

Edema agudo de pulmón asociado a voriconazol en paciente receptor de un trasplante hepato-renal

Acute pulmonary edema associated with voriconazole in a liver-kidney transplant recipient

Jhalianny Herrera¹, Jorge Castelli², Jimena Prieto³, Martín López³ y Julio Medina⁴

¹Posgrado de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, Universidad de la República

²Terapia Intensiva Trasplante Hepático. Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático.

³Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, Universidad de la República

⁴Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, Universidad de la República

Los autores han obtenido el consentimiento informado al paciente autorizando la publicación de información personal del paciente.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Sin financiamiento.

Recibido: 24 de julio de 2025 / Aceptado: 16 de enero 2026

Resumen

El trasplante de órganos sólidos (TOS) incrementa el riesgo de infecciones fúngicas invasoras (IFI), como la candidiasis y la aspergilosis. Voriconazol es un antifúngico de amplio espectro utilizado para el tratamiento y la profilaxis, sin embargo, se asocia a diversos efectos adversos. El edema agudo de pulmón es una reacción adversa escasamente documentada. Presentamos el caso de un paciente con trasplante hepatorenal que desarrolló un edema pulmonar asociado al tratamiento con voriconazol. Este caso destaca la importancia de la identificación oportuna de eventos adversos infrecuentes en pacientes inmunocomprometidos.

Palabras claves: voriconazol; edema agudo de pulmón; trasplante órganos sólidos; infecciones fúngicas invasoras.

Abstract

Solid organ transplantation (SOT) increases the risk of invasive fungal infections (IFIs), such as candidiasis and aspergillosis. Voriconazole is a broad-spectrum antifungal used for treatment and prophylaxis, although it is associated with multiple adverse effects. Acute pulmonary edema has been rarely reported. We present the case of a liver-kidney transplant recipient who developed pulmonary edema associated with voriconazole use. This report highlights the importance of the identification of rare adverse events in immunocompromised patients.

Keywords: voriconazole; acute pulmonary edema; solid-organ transplant; invasive fungal infections.

Introducción

El trasplante de órganos sólidos (TOS) es una intervención terapéutica fundamental para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con insuficiencia orgánica terminal. No obstante, los receptores de trasplantes presentan un riesgo significativo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras (IFI) debido a la inmunosupresión requerida para prevenir el rechazo del injerto. La candidiasis y aspergilosis invasora son las infecciones fúngicas más frecuentes y de mayor gravedad en estos pacientes¹.

Voriconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro y alta biodisponibilidad, metabolizado por isoenzimas del citocromo P450 y asociado a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Este fármaco está indicado para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar y otras infecciones fúngicas invasoras por hongos filamentosos y la candidiasis resistente a fluconazol. Su uso es particularmente importante en pacientes inmunocomprometidos, incluidos aquellos con neutropenia febril secundaria a inmunosupresión, así como en la profilaxis antifúngica de pacientes sometidos a TOS².

No obstante, el uso de voriconazol se asocia a diversos efectos

Correspondencia a:

Jhalianny Herrera

jhaliannyherrera@gmail.com

adversos, entre los que destacan la toxicidad hepática, así como alteraciones neuropsiquiátricas, visuales y gastrointestinales. También se han reportado eventos como fotosensibilidad, periostitis, cáncer cutáneo, alucinaciones, encefalopatía, neuropatía periférica, alopecia e hiponatremia, entre otros³⁻⁴. Sin embargo, existe escasa información en la literatura médica sobre el desarrollo de edema agudo de pulmón (EAP) asociado a voriconazol. Debido a la necesidad de un uso prolongado de este antifúngico en pacientes inmunocomprometidos, y a la potencial gravedad de sus efectos adversos, se considera fundamental reconocer presentaciones atípicas y poco descritas. Presentamos, según nuestro conocimiento, el primer caso publicado en América Latina de edema agudo de pulmón asociado a voriconazol, destacando su forma de presentación clínica y los elementos que orientan a sospechar este diagnóstico.

Caso clínico

Mujer de 30 años, con antecedente de glomerulonefritis rápidamente progresiva desde la infancia, sometida a dos trasplantes renales fallidos por rechazo humoral y retorno a terapia de sustitución renal. Posteriormente presentó hepatopatía autoinmune crónica e hipertensión portal secundaria a síndrome de Budd-Chiari, con múltiples descompensaciones que requirieron ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y diversos tratamientos antimicrobianos, indicándose finalmente un trasplante hepato-renal.

