



Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *CYP2C19* y la prescripción de voriconazol

Fecha y versión del documento: 6 de octubre de 2023; v2.1
27 de noviembre de 2023; v2.2
13 de diciembre de 2023; v3
15 de febrero de 2024; v3.1
26 de junio de 2024; v3.2

1. Introducción

El voriconazol es un agente antifúngico triazólico de amplio espectro de actividad frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei*) y actividad fungicida frente a todas las especies del género *Aspergillus* estudiadas. Además, el voriconazol presenta actividad fungicida frente a patógenos emergentes (por ejemplo: *Scedosporium spp* o *Fusarium spp*) de sensibilidad limitada a medicamentos fúngicos existentes. El voriconazol inhibe la enzima 3A del citocromo P450 micótico (CYP3A), la lanosina 14 α -desmetilasa, que es responsable de convertir lanosterol en ergosterol, el principal esteroide de la membrana celular micótica. La consiguiente pérdida de ergosterol altera la fluidez de la membrana e interfiere en la acción de enzimas asociadas a la membrana del hongo. El efecto neto es la inhibición de la replicación del mismo debido a la mayor especificidad que hay por el citocromo micótico. Además, inhibe la transformación de las células levaduriformes de *Candida spp* en hifas, la forma invasiva y patógena del parásito.

El voriconazol tiene indicación para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, candidemia en pacientes no neutropénicos, infecciones invasivas graves por *Candida* resistentes a fluconazol y el tratamiento de infecciones severas por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp*^[1]. En el caso de la aspergilosis invasiva, voriconazol aparece como tratamiento de primera línea en las guías terapéuticas^[2] y es además utilizado frecuentemente como agente profiláctico en pacientes inmunocomprometidos que presentan alta susceptibilidad a infecciones fúngicas invasivas^[3,4].

En cuanto al metabolismo, voriconazol se elimina por vía hepática, con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina^[1]. El principal metabolito circulante de voriconazol es el N-óxido, que presenta mínima actividad antifúngica y no contribuye a la eficacia global de voriconazol^[1,5]. Se estima que alrededor del 70-75% del metabolismo de voriconazol está mediado por enzimas pertenecientes al CYP450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9; el 25-30% restante estaría mediado por la familia de proteínas monooxigenasa que contiene flavina (FMO)^[5-8]. Voriconazol es además tanto sustrato como inhibidor de CYP2C19, CYP3A4 y CYP2C9^[9]. Aunque la expresión de CYP2C19 y FMO3 no difiere de manera significativa entre niños y adultos, la contribución de estas dos enzimas al metabolismo de voriconazol parece ser mayor en niños, mientras que CYP3A4 jugaría un papel más importante en el metabolismo en adultos^[10]. En la **figura 1** puede verse la representación esquemática del metabolismo de voriconazol.

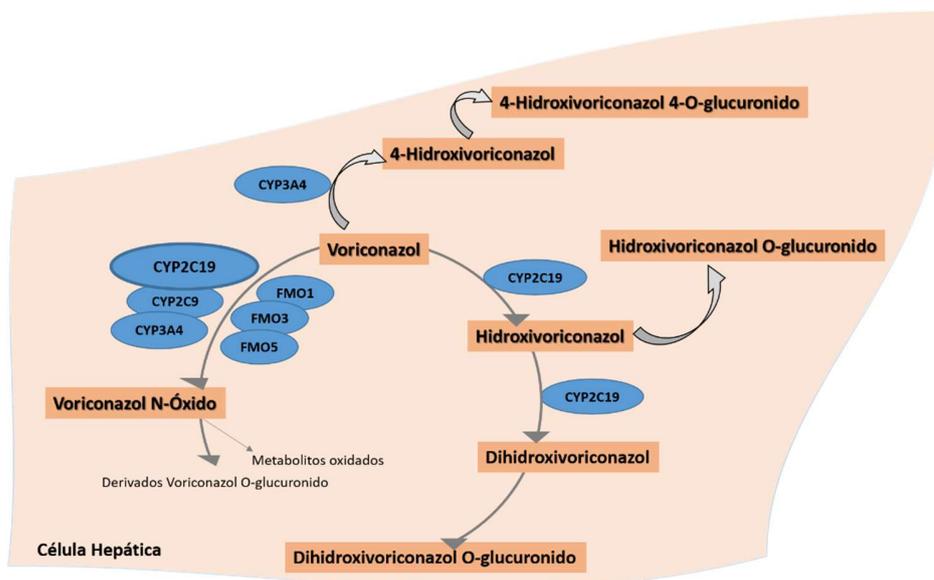


Figura 1. Representación del metabolismo de voriconazol (Adaptación de PharmGKB).

