se puso como primer diagnóstico presuntivo la causa toxicológica-medicamentosa; ambos se encontraban recibiendo voriconazol como tratamiento para infección por *Aspergillus*, por lo que se decidió suspender y se evidenció resolución de la clínica completamente luego de 7 días. Se asumió finalmente el diagnóstico de exclusión de neurotoxicidad secundaria a voriconazol (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

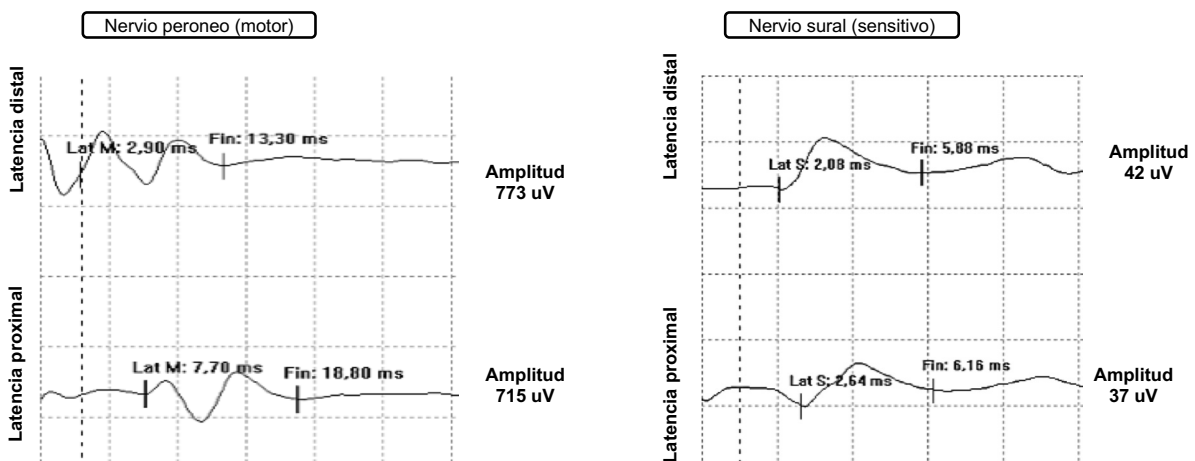
Las micosis invasivas tienen una alta mortalidad, que llega a ser mayor al 50 % en el caso de la AI. Los factores de riesgo descritos para estas infecciones son inmunosupresión, quimioterapia por enfermedades neoplásicas, individuos receptores de TCPH u órganos sólidos, entre otros.¹

FIGURA 1. Caso clínico 1: electromiograma con trazado del nervio peroneo motor y sural sensitivo que muestra un patrón compatible con polineuropatía axonal sensitivo-motora



Reducción marcada en las amplitudes de los potenciales evocados motores y sensitivos en los nervios peroneo motor (0,15 mV, valor normal de referencia 3,5 mV) y sural sensitivo (0,05 mV, valor de referencia normal 1,5 mV). Las velocidades de conducción se mantuvieron dentro de límites normales o levemente disminuidas en los nervios peroneo motor (24,3 m/s, valor normal de referencia 51,0 m/s) y sural sensitivo (38 m/s, valor de referencia normal 56 m/s) indicando la integridad relativa de la mielina.

