



Revisión

Farmacología de los antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis



José Ramón Azanza*, Belén Sádaba y Almudena Gómez-Guío

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica universidad de Navarra, Pamplona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2014

Aceptado el 15 de mayo de 2014

On-line el 21 de junio de 2014

Palabras clave:

Aspergilosis

Farmacología

Azoles

Anfotericina B

R E S U M E N

El tratamiento de la aspergilosis invasora exige la utilización de algunos fármacos que de forma característica presentan propiedades farmacocinéticas complejas, cuyo conocimiento es imprescindible para alcanzar la máxima eficacia con el mínimo riesgo para el paciente. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son muy distintas en su comportamiento farmacocinético, con concentraciones plasmáticas de la forma liposómica muy elevadas en probable relación con la presencia de colesterol en su estructura. Los azoles presentan un perfil de absorción variable, especialmente en el caso del itraconazol y del posaconazol, este último muy dependiente de múltiples factores. En el caso del voriconazol puede existir variabilidad a este respecto, lo que obliga a considerar la posibilidad de realizar una monitorización de las concentraciones plasmáticas.

El objetivo de este artículo es revisar algunos de los aspectos más relevantes de la farmacología de los antifúngicos utilizados en la profilaxis y el tratamiento de la infección aspergilar. Por ello se incluirán los aspectos más relevantes de algunos de los azoles que suelen prescribirse en esta infección (itraconazol, posaconazol y voriconazol) y de las formulaciones de anfotericina B.

© 2014 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Revista Iberoamericana de Micología.

Pharmacology of the antifungals used in the treatment of aspergillosis

A B S T R A C T

The treatment of invasive aspergillosis requires the use of drugs that characteristically have complex pharmacokinetic properties, the knowledge of which is essential to achieve maximum efficacy with minimal risk to the patient. The lipid-based amphotericin B formulations vary significantly in their pharmacokinetic behaviour, with very high plasma concentrations of the liposomal form, probably related to the presence of cholesterol in their structure. Azoles have a variable absorption profile, particularly in the case of itraconazole and posaconazole, with the latter very dependent on multiple factors. This may also lead to variations in voriconazole, which requires considering the possibility of monitoring plasma concentrations.

The aim of this article is to review some of the most relevant aspects of the pharmacology of the antifungals used in the prophylaxis and treatment of the *Aspergillus* infection. For this reason, it includes the most relevant features of some of the azoles normally prescribed in this infection (itraconazole, posaconazole and voriconazole) and the amphotericin B formulations.

© 2014 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Revista Iberoamericana de Micología.

Estructura química

La estructura de los lípidos de las formulaciones de anfotericina B es diferente; el complejo lipídico contiene 1- α -dimiristoilfosfatidilcolina y 1- α -dimiristoilfosfatidilglicerol, y la

forma liposómica fosfatidilcolina, colesterol y diestearoilfosfatidilglicerol. Esta diferencia justifica un tamaño muy grande en el caso del complejo lipídico (1,6–11 μ m), frente al del liposoma (55–75 nm). Además, la presencia de colesterol en el liposoma es responsable de proporcionar gran estabilidad a esta macroestructura. El complejo lipídico se forma en ausencia de colesterol y en él participa el 1- α -dimiristoilfosfatidilcolina, lo que explica que la estabilidad de esta macroestructura sea dependiente de la temperatura, ya que este fosfolípido tiene una temperatura límite de transición

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrazanza@unav.es (J.R. Azanza).

Tabla 1
Parámetros farmacocinéticos de la anfotericina B

	Dosis (mg/kg)	Cmáx (μg/ml)	Vss (l/kg)	AUC ₀₋₂₄ (μg/h/ml)
Desoxicolato	0,6	1,1	5,1	17
Formulación liposómica	12,55	12,231,483	0,140,160,1	211419523
Complejo lipídico	1,22,55	2,22,41,7	2023—	6,76,89,5

Fuentes: Adedoyin et al.³; Bekersky et al.¹²; Hussaini et al.⁵⁴

de 23 °C (vs. una temperatura de 55 °C que muestra la fuerte estabilidad de la formulación liposómica), lo que considerando la temperatura corporal sería una fuente potencial de inestabilidad del complejo lipídico¹.

Los azoles, atendiendo a su estructura química (fig. 1), pueden agruparse en dos subgrupos: el formado por el itraconazol y el posaconazol, que presentan una estructura central similar con la única diferencia del tipo de halógeno, y un segundo subgrupo formado por el voriconazol, que es una fluoropirimidina triazólica. Esta diferencia es muy evidente en cuanto a los pesos moleculares, de 349 Da para el voriconazol, y más de 700 Da para el itraconazol y el posaconazol.

Farmacocinética

La absorción de la anfotericina B tras la administración oral es inexistente. Tras la administración intravenosa de las diferentes formulaciones de anfotericina B (tabla 1) se puede comprobar que la formulación liposómica alcanza concentraciones plasmáticas mucho más elevadas que las otras dos formulaciones y, al mismo tiempo, las concentraciones que se consiguen con estas dos son parecidas entre sí. El volumen de distribución de la formulación liposómica es muy inferior al de las otras dos formulaciones, mientras que el área bajo la curva (AUC) es mucho más elevada^{3,12,56}.

El voriconazol presenta una biodisponibilidad elevada (80–90%) cuando se administra por vía oral en voluntarios⁸³, pero esta biodisponibilidad es inferior en otras circunstancias de administración, como ocurre con el posaconazol y el itraconazol, cuya biodisponibilidad se sitúa entre el 40 y el 60%^{67,71}.

La biodisponibilidad del itraconazol mejora hasta un 30–40% cuando se administra con betaciclodextrina⁵⁰.