2. Marco regulatorio

1- PharmGKB: Voriconazol aparece asociado al gen **CYP2C19** con evidencia de nivel 1A en “*Clinical Annotation*” (<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10233/clinicalAnnotation>).

2- Agencias Regulatoras:

Hay información farmacogenética para voriconazol-CYP2C19 por parte de las agencias reguladoras **FDA, PMDA, HCSC y Swissmedic, con una etiqueta accionable, y por parte de la EMA con una etiqueta informativa.**

- a) **FDA.** La ficha técnica del fármaco aprobada por la FDA para el voriconazol establece que los metabolizadores lentos del CYP2C19 tienen, en promedio, una exposición de voriconazol 4 veces mayor en comparación con los metabolizadores normales, mientras que los metabolizadores intermedios tienen una exposición 2 veces mayor en comparación con los metabolizadores normales.
- b) **EMA:** El Informe de evaluación pública europea (EPAR) de la EMA para voriconazol no contiene información farmacogenética. Contiene información de advertencia sobre la coadministración de fármacos que son sustratos, inhibidores o activadores de CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 debido a interacciones fármaco-fármaco.
- c) **PMDA.** El prospecto de PMDA para voriconazol señala que es metabolizado por CYP2C19 (así como CYP2C9 y CYP3A4) y proporciona tablas que muestran la diferencia en métricas farmacocinéticas entre metabolizadores rápidos (MR), metabolizadores intermedios (MI, también conocidos como metabolizadores extensos heterocigotos) y metabolizadores lentos (ML), en adultos y en pacientes pediátricos.



- d) **HCSC.** La monografía del producto para voriconazol señala que los metabolizadores lentos del CYP2C19 tienen, en promedio, una exposición 4 veces mayor al fármaco en comparación con los metabolizadores rápidos. Sin embargo, la monografía del producto no hace ninguna declaración con respecto a las pruebas genéticas de *CYP2C19* antes del tratamiento.
- e) **Swissmedic.** Establece que los niveles de voriconazol aumentan en pacientes que son metabolizadores lentos o intermedios del CYP2C19.
- f) **AEMPS.** Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es alta. Los estudios *in vivo* indican que CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol. Por ejemplo, cabe esperar que el 15-20% de la población asiática sean metabolizadores lentos. En los pacientes de raza caucásica y negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, de media, una exposición a voriconazol (AUCt) cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos homocigóticos. Los sujetos metabolizadores rápidos heterocigóticos tienen de media una exposición 2 veces superior a voriconazol que los metabolizadores rápidos homocigóticos. El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma, y no contribuye a la eficacia global de voriconazol.

Teniendo en cuenta la clasificación de PharmGKB, la información farmacogenética registrada en las fichas técnicas AEMPS con respecto al *CYP2C19* podría ser considerada de **etiqueta accionable**.

3- Guías de implementación clínica: CPIC y DPWG

- a) **CPIC.** Recomienda seleccionar un agente alternativo que no dependa del metabolismo del CYP2C19 en adultos que sean metabolizadores ultrarrápidos, metabolizadores rápidos o metabolizadores lentos para CYP2C19. En pacientes pediátricos, se debe utilizar un agente alternativo en pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos o metabolizadores lentos. En metabolizadores rápidos pediátricos, la terapia debe iniciarse con la dosis estándar recomendada para el caso, luego debe usarse el control de la dosis terapéutica para ajustar la dosis a concentraciones mínimas terapéuticas.
- b) **DPWG.** Los pacientes que sean metabolizadores lentos para CYP2C19 deben recibir el 50% de la dosis estándar, y los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2C19 deben recibir una dosis inicial 1,5 veces mayor. Es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de voriconazol en busca de metabolizadores lentos, intermedios y ultrarrápidos de CYP2C19.

3. Fármaco incluido en la guía

- Voriconazol

4. Genes implicados

CYP2C19: Citocromo P450 familia 2 subfamilia C miembro 19

- HGNC: 2621.
- NCBI Entrez Gene: 1557.
- Ensembl: ENSG00000165841.
- OMIM®: 124020.
- UniProtKB/Swiss-Prot: P33261.