Por antecedente de colonización por *Escherichia coli* productora de metalocarbapenemasa NDM, tras el trasplante recibió caspofungina y cobertura antibacteriana con tigeciclina y meropenem. Estaba recibiendo terapia inmunosupresora con metilprednisolona, basiliximab y timoglobulina, seguida de prednisona, azatioprina y everolimus, este último lo estaba recibiendo más de un mes por intolerancia a micofenolato mofetilo y tacrolimus.

En el día 36 postrasplante presentó fiebre y dolor abdominal difuso. Se realizó una tomografía de abdomen y pelvis que evidenció una colección loculada adyacente al injerto renal, que fue drenada bajo guía imagenológica. El cultivo del líquido se aisló *Candida krusei* y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, configurando una infección polimicrobiana del sitio quirúrgico, órgano-espacio a nivel del injerto. Se indicó anfotericina B liposomal (150 mg/día i.v. por 14 días) en combinación con meropenem (1 g cada 8 h i.v. por 18 días). Tras una evolución clínica sin fiebre y parámetros inflamatorios bajos se dio el alta al día 52 postrasplante para continuar tratamiento domiciliario con ertapenem 1 g i.v. diario y voriconazol 200 mg cada 8 h v.o. dosis carga por 24 h,

luego 200 mg cada 12 h v.o. La paciente tenía un peso de 49 kg y estatura 155 cm.

A las 48 h de iniciado el voriconazol, la paciente reingresó con un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda caracterizado por disnea súbita, cianosis distal y central, expectoración asalmonada y una desaturación (54% en aire ambiente), sin fiebre. Debido a la gravedad del cuadro requirió intubación orotraqueal, asistencia respiratoria mecánica invasiva y traslado a UCI, donde se constató un EAP, evidenciado por estertores subcrepitantes bilaterales y difusos. Entre los exámenes del ingreso tenía una hemoglobina 10,2 g/dL, hematocrito 29%, leucocitos 15.800 céls/mm³, neutrófilos 92%, PCR 41,8 mg/dL, procalcitonina < 0,05 ng/mL, lactato 2 mmol/L.

De la evaluación inmediata al ingreso a UCI, al examen cardiovascular evidenció un ritmo regular de 80 por min, ruidos cardíacos golpeados y sin soplos e ingurgitación yugular; la presión arterial de 120/70 mmHg. El ecocardiograma mostró una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 60%, sin disfunción valvular. El ecodoppler renal descartó alteraciones vasculares del injerto. La radiografía de tórax inicial mostró opacidades alveolares en ambos campos pulmonares (Figura 1 y 2). El panel viral respiratorio y los cultivos obtenidos al ingreso (incluyendo hemocultivos) fueron negativos. Tras excluir las causas frecuentes de origen cardiovascular y renal, dada la estabilidad hemodinámica, ausencia de una infección activa y por la temporalidad del cuadro, se sospechó una toxicidad aguda asociada a voriconazol, por lo que fue suspendido.

Se inició asistencia respiratoria mecánica en modalidad asistida-controlada por volumen, con presión positiva al final de la espiración de 12 cmH₂O. La relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaFi) fue de 400, con acidosis metabólica parcialmente compensada (pH 7,3). Durante las primeras horas evolucionó favorablemente, con mejoría del PaFi a 500 y un descenso de la lactatemia de 11 mmol/L a 2 mmol/L. La diuresis fue de 100 ml/h sin estímulo diurético, con función renal conservada (creatinina 1 mg/dL; filtrado glomerular 60 mL/min). Posteriormente recibió soporte fisiopatológico con furosemida. Evolucionó con mejoría clínica, gasométrica y radiológica, con reducción de las opacidades pulmonares, con leve derrame pleural derecho. Se suspendió la sedación y analgesia con disminución gradual de la asistencia ventilatoria mecánica invasiva (Figura 3 y 4). Los niveles plasmáticos de everolimus fueron de 8,2 ng/mL (valor terapéutico 3-8 ng/mL) y de voriconazol 0,3 µg/mL (rango terapéutico 1,0-3,0 µg/mL). Considerando el antecedente de candidiasis invasora y el uso previo de anfotericina B liposomal, se reinició antifúngico sistémico con isavuconazol, con buena tolerancia y sin eventos adversos.