El posaconazol tiene una característica muy peculiar, difícil de encontrar en el resto de la farmacología, ya que su biodisponibilidad no solo no se relaciona de forma directa con la dosis, sino que es menor conforme mayor es la dosis administrada. Al parecer este problema está producido por dificultades en la solubilidad. Estas características han de ser tenidas en cuenta a la hora de dosificar este fármaco, ya que intentar mejorar la comodidad de la administración reduciendo el número de dosis se asocia con una reducción notable de la biodisponibilidad³⁸.

La administración de itraconazol asociado a famotidina, ranitidina o antiácidos orales reduce la biodisponibilidad hasta un 50%^{58,65,68}, circunstancia que parece aliviarse en parte si, al mismo tiempo, se ingiere una bebida de características ácidas o con vitamina C o vinagre^{7,55,78}. La formulación en solución no presenta estos problemas⁵⁷.

La elevación del pH gástrico inducida por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce de forma muy importante la concentración máxima y el AUC de posaconazol, mientras que la administración junto con un suplemento nutricional aumenta ambos valores⁶². Es posible que los antihistamínicos H2 produzcan menor reducción de la biodisponibilidad de posaconazol que los

IBP, aunque el efecto tiene como consecuencia concentraciones de posaconazol inferiores a las consideradas como terapéuticas⁸⁹.

La administración asociada de IBP (concretamente, de omeprazol) y voriconazol produce un ligero aumento de la concentración máxima y del AUC como consecuencia de la reducción de la actividad del sistema micosomal inducido por el IBP¹¹¹. Esta circunstancia ha sido utilizada para mejorar la biodisponibilidad del antifúngico¹⁸. Los antihistamínicos H2 no producen efectos significativos sobre su biodisponibilidad⁸⁵.

Los alimentos producen un aumento de la biodisponibilidad del itraconazol cuando es administrado en forma de cápsulas⁹. Este efecto se invierte cuando se administra en forma de solución, ya que en este caso la biodisponibilidad aumenta cuando se ingiere en ayunas¹⁰⁴. La ingesta de posaconazol conjuntamente con comida grasa se acompaña de un aumento del AUC de hasta 4 veces en comparación con la ingesta en ayunas. La administración junto con una comida de menor contenido en grasa produce un aumento menor³⁰. La administración con bebida de cola o con un suplemento nutricional (Boots plus®) mejoró la biodisponibilidad del posaconazol, generando valores de AUC superiores a los observados cuando se administró con agua^{62,92}. La mejoría de la absorción del posaconazol producida por la bebida de cola se atribuye a una mejoría de la solubilidad. La ingesta de voriconazol junto con alimentos lleva a una reducción moderada, en el límite de la significación clínica, de la biodisponibilidad de este antifúngico. Por ello, cuando sea preciso optimizar la forma de administración debe preferirse la administración en ayunas⁸⁴.

Distribución

Anfotericina B

La biodisponibilidad de la anfotericina B cuando se administra en forma liposómica es mucho más elevada, con valores de volumen de distribución muy reducidos y aclaramiento también muy reducido. Se señala como hipótesis que, probablemente, la capacidad del liposoma para ser secuestrado de la circulación por las células y, tras ello, ser transportado a compartimentos profundos, podría justificar las mencionadas diferencias.

En un estudio realizado en voluntarios sanos para evaluar el modo en el que se encuentra la anfotericina B en la sangre cuando se administran dosis intravenosas de 2 mg/kg de la formulación lipídica durante 2 h, se comprobó que la mayor parte de la anfotericina B plasmática se encontraba dentro de los liposomas¹³. La proporción de fármaco ubicado fuera del liposoma es escasa y, además, se encuentra en su gran mayoría fijado a proteínas plasmáticas, concretamente a lipoproteínas. De hecho, la fracción libre, expresada en este caso como concentración plasmática de anfotericina B libre, no supera los 0,01 μg/ml en ningún momento tras la administración del fármaco, aunque se mantienen estos valores hasta 168 h después de la administración. Se ha señalado que el porcentaje de anfotericina B libre en ningún caso es superior al 5% de la concentración total del fármaco presente en el plasma.

La escasa proporción de fármaco libre no limita la difusión de la anfotericina B liposómica a los tejidos, tal y como se ha demostrado en varios estudios realizados en animales de experimentación^{11,44} y en el ser humano^{47,109}. En general, la concentración es elevada en la práctica totalidad de los tejidos, especialmente en los que sufren infección, exceptuando el parénquima renal, donde es muy reducida con la formulación liposómica. Este hecho se ha relacionado con la capacidad de la anfotericina B liposómica de inhibir la actividad de las proteínas de transferencia de lípidos, lo que tiene como consecuencia que las moléculas de este antifúngico que circulan fijadas a lipoproteínas de alta densidad (HDL) no puedan ser transferidas a lipoproteínas de baja densidad (LDL), cuyos receptores no son expresados en células renales¹¹⁰.