La proteína CYP2C19 está compuesta por 490 aminoácidos. Se expresa principalmente en el hígado, pero también puede encontrarse, en menores niveles, en el intestino delgado^[11]. La expresión constitutiva de *CYP2C19* está mediada en gran medida por factores nucleares hepáticos 4 alfa (HNF4alpha, *HNF4A*) y 3 gamma (HNF3gamma, *FOXA3*)^[12-14]. La activación transcripcional está mediada por los receptores nucleares sensibles a fármacos CAR (*NR1I3*), PXR (*NR1I2*) y GRalfa (*NR3C1*)^[15,16], sugiriendo regulación por hormonas endógenas. Los estudios de expresión *in vitro* han demostrado recientemente que el factor de transcripción GATA-4 también regula al alza la actividad transcripcional de *CYP2C19* al unirse a dos elementos promotores específicos de GATA^[17]. También se ha podido constatar una actividad reducida de CYP2C19 entre las mujeres que usan anticonceptivos orales esteroideos, a través de la unión del receptor alfa de estrógeno activado por ligando a un sitio específico en el promotor de *CYP2C19*^[18].

La enzima CYP2C19 puede ser inducida por fármacos como rifampicina, ritonavir, nelfinavir, hiperforina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, dexametasona y artemisinina^[19]. Ciertos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ej. fluoxetina, fluvoxamina)^[20,21] e inhibidores de la bomba de protones (por ej. omeprazol y lansoprazol)^[22-24] tienen un efecto inhibitor sobre CYP2C19, lo que puede causar interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados por CYP2C19 coadministrados^[25,26].

5. Genotipificado de *CYP2C19*

El gen *CYP2C19* es polimórfico, con más de 49 variantes alélicas descritas^[27]. La presencia de diferentes variantes alélicas en *CYP2C19* puede dar lugar a una actividad metabólica inferior a la normal que puede llegar a ser nula, pero también a una actividad metabólica superior. *CYP2C19**2 y *CYP2C19**3 son los alelos más comunes asociados a un metabolismo lento de los fármacos. Por el contrario, *CYP2C19**17 provoca un aumento de la expresión génica, una actividad enzimática superior y metabolismo rápido de los fármacos.

Las **Tablas Suplementarias 1 y 2** muestran los alelos y variantes del gen *CYP2C19* que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda genotipificar para determinar de forma correcta el fenotipo metabólico de *CYP2C19*. Además, estas tablas también incluyen su efecto en la actividad enzimática de la proteína, posición en el genoma, las alteraciones asociadas en cDNA y proteína, así como las frecuencias alélicas en distintas poblaciones, incluida la española.



Por otra parte, es importante resaltar que la ausencia de estas variantes no garantiza una actividad enzimática de CYP2C19 normal. Aunque las variantes descritas en este documento son, hasta la fecha, las más relevantes para explicar el déficit de esta enzima en la población, también podría haber otras variantes en *CYP2C19* de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada.

5.1. Definición de alelos y variantes a testar en el gen *CYP2C19*

El criterio empleado para determinar qué alelos de *CYP2C19* se recomienda genotipificar se basa en: i) el impacto funcional de los mismos y ii) su prevalencia en la población.

Conviene resaltar que el alelo *CYP2C19**38 (SNP asociado: rs3758581) se considera como alelo de referencia ya que coincide con la secuencia de referencia de *CYP2C19* en el genoma humano. La secuencia de referencia RefSeq para *CYP2C19* (LRG_584 / NG_008384.3) tiene g.80161A, mientras que otros alelos, incluido el *CYP2C19**1, tienen g.80161G. Por ello, el alelo *CYP2C19**1 se define con el cambio p.I331V, mientras que el alelo *CYP2C19**38 no tienen ningún cambio de aminoácido.

El GdT_MIA de la SEFF considera imprescindible que para la correcta estimación de los distintos fenotipos metabólicos de CYP2C19 se determinen al menos los siguientes alelos del gen *CYP2C19*:

- ***CYP2C19**2** - pérdida completa de función (SNPs asociados: rs12769205 y rs4244285)
- ***CYP2C19**3** - pérdida completa de función (SNP asociado: rs4986893)
- ***CYP2C19**4** - pérdida completa de función (SNP asociado: rs28399504)
- ***CYP2C19**17** - función aumentada (SNP asociado: rs12248560)

El alelo *CYP2C19**4 presenta la variante c.1A>G (rs28399504) que altera la primera metionina de la proteína (p.M1V) y es un alelo de baja frecuencia en población caucásica (MAF 0,25%). Hay que tener en cuenta que *CYP2C19**4 también puede incluir la variante de la región 5' rs12248560 y que esta variante define al alelo *CYP2C19**17 (en este caso, asociada a un aumento de función). Aunque hay evidencia limitada para el alelo *CYP2C19**4, los datos existentes indicarían que el resultado final sería una pérdida completa de función, independientemente de la presencia o ausencia de la variante rs12248560.