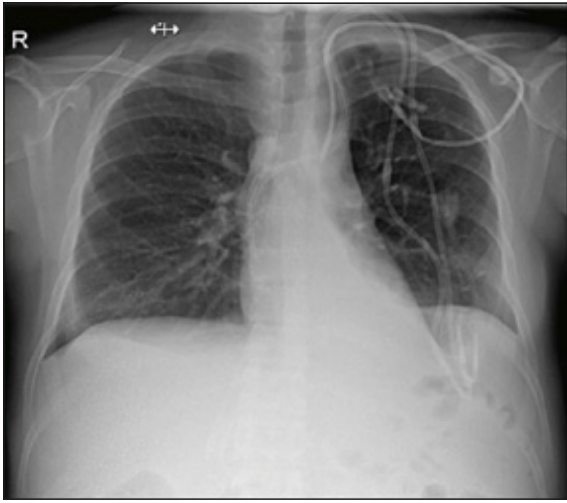


Figura 1. Radiografía de tórax post-trasplante hepatorenal precoz.

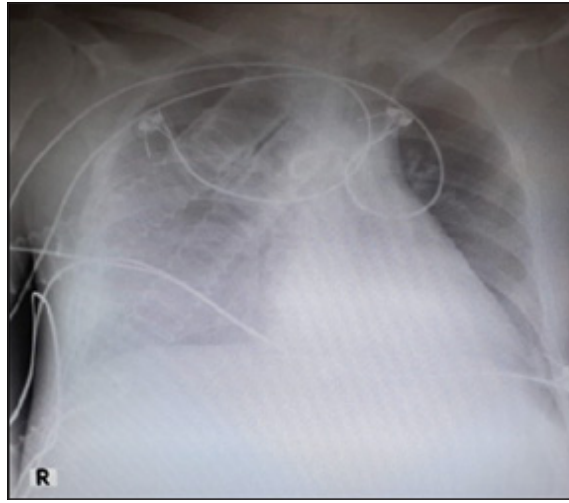


Figura 2. Radiografía de tórax: día 2 de iniciado el voriconazol. Se observa infiltrados algodonosos en tercio inferior de ambos hemitórax, con derrame pleural derecho.

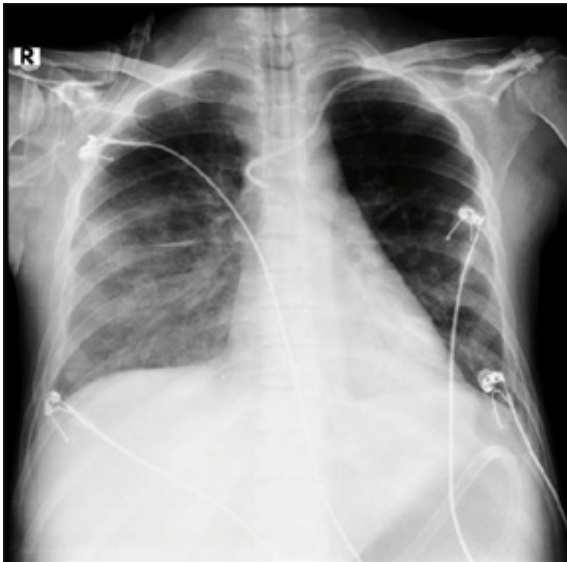


Figura 3. Radiografía de tórax: día 2 de haber suspendido el voriconazol. Se observa infiltrados algodonosos en tercio inferior de ambos hemitórax, con derrame pleural derecho.

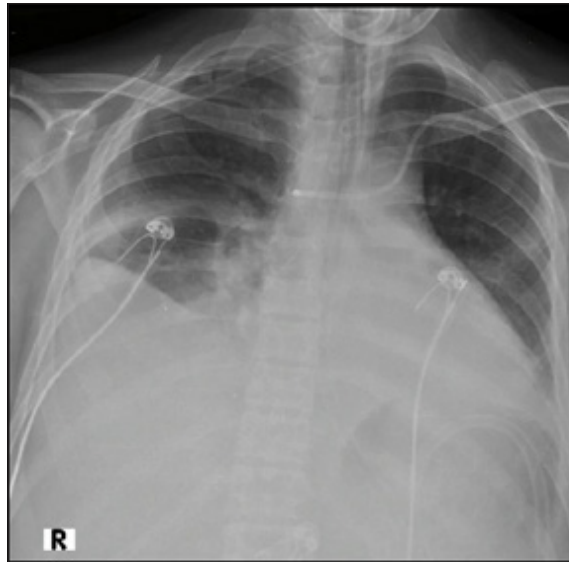


Figura 4. Radiografía de tórax: día 3 de haber suspendido el voriconazol. Se observa disminución de los infiltrados y aumento del derrame pleural derecho

Discusión

Dado el escaso número de casos documentados en la literatura médica, y considerando que el EAP inducido por voriconazol representa un evento adverso muy infrecuente, presentamos este caso clínico que, hasta donde permite la evidencia disponible, no ha sido

previamente descrito en América Latina. Este hallazgo adquiere particular relevancia al haberse producido en el contexto del Programa Nacional de Trasplante Hepático de Uruguay, activo desde hace más de 16 años, en el que se han realizado más de 300 trasplantes, lo que refuerza la importancia de esta observación dentro de un centro de alta complejidad y amplia experiencia en

el manejo de pacientes trasplantados. Ante la sospecha de una reacción adversa poco reconocida, se realizó una comparación con los únicos dos casos previamente reportados. Ishikawa y cols. describieron un caso en Japón en 2008, en el cual el paciente desarrolló disnea y tos tras iniciar voriconazol; las imágenes torácicas mostraron opacidades difusas en vidrio esmerilado, y la suspensión del fármaco seguida de tratamiento con micafungina resultó en una evolución favorable⁵. En nuestro caso, la paciente presentó disnea súbita, expectoración asalmonada e infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax, en un contexto sin compromiso hemodinámico ni hallazgos cardiológicos en el ecocardiograma doppler, lo que orientó hacia un EAP asociado a voriconazol. El segundo caso fue publicado en 2020 en un paciente pediátrico, quien desarrolló hipoxia y opacidades pulmonares bilaterales tras tres dosis del fármaco; el diagnóstico de injuria pulmonar inducida por voriconazol se apoyó en un puntaje de 7 en el algoritmo de Naranjo, considerado como probable⁶. En el caso aquí presentado, la aplicación del mismo algoritmo arrojó también un puntaje de 7, reforzando la probabilidad de causalidad entre la administración de voriconazol y el evento pulmonar.

Por la escasez de reportes publicados consideramos la posibilidad de una subnotificación, dado que reacciones poco frecuentes o de expresión clínica inespecífica pueden pasar inadvertidas o no ser comunicadas a los centros de farmacovigilancia. Esto refuerza la necesidad de mantener sistemas de vigilancia activa y de reportar sistemáticamente sospechas de reacciones adversas graves o inusuales, con el fin de mejorar la caracterización de su incidencia real y fortalecer la seguridad del uso de antifúngicos en pacientes inmunocomprometidos.

Voriconazol es ampliamente utilizado por su efectividad frente a IFI, particularmente candidiasis y aspergilosis en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido⁷. No obstante, su administración requiere especial precaución debido a sus múltiples interacciones farmacológicas, especialmente con fármacos inmunosupresores como tacrolimus y everolimus, que pueden aumentar sus niveles plasmáticos por inhibición del citocromo P450, con el consiguiente riesgo de toxicidad^{8,9}. En el presente caso, se observó una elevación discreta de los niveles de everolimus hasta el límite superior del rango terapéutico tras la administración de tres dosis de voriconazol, atribuible a esta interacción metabólica. Dado que la toxicidad pulmonar del everolimus –particularmente la neumonitis intersticial por hiperpermeabilidad endotelial– está bien documentada, esta entidad se consideró inicialmente dentro del diagnóstico diferencial. Sin embargo, la paciente había recibido everolimus durante más de un mes sin eventos adversos, y al momento del episodio no presentaba fiebre ni elevación de reactantes

de fase aguda. Además, el compromiso pulmonar ocurrió en ausencia de hallazgos clínicos e inflamatorios típicos de neumonitis por everolimus, y la mejoría fue evidente tras la suspensión exclusiva del voriconazol. Estos hallazgos permitieron descartar esta etiología como causa principal. Este caso subraya la importancia de considerar cuidadosamente las interacciones farmacológicas y de mantener una monitorización estrecha de los medicamentos inmunosupresores en pacientes trasplantados que reciben tratamiento antifúngico, a fin de prevenir toxicidades potencialmente graves y establecer un diagnóstico diferencial preciso.

La dosificación de voriconazol representa un desafío clínico debido a su farmacocinética no lineal y a la alta variabilidad interindividual en su depuración, influida principalmente por la actividad del citocromo P450 2C19 (CYP2C19). Niveles plasmáticos elevados pueden atribuirse a disfunción hepática, polimorfismos genéticos de la isoenzima o a la coadministración de fármacos que inhiben su metabolismo¹⁰⁻¹¹. En este contexto, Moriyama y cols. propusieron que la genotipificación del CYP2C19 podría ser útil para optimizar la dosificación en poblaciones de alto riesgo, como los pacientes trasplantados, particularmente en etnias con alta prevalencia de alelos de metabolizadores lentos y en situaciones de polimedicación¹². No obstante, esta herramienta aún no cuenta con recomendaciones formales para su implementación rutinaria y su disponibilidad clínica es limitada.

Más allá de estas consideraciones farmacogenéticas, es fundamental destacar que el voriconazol puede inducir reacciones de tipo idiosincrásico, es decir, efectos adversos no relacionados directamente con la dosis ni con la concentración plasmática del fármaco, ni con el tiempo de exposición. En el caso presentado, la concentración sérica de voriconazol se encontraba bajo del rango terapéutico establecido, lo que refuerza la hipótesis de que incluso exposiciones subterapéuticas pueden desencadenar respuestas individuales adversas impredecibles. Este tipo de reacciones, probablemente mediadas por mecanismos inmunológicos o metabólicos alterados, deben considerarse en pacientes inmunocomprometidos. Asimismo, se han descrito casos de EAP durante la co-administración de voriconazol y midostaurina, asociándose al incremento de los niveles plasmáticos del segundo fármaco¹³. Estos hallazgos respaldan la posibilidad de que el voriconazol actúe como un agente inductor de injuria pulmonar, tanto por mecanismos dependientes de concentración como por fenómenos idiosincrásicos.

Por otro lado, si se requiere realizar un tratamiento antifúngico en un huésped inmunocomprometido que experimentó un evento adverso con voriconazol, existe la alternativa de isavuconazol, antifúngico de espectro extendido con excelente biodisponibilidad oral, una

farmacocinética predecible y escasos efectos adversos registrados hasta el momento. Sin embargo, al igual que otros azoles, isavuconazol presenta interacciones farmacológicas clínicamente relevantes –particularmente con inmunosupresores metabolizados por CYP3A4– que deben revisarse cuidadosamente en pacientes trasplantados para evitar incrementos tóxicos en sus concentraciones plasmáticas¹⁴. La paciente presentada recibió isavuconazol con buena tolerancia y sin aparición de eventos secundarios ni toxicidad.

Conclusión

Se describe un caso poco documentado en cuanto a su presentación, evolución y mecanismo, correspondiente a un EAP asociado a voriconazol, probablemente de origen idiosincrásico. La evolución favorable tras su suspensión subraya la importancia de identificar reacciones adversas poco descritas, revisar de forma sistemática las interacciones farmacológicas y aplicar un diagnóstico diferencial exhaustivo en pacientes trasplantados.

Referencias bibliográficas

1. Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13544. doi: 10.1111/ctr.13544.
2. Malani AN, Kerr LE, Kauffman CA. Voriconazole: how to use this antifungal agent and what to expect. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 786-95. doi: 10.1055/s-0035-1562903
3. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant* 2016; 30: 1377-86. doi: 10.1111/ctr.12834.
4. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2012; 55: 290-7. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x
5. Ishikawa S, Yano S, Tokuda Y, Wakabayashi K, Kobayashi K, Ikeda T, et al. A suspected case of voriconazole-induced lung injury. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46: 319-24. Japanese. PMID: 18516997
6. Guleria S, Jindal AK, Suri D, Rawat A. Acute lung infiltrates in a child with chronic granulomatous disease: Is it voriconazole-induced lung injury? *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020; 25: 465-6. doi: 10.5863/1551-6776-25.5.465
7. Balogh J, Gordon Burroughs S, Boktour M, Patel S, Saharia A, Ochoa RA, et al. Efficacy and cost-effectiveness of voriconazole prophylaxis for prevention of invasive aspergillosis in high-risk liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2016; 22: 163-70. doi: 10.1002/lt.24365.
8. Lecefel C, Eloy P, Chauvin B, Wyplosz B, Amilien V, Massias L, et al. Worsening pneumonitis due to a pharmacokinetic drug-drug interaction between everolimus and voriconazole in a renal transplant patient. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 119-20. doi: 10.1111/jcpt.12234.
9. Pai MP, Allen S. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1089-91. doi: 10.1086/374252
10. Malani AN, Kerr LE, Kauffman CA. Voriconazole: How to use this antifungal agent and what to expect. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 786-95. doi: 10.1055/s-0035-1562903.
11. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1241-4. doi: 10.1086/424662.
12. Moriyama B, Kadri S, Henning SA, Danner RL, Walsh TJ, Penzak SR. Therapeutic drug monitoring and genotypic screening in the clinical use of voriconazole. *Curr Fungal Infect Rep* 2015; 9: 74-87. doi: 10.1007/s12281-015-0219-0
13. Stemler J, Koehler P, Maurer C, Müller C, Cornely OA. Antifungal prophylaxis and novel drugs in acute myeloid leukemia: the midostaurin and posaconazole dilemma. *Ann Hematol* 2020; 99: 1429-40. doi: 10.1007/s00277-020-04107-1
14. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A new broad-Spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1558-65. doi: 10.1093/cid/civ571