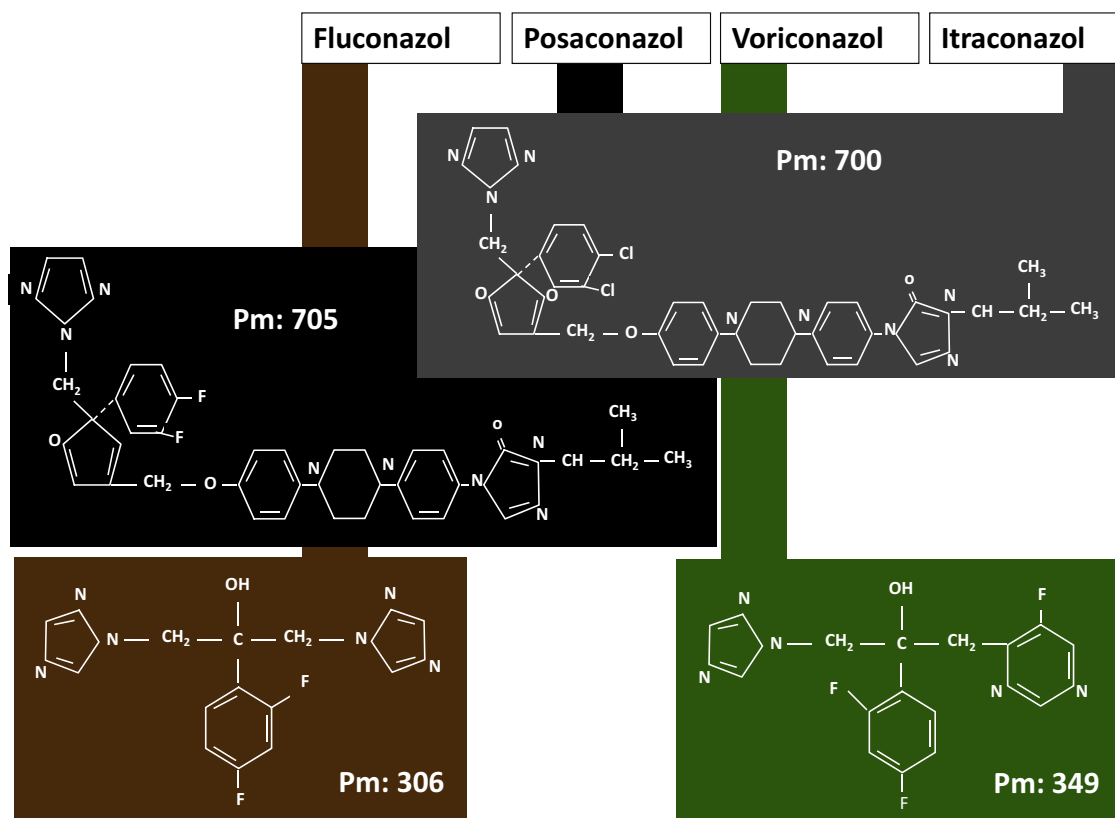


Figura 1. Estructura química de los azoles.

Con dosis de anfotericina B liposómica de 5 mg/kg/día se consiguen concentraciones en el tejido del sistema nervioso central próximas a 2 µg/g, frente a cifras hasta diez veces inferiores en el caso del complejo lipídico y en el de anfotericina B desoxicolato, en un modelo de meningoencefalitis por *Candida albicans* en conejo⁴³. Las concentraciones detectadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de las todas las formulaciones de anfotericina B ensayadas eran inferiores a 0,1 mg/l.

Azoles

El pequeño tamaño de las moléculas de los azoles, unido a su elevada lipofilia, supone que tengan un volumen de distribución elevado que se va a manifestar por la presencia de concentraciones plasmáticas reducidas e intracelulares elevadas. Esta circunstancia es especialmente llamativa en los casos del itraconazol y el posaconazol por su mayor lipofilia, y explica otra de las características de estos dos fármacos: la elevada proporción de fijación a proteínas con que circulan en plasma, que supone fracciones libres del fármaco inferiores al 1%. Esta característica contrasta con unos porcentajes de fijación a proteínas del 58% para el voriconazol. Como expresión de estas características el volumen de distribución del voriconazol, aunque elevado (4-6 l/kg), es inferior a los descritos para el itraconazol (11-14 l/kg) y el posaconazol (343-1.341 l)²⁸.

La penetración intracelular de estos fármacos está bien documentada. En el caso del itraconazol la captación por parte de los macrófagos se produce de forma rápida, con acumulación intracelular, mediante un proceso que parece no requerir consumo de energía⁸². También se ha descrito que la relación concentración intracelular/concentración extracelular de posaconazol en células de estirpe hematológica es elevada³⁹.

Recientemente se ha publicado un estudio *in vitro* en el que se ha evaluado la captación intracelular por parte de células epiteliales

de diversos antifúngicos. Los resultados mostraron la mayor capacidad de penetración del posaconazol frente a la casi inexistente del voriconazol²², lo que contrasta con los resultados descritos en otros estudios⁸.

El itraconazol y su metabolito activo (el hidroxitraconazol)²⁷, el posaconazol²⁶ y el voriconazol^{23,31} alcanzan concentraciones adecuadas en el líquido de lavado alveolar y en las células del epitelio bronquial. Existe una diferencia notable en los valores de concentración en el líquido del epitelio pulmonar, que son muy superiores en el caso del voriconazol, que se ha relacionado con su menor porcentaje de fijación a proteínas (58%) en comparación con aquel de los restantes antifúngicos⁸⁸.

La disponibilidad de concentraciones activas de antifúngico en el LCR y en el tejido cerebral parece un requisito importante a la hora de tratar cualquiera de las infecciones fúngicas invasoras, puesto que no es infrecuente la presencia de hongos en el tejido cerebral o en el LCR. En este caso, el voriconazol presenta una difusión importante al LCR^{45,70} en comparación con los restantes azoles^{87,95} o la anfotericina B⁹⁶, lo que termina de mostrarse en su eficacia clínica^{32,93,100}.

No existe información sobre la penetración del itraconazol o el posaconazol al ojo, mientras que el voriconazol ha mostrado su capacidad para alcanzar concentraciones activas en el humor vítreo y el humor acuoso que suponen el 38-40% y el 53% de las plasmáticas, respectivamente⁴⁶.

Eliminación

Anfotericina B

La eliminación de la anfotericina B se produce con gran lentitud y por vías no bien aclaradas. Se ha descrito la presencia de anfotericina B en las heces y la orina en porcentajes inferiores al 5% a lo largo

de las 168 h (7 días) posteriores a la administración del fármaco en su formulación liposómica. En el caso de la formulación convencional estos valores se sitúan en el 20,6 y 42,5% respectivamente¹³. Se ha estimado una semivida de eliminación que supera las 120 h (más de 5 días). Es probable, si consideramos su estabilidad y el transporte intracelular, que el antifúngico permanezca dentro del liposoma durante largos periodos de tiempo y que solo se libere del mismo en circunstancias muy concretas.

Azoles

Los azoles se eliminan a través del metabolismo en el que intervienen de forma decisiva algunas de las isoenzimas del CYP450.

El itraconazol se transforma en tres metabolitos: el hidroxitraconazol, el keto-itraconazol y el N-desalquil-itraconazol, todos ellos provistos de capacidad para inhibir la actividad de la CYP3A4¹⁰¹. El posaconazol se elimina a través del metabolismo mediante reacciones de fase II, transformándose en derivados glucuroconjugados por intervención de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) fracción UGT1A4, que son eliminados a través de la orina⁶¹. La metabolización del voriconazol se produce a través de la N-oxidación de la fluoropirimidina, posterior hidroxilación de la fluoropirimidina, y su metilhidroxilación y posterior conjugación con ácido glucurónico⁴⁰. En la metabolización del voriconazol intervienen las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. También se ha descrito la implicación de una monooxigenasa con contenido de flavina en la formación de N-óxido, cuya mayor actividad en niños podría relacionarse con la necesidad de utilizar dosis mayores de este fármaco¹¹². La participación de la CYP2C19 en el metabolismo del voriconazol justifica la variabilidad relacionada con polimorfismos^{42,59}, pero no toda la variabilidad descrita.

El itraconazol tiene un semivida de 34–48 h. La semivida terminal del voriconazol es mucho más corta, de 6,5–6,7 h⁸³, mientras que para el posaconazol se han descrito tiempos parecidos a los del itraconazol: 25–30 h. Es por ello que la consecución del estado de equilibrio cuando no se utiliza una dosis de carga, como es el caso del posaconazol, y la persistencia de concentraciones plasmáticas capaces de producir efectos adversos e interacciones sean diferentes: uno a dos días para el voriconazol, y cinco a seis días para el posaconazol y el itraconazol.

Interacciones

La anfotericina no está implicada en interacciones farmacocinéticas con otros fármacos. En cambio, es posible que algunos de los efectos adversos y, especialmente, la nefrotoxicidad y la hipopotasemia sean más frecuentes e importantes cuando se utiliza asociada a otros fármacos que producen efectos similares.

Los antifúngicos azólicos comparten mecanismo de acción, que consiste en la reducción de la síntesis del ergosterol por inhibición de una metilasa perteneciente a la dotación enzimática ligada al sistema CYP450 del hongo. La similitud estructural entre esta enzima y las presentes en el ser humano implica que los fármacos de este grupo establezcan interacciones, cuyo denominador común va a ser la capacidad del antifúngico para inhibir alguna de las isoenzimas del sistema CYP450 del huésped. Los azoles presentan algunas diferencias en su estructura química que les confiere comportamientos distintos en lo referente a su potencial inhibidor de las isoenzimas CYP450, aunque todos ellos presentan una actividad inhibitoria entre moderada y elevada^{75,77,106}.

El voriconazol es un potente inhibidor de la CYP2C19, y un inhibidor moderado de la CYP2C9 y de la CYP3A⁵⁶. El posaconazol y el itraconazol presentan una actividad inhibitoria potente de la CYP3A4 y, al mismo tiempo, de la glucoproteína P, proteína que

Tabla 2

Sustratos de los isoenzimas del CYP450 que son inhibidos por los azoles

Isoenzima	Inhibidores	Sustratos
CYP2C9 CYP2C19	Ligero: voriconazol Moderado: voriconazol	Celecoxib, warfarina, fenitoína IBP, S-mefenitoína
CYP3A	Potente: itraconazol posaconazol y voriconazol	Alcaloides de la vinca, alfentanilo, aprepitant, astemizol, budesonida, buspirona, cisaprida, ciclosporina, darifenacina, darunavir, dasatinib, dihidroergotamina, dronedarona, eletriptán, eplerenona, ergotamina, everolimus, felodipino, fentanilo, fluticasona, indinavir, lopinavir, lovastatina, maraviroc, midazolam, nisoldipino, pimizida, quetiapina, quinidina, saquinavir, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenidina, tolvaptán, tipranavir, triazolam, vardenafilo

Fármacos inductores (pueden aumentar la velocidad de eliminación de los azoles): fenitina, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina.

participa en la absorción de muchos fármacos a través de su papel como bomba de expulsión desde la célula a la luz intestinal⁵³.

La combinación de un azol con cualquiera de los fármacos que son habitualmente el sustrato de la isoenzima inhibida produce una reducción de la velocidad de eliminación del fármaco, lo que se expresa en la reducción de su aclaramiento, que generará un aumento de la semivida de eliminación y la acumulación del fármaco, con el correspondiente riesgo de efectos adversos si la dosis no es reducida. La casuística existente es tan numerosa que resulta imposible incluirla en un texto ya demasiado largo, por ello se remite al lector a la literatura genérica del tema^{20,34,41,45,76,90,91,94,102}. El conocimiento de los fármacos que son sustratos de las diferentes isoenzimas permite identificar con facilidad cuáles de ellos sufrirán interacciones con los distintos azoles⁵³ (tabla 2).

Situaciones especiales

Anfotericina B

Tal y como cabría esperar de un fármaco con estas características, la ausencia de eliminación renal y el elevado tamaño de la estructura que lo transporta hace que el impacto en la función renal sea mínimo, y tampoco se espera que el efecto de la hemodiálisis o el de cualquier otra técnica de depuración externa sea relevante^{4,10,14,15,107}.

Azoles

El itraconazol no muestra en su farmacocinética cambios dependientes de la presencia de alteraciones de la función renal, por lo que no precisa ajuste de la dosis¹⁷. La formulación intravenosa contiene hidroxipropil-β-ciclodextrina, solubilizante que se elimina a través de la filtración glomerular, que potencialmente podría producir alteraciones renales¹¹⁴. Por ello, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min). Si se sospecha alteración de la función renal deberá considerarse el cambio a la formulación oral en cápsulas, evitando la solución ya que también contiene ciclodextrina que potencialmente podría acumularse. El posaconazol no sufre modificaciones cuando existe insuficiencia renal, y es apenas eliminado a través de hemodiálisis convencional²⁹.

La administración de voriconazol en pacientes con insuficiencia renal no cursa con alteraciones de la farmacocinética del antifúngico^{2,74}, aunque en el caso de la formulación intravenosa

debe considerarse la presencia de ciclodextrina, si bien esta formulación no se ha asociado con toxicidad específica^{2,5,74}.

El uso de técnicas de depuración externa, como la hemodiafiltración venovenosa continua, no elimina el voriconazol¹⁸⁶, mientras que la ciclodextrina es totalmente eliminada a través de cualquiera de estas técnicas⁶⁹. El voriconazol se elimina en escasa cantidad (menos del 1%) a través de la diálisis peritoneal⁸¹; tampoco el uso de técnicas de plasmaféresis elimina cantidades significativas de este antifúngico⁹⁸. El uso de circulación extracorpórea puede modificar las concentraciones del voriconazol, por lo que se recomienda monitorizar sus concentraciones plasmáticas para un mejor ajuste.

No existe información específica del impacto de una función hepática alterada sobre la farmacocinética del itraconazol. Su utilización, por tanto, debe realizarse con las máximas precauciones.

El posaconazol puede experimentar un aumento de su concentración plasmática expresado como un incremento medio del 36% del AUC cuando existe alteración de la función hepática, por lo que se recomienda precaución con este antifúngico⁷².

En el caso del voriconazol se recomienda utilizar las dosis de carga normales, pero reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en aquellos pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B). No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con cirrosis hepática crónica grave (Child-Pugh C), aunque se han publicado casos que señalan que el fármaco se acumula (Fuhmann).

Se ha recomendado administrar una dosis de itraconazol de 2,5 mg/kg/12 h en niños a partir de 5 años¹. El posaconazol se ha evaluado en sujetos jóvenes (edades comprendidas entre los 8 y los 17 años), en los que se ha comprobado la ausencia de diferencias en los parámetros farmacocinéticos en comparación con los adultos⁶³. No existe información de niños de menor edad. La farmacocinética del voriconazol en niños se caracteriza por una elevada variabilidad, por lo que se recomienda monitorizar sus concentraciones plasmáticas^{10,99}. Además, se ha descrito una biodisponibilidad oral inferior a la de los pacientes adultos, aclaramiento más rápido y AUC inferior, que en su conjunto exigen dosis más elevadas y que en el caso de la formulación intravenosa se sitúa en 7–8 mg/kg^{73,108}. Se ha señalado que la mayor actividad en niños de la CYP2C19 y de una flavinmonooxigenasa (FMO3) sería la responsable de la mayor variabilidad farmacocinética y del aumento del aclaramiento del voriconazol en este grupo de edad¹¹³.

Recientemente se ha descrito que en pacientes con obesidad (IMC > 35 kg/m²) los valores de concentración mínima de voriconazol, administrado a dosis de 4 mg/kg cada 12 h, eran más elevados que los valores de pacientes sin obesidad. El porcentaje de pacientes que presentaban concentraciones supratrapéuticas (concentración mínima > 5,5 mg/l) era del 67%, frente al 17% en los sujetos sin obesidad. Por ello, los autores recomiendan ajustar la dosis al peso ideal o al peso real ajustado⁶⁰. Se han descrito resultados similares en un estudio realizado en ocho voluntarios con obesidad de grado II o superior, que presentaron valores de AUC semejantes a los de los pacientes sin sobrepeso cuando recibieron 200 o 300 mg de voriconazol⁷⁹.

No existe información específica sobre la dosificación del posaconazol o del itraconazol en el paciente obeso.

Monitorización de las concentraciones plasmáticas

La variabilidad de las concentraciones y la posibilidad de que algunos de los cuadros de toxicidad pudieran relacionarse con concentraciones demasiado elevadas, son los dos argumentos más utilizados para proponer el seguimiento de las concentraciones plasmáticas de los azoles que ya se propusieron con el itraconazol (con valores de concentración mínima de 250–500 ng/ml)^{24,34,66}.

En los últimos años se han acumulado evidencias acerca de la variabilidad de la farmacocinética del posaconazol. Las concentraciones reducidas de este fármaco se han relacionado con diversas circunstancias clínicas asociadas al paciente o a su tratamiento: diarrea, tratamiento asociado con IBP o antagonistas H2, peso corporal, edad, mucositis, náuseas, vómitos, administración de quimioterapia, enfermedad injerto contra huésped, ingesta reducida de alimentos o el uso de inductores del metabolismo, como fenitoína o rifampicina. Estos hallazgos explican la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas del posaconazol de forma rutinaria. Se han propuesto valores de concentración mínima de 0,5–1,5 mg/l para lograr la cura de los procesos infecciosos, y de 0,5 mg/l para la eficacia en la profilaxis^{6,16,35–37,48,49,52,103,105}.

El voriconazol ha sido objeto de numerosas iniciativas dirigidas a su concentración plasmática y, especialmente, a los valores de concentración mínima, por su variable farmacocinética en relación al CYP2C19, la gravedad de la enfermedad para la que es utilizado de forma habitual y la posibilidad de que pueda existir un rango terapéutico. Se considera que su concentración debe situarse en valores iguales o superiores a 1 mg/l para asegurar la eficacia del tratamiento, e inferiores a 6 mg/l para evitar efectos adversos^{19,21,25,33,51,97}. Para algunos autores solo estaría indicada en algunas circunstancias como pérdida de eficacia y evidencia de efectos adversos⁶⁴.

La monitorización de la concentración de voriconazol ha sido de utilidad para proponer una modificación de la dosis del fármaco, basada en el análisis de regresión multivariado de los resultados obtenidos en pacientes con micosis invasora. La amplia variabilidad observada en la concentración y el aumento notable de la probabilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas y no tóxicas del fármaco cuando se utilizaban dosis de 300 mg diarios, en lugar de los 200 mg diarios habituales, llevaron a la conclusión de que la dosis más idónea puede ser 300 mg/12 h⁸⁰.

Conflicto de intereses

J. R. Azanza: conferencias, docencia y publicaciones con: Pfizer, Astellas, Gilead y MSD. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Abdel-Rahman SM, Jacobs RF, Massarella J, Kauffman RE, Bradley JS, Kimko HC, et al. Single-dose pharmacokinetics of intravenous itraconazole and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in infants, children, and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2668–73.
- Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb DJ, Wood ND. Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: Two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies. *Clin Drug Investig.* 2008;28:409–20.
- Adedoyin A, Bernardo JF, Swenson CE, Bolsack LE, Horwith G, DeWit S, et al. Pharmacokinetic profile of ABELCET (amphotericin B lipid complex injection): Combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2201–8.
- Adler-Moore J. AmBisome targeting to fungal infections. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14 Suppl 5:S3–7.
- Alvarez-Lerma F, Allepuz-Palau A, Garcia MP, Angeles Leon M, Navarro A, Sanchez-Ruiz H, et al. Voriconazole study group in critically ill patients. Impact of intravenous administration of voriconazole in critically ill patients with impaired renal function. *J Chemother.* 2008;20:93–100.
- Ananda-Rajah MR, Grigg A, Slavin MA. Making sense of posaconazole therapeutic drug monitoring: A practical approach. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:605–11.
- Bae SK, Park SJ, Shim EJ, Mun JH, Kim EY, Shin JG, et al. Increased oral bioavailability of itraconazole and its active metabolite, 7-hydroxyitraconazole, when coadministered with a vitamin C beverage in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:444–51.
- Ballesta S, García I, Perea EJ, Pascual A. Uptake and intracellular activity of voriconazole in human polymorphonuclear leucocytes. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:785–7.
- Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, et al. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:778–84.

10. Bartelink IH, Wolfs T, Jonker M, de Waal M, Egberts TC, Ververs TT, et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:235–40.
11. Bekersky I, Boswell GW, Hiles R, Fielding RM, Buell D, Walsh TJ. Safety, toxicokinetics and tissue distribution of long-term intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome): A 91-day study in rats. *Pharm Res.* 2000;12:1494–502.
12. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:828–33.
13. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:834–40.
14. Bellmann R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CJ. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23:80–3.
15. Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:671–81.
16. Bernardo VA, Cross SJ, Crews KR, Flynn PM, Hoffman JM, Knapp KM, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in pediatric patients and young adults with cancer. *Ann Pharmacother.* 2013;47:976–83.
17. Boelaert J, Schurgers M, Matthys E, Daneels R, van Peer A, de Beule K, et al. Itraconazole pharmacokinetics in patients with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1595–7.
18. Boyd NK, Zoellner CL, Swancut MA, Bhavan KP. Utilization of omeprazole to augment subtherapeutic voriconazole concentrations for treatment of *Aspergillus* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6001–2.
19. Brown J, Freeman BB. Rethinking the use of voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:177.
20. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1441–58.
21. Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit.* 2008;30:403–11.
22. Campoli P, Al Abdallah Q, Robitaille R, Solis NV, Fielhaber JA, Kristof AS, et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: A new paradigm governing the efficacy of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5732–9.
23. Capitano B, Potoski BA, Husain S, Zhang S, Paterson DL, Studer SM, et al. Intrapulmonary penetration of voriconazole in patients receiving an oral prophylactic regimen. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1878–80.
24. Charles M, Le Guellec C, Richard D, Libert F, Groupe Suivi Therapeutique Pharmacologique de la Societe Francaise de Pharmacologie et de Therapeutique. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of itraconazole. *Therapie.* 2011;66:103–8.
25. Chen J, Chan C, Colantonio D, Seto W. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit.* 2012;34:77–84.
26. Conte JE Jr, DeVoe C, Little E, Golden JA. Steady-state intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3609–13.
27. Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, McIver M, Zur Linden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of itraconazole and 14-hydroxyitraconazole at steady state. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3823–7.
28. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2788–95.
29. Courtney R, Sansone A, Smith W, Marbury T, Statkevich P, Martinho M, et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:185–92.
30. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:218–22.
31. Crandon JL, Banevicius MA, Fang AF, Crownover PH, Knauff RF, Pope JS, et al. Bronchopulmonary disposition of intravenous voriconazole and anidulafungin given in combination to healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5102–7.
32. Denes E, Pichon N, Debetto-Gratien M, Bouteille B, Gaulier JM. Pharmacokinetics of voriconazole in the cerebrospinal fluid of an immunocompromised patient with a brain abscess due to *Aspergillus fumigatus*. *Clin Infect Dis.* 2004;39:603–4.
33. Doby EH, Benjamin DK Jr, Blaschke AJ, Ward RM, Pavia AT, Martin PL, et al. Therapeutic monitoring of voriconazole in children less than three years of age: A case report and summary of voriconazole concentrations for ten children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:632–5.
34. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2010;30:842–54.
35. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: Exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5503–10.
36. Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ. Posaconazole exposure-response relationship: Evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2806–13.
37. Eiden C, Meniane JC, Peyrière H, Eymard-Duvernay S, Le Falher G, Ceballos P, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematologic adults under posaconazole prophylaxis: Influence of food intake. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:161–7.
38. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: Comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:211–20.
39. Farowski F, Cornely OA, Vehreschild JJ, Hartmann P, Bauer T, Steinbach A, et al. Intracellular concentrations of posaconazole in different compartments of peripheral blood. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2928–31.
40. Geist MJ, Egerer G, Burhenne J, Riedel KD, Weiss J, Mikus G. Steady-state pharmacokinetics and metabolism of voriconazole in patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2592–2599.
41. Girmenia C, Iori AP. Safety and interactions of new antifungals in stem cell transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:803–18.
42. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:349–55.
43. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000;182:274–8.
44. Groll AH, Lyman CA, Petraitis V, Petraitiene R, Armstrong D, Mickiene D, et al. Compartmentalized intrapulmonary pharmacokinetics of amphotericin B and its lipid formulations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3418–23.
45. Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses.* 2010;53:95–113.
46. Gubbins PO. Triazole antifungal agents drug-drug interactions involving hepatic cytochrome P450. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:1411–29.
47. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:42–7.
48. Heinemann V, Bosse D, Jehn U, Debus A, Wachholz K, Forst H, et al. Enhanced pulmonary accumulation of liposomal amphotericin B (AmBisome) in acute liver transplant failure. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:295–7.
49. Henckaerts L, Spriet I, Meersseman W, Peetermans WE. Long-term treatment of refractory invasive fungal infection with posaconazole: Additive value of therapeutic drug monitoring. *Acta Clin Belg.* 2011;66:231–2.
50. Hoenigl M, Raggam RB, Salzer HJ, Valentin T, Valentin A, Zollner-Schwetz I, et al. Posaconazole plasma concentrations and invasive mold infections in patients with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:510–3.
51. Hostetler JS, Hanson LH, Stevens DA. Effect of cyclodextrin on the pharmacology of antifungal oral azoles. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:477–80.
52. Howard A, Hoffman J, Sheth A. Clinical application of voriconazole concentrations in the treatment of invasive aspergillosis. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1859–64.
53. Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, Hope WW. Posaconazole: The case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2012;34:72–6.
54. Hussaini T, Rüping MJ, Farowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy.* 2011;31:214–25.
55. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:235–7.
56. Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg IA, Crommelin DJ. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23:279–91.
57. Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: Major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:541–51.
58. Johnson MD, Hamilton CD, Drew RH, Sanders LL, Pennick GJ, Perfect JR. A randomized comparative study to determine the effect of omeprazole on the peak serum concentration of itraconazole oral solution. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:453–7.
59. Kanda Y, Kami M, Matsuyama T, Mitani K, Chiba S, Yazaki Y, et al. Plasma concentration of itraconazole in patients receiving chemotherapy for hematological malignancies: The effect of famotidine on the absorption of itraconazole. *Hematol Oncol.* 1998;16:33–7.
60. Kimura M, Yamagishi Y, Kawasumi N, Hagihara M, Hasegawa T, Mikamo H. Clinical implication of therapeutic drug monitoring on voriconazole from the aspect of the analysis for CYP2C19 gene. *Jpn J Antibiot.* 2010;63:255–64.
61. Koselke E, Kraft S, Smith J, Nagel J. Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2957–62.
62. Krieter P, Flannery B, Musick T, Gohdes M, Martinho M, Courtney R. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3543–51.
63. Krishna G, Ma L, Vickery D, Yu X, Wu I, Power E, et al. Effect of varying amounts of a liquid nutritional supplement on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4749–52.
64. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:812–8.

65. Kuo IF, Ensom MH. Role of therapeutic drug monitoring of voriconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Can J Hosp Pharm*. 2009;62:469–82.
66. Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H₂ blockers. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:535–40.
67. Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, Howard SJ, Denning DW, Hope WW. Toxicodynamics of itraconazole: Implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*. 2009;49:928–30.
68. Lewis R, Hogan H, Howell A, Safdar A. Progressive fusariosis: unpredictable bioavailability, and feasibility of recombinant interferon-gamma plus granulocyte macrophage-colony stimulating factor for refractory disseminated infection. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:163–5.
69. Lim SG, Sawyerr AM, Hudson N, Sercombe J, Pounder RE. Short report: The absorption of fluconazole and itraconazole under conditions of low intragastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7:317–21.
70. Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, Damle B. Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1207–12.
71. Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:728–32.
72. Matthias KR, Nix DE, Peloquin CA, Graham ML. Poor absorption of high-dose posaconazole in pediatric bone marrow transplant patients. *Ann Pharmacother*. 2012;46:e22.
73. Moton A, Krishna G, Ma L, O'Mara E, Prasad P, McLeod J, et al. Pharmacokinetics of a single dose of the antifungal posaconazole as oral suspension in subjects with hepatic impairment. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1–7.
74. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis*. 2010;50:27–36.
75. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, Ostrander D, Warren L, Nguyen MH, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2012;54:913–21.
76. Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Koffel JC, Beretz L, Ubeaud-Sequier G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:779–92.
77. Nivoix Y, Ubeaud-Sequier G, Engel P, Levêque D, Herbrecht R. Drug-drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care. *Curr Drug Metab*. 2009;10:395–409.
78. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Drug-drug interaction of antifungal drugs. *Yakugaku Zasshi*. 2005;125:795–805.
79. Oguma T, Tabata H, Aihara K, Matsumoto M, Kagioka H, Nagano M, et al. Influence of black vinegar on itraconazole absorption. *Kansenshogaku Zasshi*. 2009;83:369–74.
80. Pai MP, Lodise TP. Steady-state plasma pharmacokinetics of oral voriconazole in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2601–5.
81. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: Population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2012;55:381–90.
82. Peng LW, Lien YH. Pharmacokinetics of single, oral-dose voriconazole in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:162–6.
83. Perfect JR, Savani DV, Durack DT. Uptake of itraconazole by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:903–4.
84. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: Oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56 Suppl 1:10–6.
85. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56 Suppl 1:17–23.
86. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D. Histamine H₂-receptor antagonists have no clinically significant effect on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56 Suppl 1:51–5.
87. Radej J, Krouzecky A, Stehlik P, Sykora R, Chvojka J, Karvunidis T, et al. 1st Medical Department, ICU, Charles. Pharmacokinetic evaluation of voriconazole treatment in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Ther Drug Monit*. 2011;33:393–7.
88. Reinwald M, Uharek L, Lampe D, Grobosch T, Thiel E, Schwartz S. Limited penetration of posaconazole into cerebrospinal fluid in an allogeneic stem cell recipient with invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:269–70.
89. Rodvold KA, Yoo L, George JM. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: Focus on antifungal, antitubercular and miscellaneous anti-infective agents. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:689–704.
90. Ross AL, Slain D, Cumpston A, Bryant AM, Hamadani M, Craig M. Evaluation of an alternative posaconazole prophylaxis regimen in hematological malignancy patients receiving concomitant stress ulcer prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:557–61.
91. Ruggiero A, Arena R, Battista A, Rizzo D, Attinà G, Riccardi R. Azole interactions with multidrug therapy in pediatric oncology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1–10.
92. Saari TI, Olkkola KT. Azole antimycotics and drug interactions in the perioperative period. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:441–8.
93. Sansone-Parsons A, Krishna G, Calzetta A, Wexler D, Kantesaria B, Rosenberg MA, et al. Effect of a nutritional supplement on posaconazole pharmacokinetics following oral administration to healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1881–3.
94. Schwartz S. Fungicidal concentrations of voriconazole in brain abscess and cerebrospinal fluid in a patient with *Candida* meningoencephalitis. Chicago: 47th ISAAC; 2007 (M-1161).
95. Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: A retrospective analysis. *Infection*. 2011;39:201–10.
96. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Reed E, Troke P, Thiel E. Poor efficacy of amphotericin B-based therapy in CNS aspergillosis. *Mycoses*. 2007;50:196–200.
97. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit*. 2008;30:167–72.
98. Spriet I, Brüggemann RJ, Annaert P, Meersseman P, Van Wijngaerden E, Lagrou K, et al. Pharmacokinetic profile of voriconazole in a critically ill patient on therapeutic plasma exchange. *Ther Drug Monit*. 2013;35:141–3.
99. Spriet I, Cosaert K, Renard M, Uytendaele A, Meyts I, Proesmans M, et al. Voriconazole plasma levels in children are highly variable. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:283–7.
100. Tattevin P, Bruneel F, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, Wolff M, et al. Successful treatment of brain aspergillosis with voriconazole. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:928–31.
101. Templeton IE, Thummel KE, Kharasch ED, Kunze KL, Hoffer C, Nelson WL, et al. Contribution of itraconazole metabolites to inhibition of CYP3A4 in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:77–85.
102. U.S. Food and Drug Administration, Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [consultado 18 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>
103. Vaes M, Hites M, Cotton F, Bourguignon AM, Csörgő M, Rasson C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:6298–303.
104. Van de Velde VJ, Van Peer AP, Heykants JJ, Woestenborghs RJ, Van Rooy P, de Beule KL, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. *Pharmacotherapy*. 1996;16:424–8.
105. Vehreschild JJ, Müller C, Farowski F, Vehreschild MJ, Cornely OA, Fuhr U, et al. Factors influencing the pharmacokinetics of prophylactic posaconazole oral suspension in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:987–95.
106. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:111–80.
107. Vogelsinger H, Joannidis M, Kountchev J, Bellmann-Weiler R, Wiedermann CJ, Bellmann R. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B during extracorporeal albumin dialysis. *Artif Organs*. 2006;30:118–21.
108. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4116–23.
109. Wasan KM, Morton RE, Rosenblum MG, Lopez-Berestein G. The interaction of liposomal amphotericin B and serum lipoproteins within the biological milieu. *J Drug Target*. 1994;2:373–80.
110. Watanabe A, Matsumoto K, Igari H, Uesato M, Yoshida S, Nakamura Y, et al. Comparison between concentrations of amphotericin B in infected lung lesion and in uninfected lung tissue in a patient treated with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 3:e220–3.
111. Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, et al. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56 Suppl 1:56–61.
112. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Bridges A, Gao Y, Benjamin DK Jr, et al. Role of flavin-containing monooxygenase in oxidative metabolism of voriconazole by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:1119–25.
113. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin DK Jr, 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*. 2010;38:25–31.
114. Zhou H, Goldman M, Wu J, Woestenborghs R, Hassell AE, Lee P, et al. A pharmacokinetic study of intravenous itraconazole followed by oral administration of itraconazole capsules in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:593–602.