Adicionalmente, basándonos en los datos de CPIC, PharmVar y PharmGKB, el GdT_MIA de la SEFF también recomienda que, además de los cuatro alelos arriba mencionados, siempre que sea posible, se determinen diversos alelos con evidencia moderada o limitada, como por ejemplo ***CYP2C19**5** o ***CYP2C19**6**. El alelo *CYP2C19**5 se asocia con una evidencia moderada a una pérdida completa de función, pero es un alelo muy poco frecuente en la población (MAF<0,00001). Hay que tener en cuenta que el alelo *CYP2C19**2 se define por la presencia de dos variantes (rs12769205 y rs4244285, siendo este último el tag SNP), mientras que el alelo *35 se define sólo con la presencia de la variante rs12769205. Por ello hay que ser conscientes de este evento a la hora de seleccionar

las variantes para la correcta genotipificación de los individuos. Para más información, consultar [Tablas Suplementarias 1 y 2](#).

Para más información sobre el proceso de definición de alelos e inferencia fenotípica, puede consultar el [Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos \(Anexo I\)](#).

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en *CYP2C19* arriba descritas, éstas incluyen métodos basados en genotipificado (por ejemplo, paneles o arrays de SNPs) y métodos basados en secuenciación (por ejemplo, Sanger o secuenciación masiva). Puede consultar el documento de [Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas](#) donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas ([Anexo II](#)).

Para variantes trialélicas (por ejemplo, rs28399504; g.94762706A>T; g.94762706A>G) hay que tener en cuenta si el tipo de ensayo utilizado para su determinación permite identificar todos los posibles alelos (por ejemplo, secuenciación Sanger) o sólo dos de las alternativas de acuerdo al diseño de las sondas empleadas (por ejemplo, ensayos de discriminación alélica tipo sondas Taqman).

Hay que resaltar que la secuenciación (Sanger o NGS), a diferencia de los métodos de genotipificado, permiten el descubrimiento de variantes nuevas en el gen, algunas pudiendo ser variantes de pérdida de función (por ejemplo, *nonsense*, mutación sin sentido) pero también variantes de significado desconocido (*variants of unknown significance*, VUS, por ejemplo, variantes que conllevan un cambio de aminoácido del que se desconoce su efecto en la función de la proteína). En este último caso no se puede hacer una clasificación definitiva de los niveles de actividad enzimática actividad de un individuo.

5.2. Ensayos enzimáticos

No se utilizan.

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo de *CYP2C19*

En base al genotipo del *CYP2C19*, los individuos son categorizados en diferentes fenotipos. Se establecen cinco fenotipos metabólicos para *CYP2C19*: metabolizador ultrarrápido, metabolizador rápido, metabolizador normal, metabolizador intermedio y metabolizador lento. Estos grupos se establecen a partir de los distintos alelos de *CYP2C19* del individuo de acuerdo con la actividad enzimática de la proteína resultante (ver [Tabla 1](#)).

Tabla 1. Definición del fenotipo metabólico inferido a partir del genotipo de *CYP2C19*.

Fenotipos metabólicos de <i>CYP2C19</i>	Genotipo del gen <i>CYP2C19</i>
Metabolizador Ultrarrápido	Individuo con 2 alelos de función aumentada

Metabolizador Rápido	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 alelo de función normal
Metabolizador Normal	Individuo con 2 alelos de función normal
Metabolizador Intermedio	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 alelo de pérdida completa de función
	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 alelo de pérdida completa de función
Metabolizador Lento	Individuo con 2 alelos de pérdida completa de función

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de CYP2C19

Se recomienda iniciar el tratamiento con una **dosis de carga**, preferiblemente con régimen intravenoso, de 6 mg/kg cada 12 horas en pacientes adultos y 9 mg/kg cada 12 horas en pacientes pediátricos. La dosis de carga en administración por vía oral es de 400 mg cada 12 horas en pacientes con peso ≥ 40 kg y de 200 mg cada 12 horas si el peso es inferior a 40 kg. En pacientes pediátricos no es recomendable administrar la dosis de carga por vía oral.