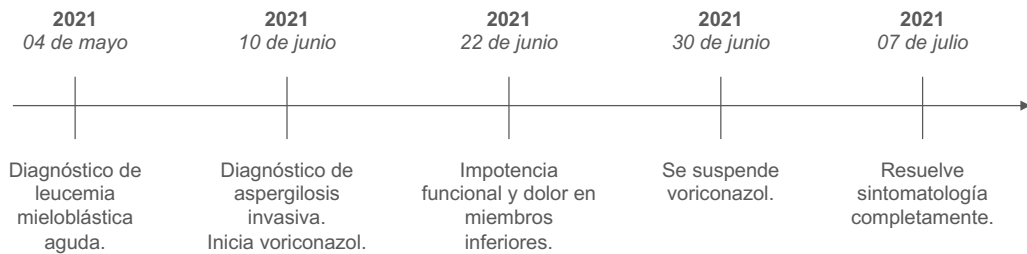
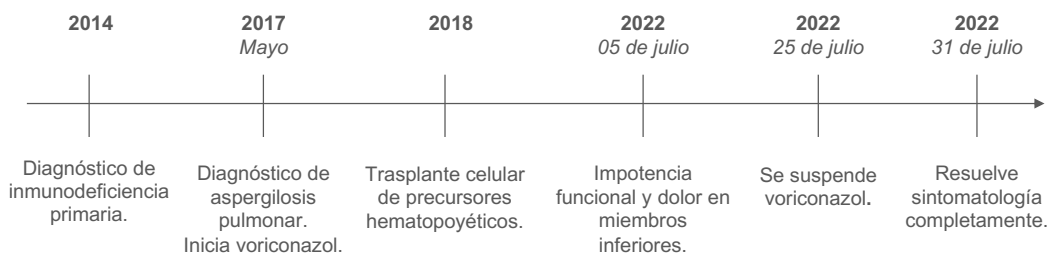
FIGURA 2. Caso clínico 2: electromiograma con trazado del nervio peroneo motor y sural sensitivo que muestra un patrón compatible con polineuropatía axonal sensitivo-motora



Reducción marcada en las amplitudes de los potenciales evocados motores y sensitivos en los nervios peroneo motor (0,71 mV, valor normal de referencia 3,5 mV) y sural sensitivo (0,04 mV, valor de referencia normal 1,5 mV). Las velocidades de conducción se mantuvieron dentro de límites normales o levemente disminuidas en los nervios peroneo motor (45,8 m/s, valor normal de referencia 51,0 m/s) y sural sensitivo (48 m/s, valor de referencia normal 56 m/s) indicando la integridad relativa de la mielina.

Los agentes antifúngicos azólicos son hoy en día la alternativa más segura para el tratamiento de las micosis invasivas. Conforman un grupo heterogéneo que comparten la característica de un anillo imidazólico libre unido mediante enlace carbono-nitrógeno a otros anillos aromáticos; según la cantidad de nitrógenos que presente en su enlace, se desarrollan las propiedades fisicoquímicas, los efectos terapéuticos y la

toxicidad de cada uno de ellos. El objetivo de acción de los azoles se encuentra en la pared celular de los hongos. La integridad de la pared celular está dada por los esteroides que la conforman (ergosterol, componente lipídico principal). Los azoles inhiben la 14 α -esterol-demetilasa dependiente del citocromo P450, cuya función es unir los precursores del ergosterol. Esto genera la formación de una membrana

FIGURA 3. Línea de tiempo de los casos clínicos 1 y 2**Caso clínico 1****Caso clínico 2**

plasmática fúngica con alteración estructural y funcional.¹

La incidencia informada de neuropatía periférica en pacientes tratados con azoles es muy variada en la literatura. Cabe resaltar que los estudios realizados están basados en cohortes pequeñas. Por ejemplo, Boussaud *et al.* informan una incidencia del 30 % en pacientes trasplantados que reciben voriconazol⁵ y Baxter *et al.* informan tasas de incidencia del 9 % y el 17 % en pacientes tratados con voriconazol e itraconazol, respectivamente.⁶

Los síntomas incluyen parestesias, dolor neuropático, debilidad grave e impotencia funcional que se desarrollan durante 2 a 3 semanas del inicio del tratamiento y resuelven 1 mes después de suspenderlo. El cuadro agudo de presentación reportado en este artículo coincide con los casos publicados en la bibliografía internacional.³⁻⁵

En este tipo de pacientes con neoplasias malignas hematológicas o trasplante de órgano sólido o de células madres hematopoyéticas, el tratamiento con voriconazol suele ser durante períodos prolongados (de semanas a meses) y suele estar asociado a otras medicaciones quimioterápicas o inmunosupresoras de su tratamiento de base que también pueden producir neurotoxicidad.^{7,8} Por ejemplo, en pacientes con neoplasias hematológicas, la

exposición a los alcaloides de la vinca es el factor de riesgo más común para el desarrollo de neuropatías periféricas. Debido a la naturaleza dosis-dependiente de la toxicidad de la vinca, el uso concomitante de alcaloides de la vinca y antifúngicos azólicos aumenta el riesgo del paciente de desarrollar neuropatías periféricas.⁸ Esta interacción con los triazoles está bien documentada y se atribuye a una fuerte inhibición del metabolismo de los agentes quimioterapéuticos mediado por CYP3A4 por los azoles y a la inhibición de la salida mediada por la glicoproteína P de los alcaloides de la vinca por itraconazol o posaconazol;⁹ por lo que se recomienda evitar esta combinación.⁹⁻¹¹

Si bien aún no está del todo clara la fisiopatología de la neuropatía periférica inducida por azoles, se ha teorizado que el grupo azol desempeña un papel importante en el desarrollo de esta; sin embargo, se observó que otros fármacos que incluyen en su estructura molecular al grupo azol no demostraron inducir neuropatía periférica.⁶

Una posible predisposición puede ser la amplia variedad de polimorfismos genéticos en el sistema de metabolización del voriconazol a través del CYP2C19.¹²

El riesgo de neuropatía periférica asociada con el tratamiento con azoles parece ser mayor en pacientes con elevada predisposición de

neuropatías, por ejemplo: diabetes *mellitus*.^{13,14}

Otro parámetro para destacar en el primer caso clínico es que los niveles de voriconazol séricos se encontraron en concentraciones subterapéuticas, lo que nos habla de una reacción idiosincrática al fármaco, que coincide también con lo reportado en la literatura analizada.^{4-6,8}

Con el fin de prevenir la neuropatía asociada al voriconazol potencialmente irreversible, algunos expertos sugieren utilizar una escala para detectar la neuropatía periférica temprana durante los primeros 6 meses de tratamiento;⁸ y si se sospecha, se deben realizar estudios de conducción nerviosa (NCS). En caso de ser normales, vale la pena considerar estudios de fibras nerviosas pequeñas, ya que los nervios pequeños tienden a verse afectados más temprano.^{4,7}

Desde este punto de vista electromiográfico, la neuropatía detectada es típicamente axonal y simétrica, motora y sensitiva.^{3,6}

Según lo reportado, los síntomas mejoran con la suspensión del fármaco; esto también fue observado en nuestros pacientes. Es importante descartar todas las probables etiologías, ya que muchas de ellas pueden ser irreversibles, por lo que consideramos que la polineuropatía por voriconazol es un diagnóstico de exclusión.

Dada la rápida resolución de la clínica ante la suspensión del voriconazol, creemos que es importante tener presente esta neurotoxicidad periférica en niños expuestos a múltiples fármacos y resaltamos la característica idiosincrática que presenta esta afección, ya que tanto en la bibliografía como en nuestros pacientes no se encontraron concentraciones tóxicas en sangre de voriconazol. ■

REFERENCIAS

1. Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés JA. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(3):219-30.
2. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene R E, Oestmann J W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15.
3. Aksoy F, Akdogan E, Aydin K, Yilmaz M, Altunayoglu V, Sozen EE, et al. Voriconazole-Induced Neuropathy. *Chemotherapy*. 2008;54(3):224-7.
4. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant*. 2016;30(11):1377-86.
5. Boussaud V, Daudet N, Billaud EM, Lillo-Le Louet A, Amrein C, Maud Bergé M, et al. Neuromuscular Painful Disorders: A rare side effect of voriconazole in lung transplant patients under tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(2):229-32.
6. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, Felton TW, Denning DW. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2136-9.
7. Benitez LL, Carver PL. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*. 2019;79(8):833-53.
8. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteyza J, Kwon M, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36(3):236-58.
9. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Fadale-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse Interactions between Antifungal Azoles and Vincristine: Review and Analysis of Cases. *Mycoses*. 2012;55(4):290-7.
10. Sathiapalan RK, El-Solh H. Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18(8):543-6.
11. Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses*. 2010;53(2):95-113.
12. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(7):649-63.
13. Neundörfer B. Polyneuropathies – symptoms, causes and diagnostic procedure. *Ther Umsch*. 1993;50(11):761-5.
14. Tsiodras S, Zafiropoulou R, Kanta E, Demponeras C, Karandreas N, Manesis EK. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use. *Arch Neurol*. 2005;62(1):144-6.