La **dosis de mantenimiento** recomendada en adultos es de 4 mg/kg dos veces al día por vía intravenosa; en administración por vía oral se recomiendan dosis de 200 mg dos veces al día en pacientes con peso ≥ 40 kg y 100 mg dos veces al día si peso < 40 kg. En niños la dosis de mantenimiento recomendado por vía intravenosa es de 8 mg/kg dos veces al día, mientras que la dosis recomendada por vía oral es de 9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día).

En pacientes trasplantados, la profilaxis puede iniciarse con la dosis de mantenimiento vía oral iniciándose el día del trasplante y durando hasta 100 días (si bien puede prolongarse hasta 180 días en caso de inmunosupresión persistente o enfermedad de injerto contra huésped)^[1].

En base a los diferentes fenotipos metabolizadores para CYP2C19, **se establecen unas directrices de dosificación orientadas a maximizar la eficacia y minimizar el riesgo de toxicidad del tratamiento (Tabla 2)**. En la ficha técnica del medicamento no existen recomendaciones de actuación en base al genotipo de *CYP2C19* pero hay varias guías farmacogenéticas publicadas con indicaciones: guía CPIC^[35]; recomendaciones del grupo de trabajo neerlandés en farmacogenética (DPWG)^[36] y consenso de Australia y Nueva Zelanda (AusNZ) para el manejo de la enfermedad fúngica invasiva y el uso de agentes antifúngicos en hematología/oncología^[37].

En base a la literatura y las guías disponibles, en aquellos pacientes con **fenotipo metabolizador ultrarrápido**, el Grupo de Trabajo de Recomendaciones Clínicas (GdT_RC) de la SEFF recomienda considerar aumentar la dosis estándar al menos un 50%, y monitorizar las concentraciones plasmáticas en los 5 primeros días tras el inicio del tratamiento para ajustar la dosis si fuera necesario. La guía CPIC recomienda en estos pacientes elegir un agente alternativo no metabolizado por CYP2C19; sin embargo, varios estudios sugieren que los pacientes con este fenotipo tienen requerimientos de dosis más elevadas; se han reportado requerimientos de entre un 150 y

250% de la dosis estándar en las dosis iniciales y hasta más de un 300% de la dosis estándar en las dosis de mantenimiento en pacientes con este fenotipo^[3,38-41]. Cuando no sea posible disponer de manera temprana de niveles plasmáticos, puede considerarse el uso de agentes alternativos a voriconazol.

En aquellos pacientes con fenotipo **metabolizador rápido**, el GdT_RC de la SEFF recomienda aumentar la dosis estándar un 50% y realizar control de niveles plasmáticos en los 5 primeros días tras el inicio de tratamiento para ajustar la dosis si fuera necesario; de nuevo la guía CPIC recomienda el uso de un agente alternativo en adultos y de dosis estándar en pacientes pediátricos; sin embargo, también en pacientes con este fenotipo la literatura sugiere mayores requerimientos de dosis^[3,38-41] de entre un 150 y 200% de la dosis estándar en dosis iniciales y hasta 250% en dosis estándar de mantenimiento. Cuando no sea posible disponer de manera temprana de niveles plasmáticos puede considerarse el uso de agentes alternativos a voriconazol.

En aquellos pacientes con fenotipo metabolizador lento, el GdT_RC de la SEFF recomienda disminuir la dosis estándar al menos un 25% y realizar control de niveles plasmáticos de manera más temprana (24-72 horas tras inicio del tratamiento), así como vigilar la aparición de toxicidad. Varios estudios sugieren que los paciente con este fenotipo requieren dosis menores a la dosis estándar^[3,40]; aunque otros plantean que en este tipo de pacientes podrían administrarse dosis estándar^[39]. Cuando no sea posible disponer de manera temprana de niveles plasmáticos se debe extremar la vigilancia para detectar la aparición de acontecimientos adversos a nivel hepático y neurológico y realizar monitorización de enzimas hepáticas; en estos casos en los que no es posible disponer de manera temprana de niveles plasmáticos podría considerarse seleccionar un agente alternativo con metabolismo independiente de CYP2C19.

Tabla 2. Recomendación de dosificación de voriconazol en base al fenotipo metabólico de CYP2C19, inferido del genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador Ultrarrápido (MUR)	Individuo con 2 alelos de función aumentada Ejemplo: *17/*17	Aumentada	Aumento de la actividad de CYP2C19 y baja probabilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas de	Considerar incrementar la dosis estándar al menos un 50% y monitorizar concentraciones plasmáticas en los 5 primeros días para ajustar la dosis si fuera necesario. Cuando no sea posible disponer de manera temprana de niveles plasmáticos puede considerarse elegir un agente

			voriconazol con dosis estándar.	alternativo no metabolizado por CYP2C19, tal como isavuconazol, anfotericina B y posaconazol.
Metabolizador Rápido (MR)	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 de función normal. Ejemplo: *1/*17	Aumentada	Aumento de la actividad de CYP2C19 y probabilidad moderada de alcanzar concentraciones terapéuticas de voriconazol con dosis estándar.	Considerar incrementar la dosis estándar un 50% y monitorizar concentraciones plasmáticas en los 5 primeros días para ajustar la dosis si fuera necesario. Cuando no sea posible disponer de manera temprana de niveles plasmáticos puede considerarse elegir un agente alternativo no metabolizado por CYP2C19, tal como isavuconazol, anfotericina B y posaconazol.
Metabolizador Normal (MN)	Individuo con 2 alelos de función normal. Ejemplo: *1/*1	Normal	Actividad normal de CYP2C19	Se recomienda dosis estándar según ficha técnica.
Metabolizador Intermedio (MI)	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de pérdida completa de función o 1 alelo de pérdida completa de función y 1 de función aumentada. Ejemplo: *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	Reducida	Pueden presentar disminución de la actividad de CYP2C9 y concentraciones plasmáticas ligeramente más elevada que los pacientes metabolizadores normales.	Se recomienda dosis estándar según ficha técnica.
Metabolizador Lento (ML)	Individuo con 2 alelos con pérdida completa de función Ejemplo: *2/*2, *2/*3, *3/*3*	Reducida	Disminución de la actividad de CYP2C19 con concentraciones plasmáticas de voriconazol mucho más elevadas que los metabolizadores normales y riesgo elevado de RAM.	Considerar disminuir la dosis estándar al menos un 25% y realizar control de niveles plasmáticos de manera precoz (24-72 horas tras inicio del tratamiento). Cuando no sea posible disponer de manera temprana de niveles plasmáticos puede considerarse seleccionar un agente alternativo con metabolismo independiente de CYP2C19.

8. Monitorización terapéutica y alternativas al genotipificado

Además de la variabilidad genética en *CYP2C19* y las interacciones farmacológicas con medicación concomitante, se conocen otros factores que influyen en la alta variabilidad que presentan las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Por ejemplo, la edad superior a 65 años, la vía de administración intravenosa y la cirrosis, se han asociado a concentraciones plasmáticas de voriconazol supraterapéuticas. Mientras que una edad menor de 47 años, el género femenino y el enolismo, han sido asociados con concentraciones infraterapéuticas^[28,29].

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de voriconazol ha demostrado aumentar la probabilidad de éxito terapéutico, minimizando las reacciones adversas relacionadas^[29]. Para ello se emplean las concentraciones mínimas (C_{min}) del fármaco en estado estacionario. El intervalo óptimo de C_{min} presenta discrepancias entre guías clínicas, siendo los valores más consensuados: C_{min} <0,5-2 µg/mL asociados con fracaso terapéutico y C_{min} >4-6 µg/mL con mayor toxicidad. Estos valores también se ven modificados según la indicación o gravedad de la infección, pero no existe consenso entre las diferentes guías clínicas sobre si la monitorización debería ser un procedimiento rutinario para todos los pacientes o si por el contrario debería aplicarse solo en ciertos casos^[2,30-34].

9. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de *CYP2C19*

El manejo eficaz de las infecciones fúngicas invasivas depende en gran medida de la administración temprana de una terapia individualizada que tenga en consideración tanto las características del agente antifúngico como del paciente. Múltiples publicaciones demuestran que existe una clara asociación concentración-efecto y concentración-toxicidad en el uso de voriconazol, de tal manera que **alcanzar niveles plasmáticos dentro de rango en la primera semana de tratamiento está fuertemente relacionado con el éxito y tolerabilidad terapéutica**, así como **con una disminución de los efectos adversos dosis-dependientes**^[29,30,42,43]. Sin embargo, con la administración inicial de dosis estándar, menos de la mitad de los pacientes alcanzan concentraciones en rango en la primera determinación de niveles.

La asociación entre el genotipo de *CYP2C19* y la variabilidad farmacocinética de voriconazol ha sido ampliamente expuesta en la literatura^[44]. Se ha descrito que aproximadamente un 50-55% de la variabilidad en el metabolismo de este fármaco puede explicarse por la presencia de variantes genéticas en *CYP2C19*^[7,9]. De este modo, **el uso de *CYP2C19* como biomarcador farmacogenético para guiar el tratamiento con voriconazol se presenta como una herramienta enormemente útil para la selección de dosis iniciales que permitan alcanzar niveles óptimos de manera temprana e identificar aquellos pacientes que pueden presentar mayores problemas para un ajuste de dosis adecuado y rápido (por ejemplo, metabolizadores ultrarrápidos)**. Además, diversos estudios demuestran la utilidad del genotipificado anticipado de *CYP2C19* en la obtención de niveles dentro de rango, y por lo tanto verifican su beneficio en la consecución de un tratamiento eficaz y un menor número de acontecimientos adversos^[38,41].



De este modo, la implementación del genotipificado de *CYP2C19* en el tratamiento con voriconazol mejoraría el manejo de los pacientes con infecciones fúngicas y contribuiría a la sostenibilidad del sistema sanitario español, ya que se evitarían costes innecesarios derivados del fracaso terapéutico y de la aparición de acontecimientos adversos.

Debe además destacarse que, debido a la variabilidad farmacocinética de voriconazol, que puede llevar a cambios impredecibles e inesperados en la exposición al fármaco, la monitorización terapéutica de niveles es extremadamente importante a lo largo del tratamiento para poder guiar subsiguientes modificaciones necesarias en la dosificación que puedan surgir debido a interacciones medicamentosas, comorbilidades, o cambios en la vía de administración entre otros motivos.

10. Conclusiones

El voriconazol aparece asociado al gen *CYP2C19* con evidencia de nivel 1A en “*Clinical Annotation*” (PharmGKB). Además, hay agencias reguladoras que aportan información con un nivel accionable (FDA, PMDA, HCSC y Swissmedic) e informativo (EMA). Hay también recomendación e información farmacogenética para voriconazol-*CYP2C19* en las guías CPIC y DPWG en las cuales se indica monitorización y cambios de dosificación por riesgo de reacciones adversas.

Las guías de implementación clínica de CPIC y DPWG, recogen la recomendación de un fármaco alternativo y/o cambio de dosificación para adultos o niños en función de que sean metabolizadores ultrarrápidos, metabolizadores rápidos o metabolizadores lentos para *CYP2C19*.

11. Referencias

1. FICHA TECNICA VFEND 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 2023 may 19]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/02212015/FT_02212015.html
2. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;63(4):e1-60.
3. Hicks JK, Crews KR, Flynn P, Haidar CE, Daniels CC, Yang W, et al. Voriconazole plasma concentrations in immunocompromised pediatric patients vary by *CYP2C19* diplotypes. *Pharmacogenomics* 2014;15(8):1065-78.
4. Solano C, Slavin M, Shaul AJ, Marks DI, Cordonnier C, Cornely OA, et al. Economic evaluation of azoles as primary prophylaxis for the prevention of invasive fungal infections in Spanish patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplant. *Mycoses* 2017;60(2):79-88.
5. Roffey SJ, Cole S, Comby P, Gibson D, Jezequel SG, Nedderman ANR, et al. The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2003;31(6):731-41.



6. Whirl-Carrillo M, McDonagh E, Hebert J, Gong L, Sangkuhl K, Thorn C, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(4):414-7.
7. Murayama N, Imai N, Nakane T, Shimizu M, Yamazaki H. Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 2007;73(12):2020-6.
8. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Bridges A, Gao Y, Benjamin DK, et al. Role of Flavin-containing Monooxygenase in Oxidative Metabolism of Voriconazole by Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2008;36(6):1119-25.
9. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Voriconazole: *Clin Pharmacokinet* 2006;45(7):649-63.
10. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin DK, Thakker DR. In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2010;38(1):25-31.
11. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Wiela-Hojeńska A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Pharm* 2018;73(11):619-24.
12. Kamiyama Y, Matsubara T, Yoshinari K, Nagata K, Kamimura H, Yamazoe Y. Role of human hepatocyte nuclear factor 4alpha in the expression of drug-metabolizing enzymes and transporters in human hepatocytes assessed by use of small interfering RNA. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007;22(4):287-98.
13. Wortham M, Czerwinski M, He L, Parkinson A, Wan Y-JY. Expression of constitutive androstane receptor, hepatic nuclear factor 4 alpha, and P450 oxidoreductase genes determines interindividual variability in basal expression and activity of a broad scope of xenobiotic metabolism genes in the human liver. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2007;35(9):1700-10.
14. Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV, Jover R. Role of hepatocyte nuclear factor 3 gamma in the expression of human CYP2C genes. *Arch Biochem Biophys* 2004;426(1):63-72.
15. Chen Y, Ferguson SS, Negishi M, Goldstein JA. Identification of constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor binding sites in the CYP2C19 promoter. *Mol Pharmacol* 2003;64(2):316-24.
16. Gerbal-Chaloin S, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Daujat M, Waechter F, Fabre JM, et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2001;29(3):242-51.
17. Mwinyi J, Hofmann Y, Pedersen RS, Nekvindová J, Cavaco I, Mkrtchian S, et al. The transcription factor GATA-4 regulates cytochrome P450C19 gene expression. *Life Sci* 2010;86(19-20):699-706.
18. Mwinyi J, Cavaco I, Pedersen RS, Persson A, Burkhardt S, Mkrtchian S, et al. Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor α : implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism. *Mol Pharmacol* 2010;78(5):886-94.



19. Chen Y, Goldstein JA. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab* 2009;10(6):567-78.
20. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30(7):1206-27.
21. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(1):73-8.
22. Yu KS, Yim DS, Cho JY, Park SS, Park JY, Lee KH, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(4):266-73.
23. Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, Suzuki A, Kaneko S, Sugawara K, et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62(6):619-28.
24. Ko JW, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1997;25(7):853-62.
25. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9):937-44.
26. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-60.
27. PharmVar [Internet]. [citado 2023 may 19]; Available from: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>
28. Wei X, Zhao M, Fu P, Xiao X. Risk factors associated with insufficient and potentially toxic voriconazole plasma concentrations: an observational study. *J Chemother Florence Italy* 2019;31(7-8):401-7.
29. Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(2):463-70.
30. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(5):1162-76.
31. Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed* 2019;37(8):535-41.



32. Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, Kimura M, Seki M, Takakura S, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother* 2013;19(3):381-92.
33. Chen K, Zhang X, Ke X, Du G, Yang K, Zhai S. Individualized Medication of Voriconazole: A Practice Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Ther Drug Monit* 2018;40(6):663-74.
34. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2018;24 Suppl 1:e1-38.
35. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(1):45-51.
36. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73.
37. Chau MM, Daveson K, Alffenaar J-WC, Gwee A, Ho SA, Marriott DJE, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021. *Intern Med J* 2021;51 Suppl 7:37-66.
38. Hicks JK, Quilitz RE, Komrokji RS, Kubal TE, Lancet JE, Pasikhova Y, et al. Prospective CYP2C19-Guided Voriconazole Prophylaxis in Patients With Neutropenic Acute Myeloid Leukemia Reduces the Incidence of Subtherapeutic Antifungal Plasma Concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(3):563-70.
39. Patel JN, Hamadeh IS, Robinson M, Shahid Z, Symanowski J, Steuerwald N, et al. Evaluation of CYP2C19 Genotype-Guided Voriconazole Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(3):571-9.
40. Zubiaur P, Kneller LA, Ochoa D, Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Borobia AM, et al. Evaluation of Voriconazole CYP2C19 Phenotype-Guided Dose Adjustments by Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin Pharmacokinet* 2021;60(2):261-70.
41. García-García I, Dapía I, Montserrat J, Martínez de Soto L, Bueno D, Díaz L, et al. Experience of a Strategy Including CYP2C19 Preemptive Genotyping Followed by Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Pharmacol* 2021;12:717932.
42. Luong M-L, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(7):1786-99.



43. Resztak M, Sobiak J, Czyrski A. Recent Advances in Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole, Mycophenolic Acid, and Vancomycin: A Literature Review of Pediatric Studies. *Pharmaceutics* 2021;13(12):1991.
44. Bielinski SJ, Olson JE, Pathak J, Weinshilboum RM, Wang L, Lyke KJ, et al. Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right time-using genomic data to individualize treatment protocol. *Mayo Clin Proc* 2014;89(1):25-33.

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

Ficha técnica: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02212025/FT_02212025.pdf

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/>

CPIC: <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>

PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA126>

12. Datos suplementarios

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C19.

https://seff.es/download/50/voriconazol/3278/tabla-suplementaria-1_cyp2c19-alelos_14-09-2023.xlsx

Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C19. Se muestran la localización de las variantes en distintos genomas de referencia, alteraciones a nivel de transcrito y proteína y frecuencias alélicas en distintas poblaciones.

https://seff.es/download/50/voriconazol/3279/tabla-suplementaria-2_cyp2c19-variantes_14-09-2023.xlsx

Anexo I. Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplotipos-y-fenotipos_v2.pdf

Anexo II. Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf