

## Revisión

Emilio Cendejas-Bueno  
Manuel Cuenca-Estrella  
Alicia Gómez-López

# Indicaciones clínicas de la monitorización de azoles de uso sistémico. Hacia la optimización del tratamiento de la infección fúngica

Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

## RESUMEN

La monitorización de fármacos se ha consolidado en los últimos años como una herramienta útil, y en algunos casos esencial, en el manejo de las enfermedades infecciosas. En las infecciones fúngicas, la posibilidad de monitorizar las concentraciones sanguíneas de los antifúngicos ha supuesto un valor añadido en el manejo de esta patología infecciosa. Las especiales características farmacocinéticas de estos fármacos y de sus formulaciones dificultan el correcto empleo que asegure su eficacia y minimice su toxicidad. La monitorización de las concentraciones plasmáticas puede mejorar la utilización de estos agentes antiinfecciosos, así como facilitar el manejo de las interacciones medicamentosas, la patología y los efectos adversos teniendo como consecuencia un ahorro en costes derivados de tratamientos y dosificaciones inadecuadas. En esta revisión se evalúa el papel de la monitorización clínica de los antifúngicos que están actualmente disponibles en la práctica clínica, con una dedicación casi exclusiva a los compuestos azólicos.

**Palabras clave:** concentraciones plasmáticas; Voriconazol; Itraconazol; Posaconazol

## Clinical indications for therapeutic drug monitoring of antifungal agents. In the way for optimizing the treatment of fungal infection

## SUMMARY

Therapeutic drug monitoring as a tool in the management of infectious diseases has been introduced in therapy with anti-infective agents for years. Nowadays, it has taken importance in the management of fungal diseases due to the appearance

of new antifungal drugs such as new-generation azoles. These azoles have pharmacokinetic characteristics that hinder a proper use to ensure efficacy and minimize toxicity. Monitoring of serum concentrations may help in the better use of these anti-infective agents, as well as in a better management of drug interactions, infectious disease and adverse effects. It has resulted in saving costs of treatment and in avoiding inadequate dosages. This review will attempt to clarify the role of the antifungal agents Therapeutic Drug Monitoring, highlighting the role of azole compounds.

**Keywords:** serum concentrations; Voriconazole; Posaconazole; Itraconazole

## INTRODUCCIÓN

La individualización de la terapia mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas (monitorización) implica la mejora de la respuesta al tratamiento, la prevención de las reacciones adversas, el mejor manejo de las interacciones medicamentosas y en consecuencia un ahorro en costes derivados de tratamientos y dosificaciones inadecuados. El objetivo de la monitorización es, por tanto, aumentar la probabilidad de éxito terapéutico minimizando la toxicidad.

Los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos en las diferentes poblaciones de pacientes tratan de definir la relación entre la dosis administrada y el éxito o fracaso de una terapia, con el objetivo de definir un parámetro sencillo que ayude a predecir el pronóstico terapéutico.

En términos generales, las principales indicaciones para la monitorización de un fármaco se describen a continuación: relaciones dosis-respuesta y dosis-toxicidad clínicamente relevantes; manejo de fármacos con un estrecho margen terapéutico; predicción de interacciones farmacológicas; manejo de infecciones en lugares con acceso complejo para el fármaco; administración a poblaciones con características especiales como por ejemplo son niños o neonatos; control del grado de cumplimiento de la medicación; necesidad de cambio de dosificación o de vía de administración; fallo terapéutico y/o pronóstico desfavorable de la enfermedad.

En los últimos años, se ha producido un importante au-

Correspondencia:  
Alicia Gómez-López  
Ctra Majadahonda-Pozuelo Km 2. 28220 Majadahonda (Madrid), España.  
Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III,  
Teléfono: + 34-91-8223661.  
Fax: + 34-91-5097966.  
E-mail: aliciagl@isciii.es

mento del número de fármacos disponibles para el tratamiento de infección fúngica con la aprobación y comercialización de nuevas moléculas. A pesar de ello, esta patología continúa siendo un problema médico de gran importancia debido a la elevada mortalidad/morbilidad asociada en algunos grupos de pacientes inmunodeprimidos y, en menor medida, en individuos inmunocompetentes<sup>1</sup>. Son varios los factores que condicionan la evolución de los pacientes con estas infecciones como son el estado inmunológico, las características del patógeno (principalmente la susceptibilidad a los antifúngicos), el tiempo transcurrido desde el establecimiento de la infección hasta el diagnóstico, así como el uso efectivo y seguro del fármaco. Los antifúngicos del grupo de los triazoles se han convertido en fármacos de primera línea para el tratamiento y profilaxis de muchas micosis sistémicas. Este grupo muestra las siguientes peculiaridades farmacocinéticas:

1) relación no lineal entre la dosis administrada y la concentración detectada en sangre, como ocurre en los casos particulares de voriconazol e itraconazol<sup>2</sup>.

2) irregularidades en la absorción, interacciones con alimentos, así como saturación de los mecanismos de absorción, en especial itraconazol y posaconazol<sup>3-6</sup>.

3) importantes interacciones farmacológicas con otras medicaciones concomitantes, sobre todo en los casos de itraconazol, voriconazol, fluconazol y en menor medida posaconazol.

Estas peculiaridades farmacocinéticas hacen que estos agentes sean firmes candidatos a la monitorización terapéutica.

Por el contrario, los datos farmacocinéticos poblacionales disponibles para polienos y equinocandinas demuestran relaciones dosis exposición predecibles, y en el caso particular de anfotericina B, la eficacia clínica y la toxicidad parecen estar relacionadas con la formulación utilizada, con la patología de base de la población estudiada y con el agente patógeno causante de la infección, y en menor medida con las concentraciones plasmáticas. Respecto a las equinocandinas, no hay datos suficientes actualmente que otorguen un papel fundamental a su monitorización<sup>7</sup>. Por lo tanto, ambos grupos de antifúngicos no cumplen con los criterios que justifiquen su monitorización.

De manera general para los azoles, la concentración en el valle una vez alcanzado el estado estacionario, definida como aquella que se obtiene en el momento justo antes de la administración de la siguiente dosis, se ha establecido como la concentración guía para la toma de decisiones. Esta concentración proporciona información no solo relativa al proceso de eliminación, sino también acerca de los procesos de absorción y distribución, y por ello contribuye de manera significativa a estimar el área bajo la curva (ABC) relacionada con la respuesta terapéutica<sup>1</sup>. En diversos estudios esta relación ha sido cuantificada mediante complejos modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos y software específicos que ayudan a predecir la respuesta en función del valor de ciertos parámetros<sup>8,9</sup>.

El objetivo de esta revisión es recopilar los datos recientemente publicados acerca de la monitorización de antifúngicos, en especial de antifúngicos azólicos, presentar estudios que describan relaciones entre las concentraciones séricas, toxicidad y eficacia, revisar las tecnologías y metodologías descritas en la literatura para la monitorización de esta familia de antifúngicos, así como la aplicabilidad clínica.

## FUENTES

Se procedió a realizar una búsqueda en Pubmed introduciendo las palabras "voriconazole", "itraconazole", "posaconazole", "echinocandins", "amphotericin B" "fluconazole", "antifungal drug monitoring", "therapeutic drug monitoring", "chromatographic methods" and antifungal serum levels. Así mismo también se combinaron estas palabras para ampliar y mejorar las características de la búsqueda. Se incluyeron como criterios de búsqueda revisiones, artículos originales y estudios clínicos.

## MÉTODOS DISPONIBLES PARA MONITORIZACIÓN DE AZOLES. VENTAJAS E INCONVENIENTES

Se han descrito gran variedad de métodos para la monitorización de azoles en muestras biológicas humanas, siendo las muestras de suero y plasma las preferentes para realizar estas determinaciones. La mayoría de estos métodos son cromatográficos (cromatografía líquida de alta eficacia o HPLC, con pequeñas diferencias relacionadas con el sistema de detección, ultravioleta-visible (UV), espectrometría de masas (MS) o fluorescencia) o bien microbiológicos (también descritos en la literatura como bioensayos). Los más frecuentes en la literatura son los métodos HPLC/UV y LC/MS, con una serie de ventajas y de inconvenientes que son expuestos a continuación.

**Métodos cromatográficos:** son los más comúnmente utilizados ya que proporcionan alta sensibilidad y especificidad, rapidez de análisis y tiempo de respuesta (una muestra puede evaluarse en horas desde su recepción en el laboratorio). Permiten cuantificar los diferentes compuestos así como sus metabolitos en aquellos casos en los que su determinación pueda tener utilidad clínica. Como desventajas destacar que requieren de equipos de elevado coste (especialmente los equipos LC/MS) y de difícil adquisición por aquellos laboratorios con recursos limitados, siendo más propios de centros de referencia y de investigación. Esto hace que el tiempo de respuesta, considerado desde el momento en el que se decide la monitorización hasta que se recibe un resultado desde el centro de referencia, pueda ser demasiado largo y los resultados no tengan la utilidad clínica esperada.

**Métodos microbiológicos:** son métodos de implantación sencilla y precio asequible especialmente para aquellos laboratorios de microbiología con menos recursos económicos. Sin embargo son métodos menos sensibles, precisos y exactos que los cromatográficos, pueden dar lugar a resultados confusos cuando el paciente está sometido a terapia antifúngica com-

**Tabla 1** Resumen de la metodología disponible descrita y referida en la literatura para fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol.

Métodos	Ventajas	Desventajas	Referencias			
			Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Cromatográficos (HPLC, LC/MS-MS)	HPLC	Equipos caros, mantenimiento y personal especializado. Tiempo de respuesta condicionado a la recepción y centralización de las muestras en centros de referencia.	10-18	14, 19-32	14, 33-40	14, 33, 35, 41-44
	LC/MS		13, 45-48	45, 49	50-53	45, 50, 54-57
Microbiológicos (bioensayos)	Más baratos. Emisión en 24 horas del resultado (tiempo mínimo de lectura e incubación).	Menos sensible, resultados confusos en terapia combinada, necesidad de validación cruzada.	58-60	61-65	40, 66, 67	68, 69

binada, y debe realizarse una validación cruzada con métodos cromatográficos para asegurar su validez. Hay que recordar que estos métodos no detectan el antifúngico, sino que miden su actividad biológica, por lo que cualquier compuesto presente en la muestra biológica evaluada que tenga actividad antifúngica puede dar lugar a resultados equívocos.

En la tabla 1 se exponen las metodologías, sus ventajas e inconvenientes, así como un resumen de los métodos publicados para cada antifúngico hasta la fecha.

## FLUCONAZOL

Fluconazol pertenece al grupo de los antifúngicos triazólicos y debido a su perfil de seguridad y amplio espectro de actividad es uno de los azoles más utilizados, aunque sólo es activo frente a levaduras<sup>70</sup>. Está disponible tanto en formulación intravenosa como en formulaciones orales, tiene una excelente biodisponibilidad, baja unión a proteínas plasmáticas (11-12%) y una amplia distribución en tejidos. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el ABC no se ven influenciados por su administración junto con alimentos y el estado estacionario se alcanza entre los días 5 y 10 tras la administración. Se elimina en un 80% por la orina de forma inalterada, mientras que aproximadamente el 11% lo hace en forma de metabolitos. Además, muestra una farmacocinética lineal cuando se administran dosis comprendidas entre 50 y 800 mg/día<sup>71,72</sup>, que puede alterarse en situaciones de disfunción renal, detectándose en estos casos una relación inversamente proporcional entre aclaramiento de creatinina y tiempo de vida media del fármaco.

Se ha definido una relación lineal entre la dosis y el ABC, tanto en humanos como en modelos animales, de manera que el ABC es fácilmente predecible según la dosis de fluconazol administrada<sup>73</sup>. En estudios de candidiasis tratadas con fluconazol, el parámetro farmacocinético que mejor se ha relacionado con respuesta terapéutica es el cociente entre ABC y la

CMI (concentración mínima inhibitoria)<sup>74</sup>. Esta relación se ha estimado en valores comprendidos entre 25 y 100 para la obtención de resultados clínicos favorables, por lo que conociendo la CMI del microorganismo responsable de la infección podía establecerse la dosis más adecuada para la eficacia terapéutica. Se propuso un valor de 25 para este cociente si se usa la metodología CLSI para la determinación de la CMI<sup>75</sup>, o un valor de al menos 100 si se usa la metodología EUCAST<sup>76</sup>.

Fluconazol es bien tolerado a dosis altas y las reacciones adversas como alteraciones de la función hepática, náuseas, vómitos, eritema multiforme y convulsiones, se observan en pacientes tratados con estas dosis, aunque no se ha establecido una relación directa entre estas y la probabilidad de toxicidad.

La monitorización está indicada solo en ciertos grupos como pacientes pediátricos, con disfunción renal y/o en diálisis, grandes quemados y pacientes con infecciones en lugares de difícil acceso para el fármaco como pueden ser las infecciones del sistema nervioso central o infecciones oculares. Es una herramienta complementaria que puede ayudar en el manejo de estos pacientes y podría contribuir a una mejora de la respuesta. La monitorización rutinaria no es necesaria debido a su farmacocinética favorable y al amplio índice terapéutico<sup>1</sup>. En cualquier caso, pocos trabajos permiten establecer valores guía con suficientes evidencias. Se recomienda alcanzar concentraciones efectivas de fluconazol en la práctica clínica de 7-8 mg/L para infecciones por *Candida* y de 15-20 mg/L para infecciones graves<sup>77</sup>. Estas concentraciones no se alcanzan fácilmente en pacientes quemados por sus especiales características hemodinámicas y, por lo tanto, la monitorización en estos casos sería útil cuando el tiempo de tratamiento sea prolongado para mantener la eficacia clínica, ya que se espera gran variabilidad en los niveles plasmáticos de estos pacientes<sup>78</sup>.

Por último, los métodos analíticos descritos tienen una exactitud y precisión aceptables (tabla 1).

**Tabla 2** Principales interacciones farmacológicas de itraconazol, voriconazol y posaconazol. Recomendaciones.

Fármaco	Fármacos que reducen los niveles de antifúngico	Fármacos que interactúan con voriconazole pero no requieren ajuste de dosis	Fármacos que aumentan sus niveles plasmáticos cuando se coadministran con el antifúngico	Fármacos que aumentan sus niveles plasmáticos cuando se coadministran con el antifúngico, por lo que deberían monitorizarse o ajustarse la dosis.
Itraconazol	Rifampicina, rifabutina; fenitoína, carbamazepina, fenobarbital; isoniazida. Antiácidos como el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, calcio, magaldrato, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, trisilicato de magnesio, bicarbonato sódico. Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol. Cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, roxatidina. Darunavir, didanosina, efavirenz, etravirina, nevirapina. <b>Rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e isoniazida.</b>	AZT (zidovudina) y fluvastatina. imipramina, propranolol, diazepam, indometacina, tolbutamida, sulfametazina, etinilestradiol y noretisterona	Ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina. <b>Terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, triazolam, midazolam oral, dofetilida, nisoldipina, quinidina, pimozida, inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4 como simvastatina y lovastatina.</b> <b>Bloqueantes de los canales de calcio.</b>	Inhibidores de proteasa HIV tal como ritonavir, indinavir, saquinavir. alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel y trimetrexato. Bloqueantes de los canales de calcio como dihidropiridinas y verapamil. Inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus. Atorvastatina, ciertos glucocorticoides como budesonida, dexametasona, fluticasona, y metilprednisolona. Digoxina (vía inhibición de glucoproteína P), carbamazepina, buspirone, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona, dexametasona, ebastina, reboksetina, cilostazol, disopiramida, eletriptan, fentanilo, halofantrina, repaglinida
Voriconazol	Rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, fenitoína, amprenavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, nevirapina, ritonavir (bajas dosis), tripanavir, alufosina, barbituratos en general rifampicina, ritonavir (altas dosis), hierba de San Juan, carbamazepina, barbitúricos de larga vida media, rifabutina.	Cimetidina, ranitidina, eritromicina y azitromicina.	Delavirdina, etravirina, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapina, saquinavir, tripanavir, anticonceptivos orales como etinil estradiol e inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, <b>Sirolimus, Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, alcaloides del cornezuolo del centeno.</b>	Alfentanilo, fentanilo, oxidodona, ciclosporina, metadona, tacrolimus, warfarina, anticoagulantes orales cumarínicos, estatinas benzodiazepinas, bloqueantes de los canales de calcio metabolizados por el CYP3A4. Sulfonilureas, alcaloides de la vinca y efavirenz,
Posaconazol	Rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, fenobarbital, primidona. Antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones como la cimetidina, ranitidina... o como el omeprazol, lansoprazol, pantoprazol <b>Rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, fenobarbital, primidona.</b>		<b>Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina y quinidina, alcaloides del cornezuolo del centeno, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, alcaloides de la vinca.</b>	Tacrolimus, sirolimus, atazanavir y midazolam, alcaloides de la vinca. Rifabutin, ciclosporina, Inhibidores de la proteasa del VIH (azatanavir y ritonavir). Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A. Bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4 (por ejemplo diltiazem, verapamil, nifedipino, nisoldipino). Digoxina. Sulfonilureas

Resultados en negrita aquellos fármacos cuya administración simultánea con el azol correspondiente está contraindicada

**Tabla 3** Recomendaciones monitorización niveles plasmáticos de antifúngicos.

	Indicaciones	Tiempo monitorización tras inicio de la terapia (días)	CC plasmática en el valle orientativa para eficacia	CC plasmática en el valle orientativa para toxicidad
Itraconazol	Falta de respuesta. Alteraciones gastrointestinales. Comedicaciones (inductores del Cit P450). Administración simultánea de antiácidos.	4-7 días 2-4 horas después de la administración del fármaco (Documentación de la absorción cuando se administran formulaciones orales de Itraconazol).	Si es para profilaxis, recomendadas CC > de 0,5 mg/L Para tratamiento CC entre 1 y 2 mg/L. En caso de histoplasmosis se recomiendan CC > de 1 mg/L.	No hay datos que definan una concentración valle orientativa para toxicidad.
Posaconazol	Falta de respuesta. Comedicaciones, incluyendo antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones. Mucositis y otro tipo de alteraciones gastrointestinales.	El estado estacionario tarda en alcanzarse de 7-10 días.	Tanto en profilaxis como en tratamiento, niveles mayores de 0,7 mg/L. En IFI refractaria con respuesta deficiente se recomiendan niveles mayores 1,3 mg/L.	No hay datos que definan una concentración valle orientativa para toxicidad
Voriconazol	Falta de respuesta a la terapia. Interacciones con fármacos coadministrados simultáneamente. Cambio de administración de vía oral a vía IV o viceversa. Insuficiencia hepática. Administración en pacientes en edad pediátrica.	El estado estacionario se alcanza a los 5-7 días de tratamiento, pudiendo reducirse a 3-4 con la administración de una dosis de carga.	Tratamiento CC > de 1 mg/L. Con la aparición de los primeros ensayos prospectivos podría reevaluarse este nivel y quedar establecido > 1,5-2 mg/L.	CC < de 6 mg/L. Con la aparición de los primeros ensayos prospectivos podría reevaluarse este nivel y quedar establecido < 4,5-5,5 mg/L.

## ITRACONAZOL

Itraconazol es un triazol de amplio espectro antifúngico<sup>79</sup> que ha demostrado eficacia en la profilaxis y en el tratamiento de la aspergilosis aguda y crónica y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Está indicado en el tratamiento de infecciones localizadas en piel y uñas, infecciones por hongos dematiáceos y micosis endémicas (coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis y sporotrichosis)<sup>1</sup>. Disponible en formulaciones orales (solución y cápsulas) y solución intravenosa, los estudios farmacocinéticos demuestran gran variabilidad interindividual en la biodisponibilidad de este azol, generalmente relacionada con una absorción errática. La solución oral, en la que itraconazol se formula unido a moléculas del oligosacárido ciclodextrina, ha demostrado una mayor biodisponibilidad aumentando el ABC en un tercio si se compara con la biodisponibilidad de la presentación en cápsulas<sup>80,81</sup>.

La administración de itraconazol junto con una comida completa o un refresco de cola favorece la absorción, sin embargo, ésta se ve comprometida cuando se administra junto a fármacos antagonistas H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones (como por ejemplo el omeprazol). En pacientes que sufren de aclorhidria (pacientes VIH) y en situaciones de mu-

cositis asociada a quimioterapia, la absorción se ve modificada resultando la variabilidad de las concentraciones plasmáticas mayor en pacientes con patologías que la observada en voluntarios sanos<sup>80, 82-87</sup>.

Itraconazol es metabolizado a través del complejo enzimático del citocromo P450 y en particular de la isoenzima CYP3A4 tanto en el tracto gastrointestinal como en el hígado, dando lugar a diferentes metabolitos de los que hidroxitraconazol es el mayoritario, demostrando poseer actividad antifúngica comparable a itraconazol<sup>88</sup>. El complejo enzimático del citocromo P450 es una vía metabólica muy activa que transforma y metaboliza itraconazol, así como otros muchos fármacos, lo cual explica el gran número de interacciones farmacológicas que pueden ocurrir en el curso del tratamiento con este antifúngico (tabla 2)<sup>89</sup>.

Hay varios estudios publicados que refieren las relaciones dosis administrada-respuesta terapéutica y dosis-toxicidad, tanto en tratamiento como en profilaxis con itraconazol. En profilaxis, itraconazol ha demostrado ser eficaz en el control de la infección fúngica. Así, en una cohorte de 121 pacientes en régimen de profilaxis con itraconazol (400-600 mg/día en cápsulas), se observó que en el grupo control (sin profilaxis), había

**Tabla 4** Resumen de los trabajos más significativos referidos en la literatura sobre eficacia y toxicidad de voriconazol.

Autores (año)	Diseño del estudio	Población estudiada	Relación concentración plasmática eficacia -toxicidad	Limites superior e inferior sugeridos	Otras aportaciones
Trifilio et al. 2005	Retrospectivo	25 pacientes con trasplante alogénico de progenitores de células hematopoyéticas	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos	Relación entre concentraciones altas de VRC y niveles elevados de AST y fosfatasa alcalina.
Smith et al. 2006	Retrospectivo	28 pacientes monitorizados en tratamiento con VRC	Sí, en eficacia y en progresión de la enfermedad	Sí. Se establece un límite inferior de 2,05 mg/L	No otras aportaciones de interés.
Trifilio et al. 2007	Retrospectivo	87 pacientes con enfermedades hematológicas	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos	No hay predicción de niveles proporcionales a las dosis administradas.
Pascual et al. 2008	Prospectivo en el grupo de monitorizados	52 pacientes con micosis invasivas según criterios EORTC	Sí, tanto en eficacia como en toxicidad	Límite inferior: 1 mg/L ; límite superior 5,5 mg/L	Toxicidad hepática independiente de las concentraciones.
Ueda et al. 2009	Retrospectivo	34 enfermos hematológicos en tratamiento con VRC	Sí, tanto en eficacia como en toxicidad	Límite inferior: 2 mg/L ; límite superior 6 mg/L	No otras aportaciones de interés
Miyakis et al. 2009	Retrospectivo	25 pacientes con infección fúngica invasora probada o probable	Sí en eficacia y en progresión de la enfermedad	Sí. Se establece un límite inferior de 2,2 mg/L	Pacientes con concentraciones bajas en las diferentes determinaciones, peor pronóstico
Myrianthefs et al. 2009	Prospectivo y observacional	18 pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos. Se toma como referencia los de Pascual et al	Asociación en un 37% de los pacientes entre niveles subóptimos y administración IV. Dosis habituales inadecuadas en este tipo de pacientes.
Trifilio et al. 2009	Retrospectivo	64 pacientes con trasplante alogénico de progenitores de células hematopoyéticas	No se establece relación ni en toxicidad ni en eficacia	No hay establecimiento de niveles óptimos	Estudio con muestras pareadas, donde se puede observar la variabilidad de los niveles para cada paciente
Park et al. 2012	Prospectivo, randomizado y controlado	110 pacientes en tratamiento con voriconazol debido a IFI	Sí, tanto en eficacia como en toxicidad	Se toma el rango de 1-5,5mg/L para la toma de decisiones en la modificación de la dosis. Con sus datos rango entre 2 y 5,5mg/L	La monitorización de voriconazol reduce la discontinuación de tratamiento, así como la incidencia de efectos adversos y mejora la respuesta en IFI
Pascual et al. 2012	Prospectivo	55 pacientes en tratamiento con voriconazol	Sí, en eficacia y en toxicidad	Establecimiento de rango terapéutico entre 1,5 y 4,5 mg/L mediante análisis de regresión multivariante	Uso de la monitorización para un mejor ajuste de dosis para asegurar eficacia y minimizar la probabilidad de neurotoxicidad.

mayor incidencia de IFI que el grupo en profilaxis (8,8% vs. 0,9%,  $P=0,005$ )<sup>90</sup>. En una cohorte de pacientes neutropénicos, Glasma-cher et al. demostraron un mayor riesgo de infección de brecha en los casos en los que las concentraciones de itraconazol no superaban el valor de 0,50 mg/L<sup>91</sup>. De igual manera, en referencia a pacientes en tratamiento, algunos estudios han determinado que el fallo terapéutico podría predecirse si las concentraciones de itraconazol no alcanzan valores de 1 mg/L<sup>90</sup>.

En general, y atendiendo a los datos recogidos en recientes revisiones, se han establecido concentraciones mínimas terapéuticas orientativas que sugieren niveles valle eficaces mayores de 0,50 mg/L para profilaxis y entre 1,00 y 2,00 mg/L para predecir el éxito en tratamiento<sup>7,92</sup>. En el caso particular de histoplasmosis, las guías de tratamiento recomiendan alcanzar una concentración de itraconazol en el estado estacionario de al menos 1 mg/L<sup>93</sup>. En conclusión, a falta de estudios clínicos más concluyentes que aporten mayor número de evidencias, se establecen los valores guías orientativos para eficacia en tratamiento y en profilaxis que son expuestos a continuación en la tabla 3.

La monitorización de concentraciones plasmáticas de itraconazol está recomendada para la toma de decisiones que impliquen una optimización de la dosis en determinadas situaciones como son la falta de respuesta clínica, alteraciones gastrointestinales, comedificaciones con inductores del Citocromo P450 y administración concomitante de antiácidos. La recomendación para el inicio de la monitorización es comenzar a los 4-7 días tras la instauración de la terapia, y la toma de muestras debe realizarse en el valle<sup>7</sup>. También es recomendable con las formulaciones orales, documentar la absorción solicitando una toma de muestra adicional a las 2-4 horas después de la administración del fármaco<sup>94</sup>.

En cuanto a su metabolito mayoritario, hidroxí itraconazol, no hay en la literatura datos concluyentes sobre su valor en la práctica clínica. Hay estudios que cuantifican ambos compuestos, como los recogidos en la revisión de Buchkowsky et al., pero en ningún caso se ha establecido hasta el momento una clara relación entre concentraciones de itraconazol e hidroxí itraconazol y eficacia de una manera conjunta en tratamiento y profilaxis<sup>92</sup>. Así mismo, la relación media de las concentraciones plasmáticas de hidroxí itraconazol respecto a itraconazol en una cohorte de 56 pacientes (104 muestras) fue de 1,99. Es decir, el metabolito activo se encuentra de manera general en concentraciones superiores a itraconazol<sup>95</sup>.

Los métodos desarrollados y publicados varían en cuanto a metodología, HPLC/UV, LC/MS o microbiológicos (ver tabla 1). Mención especial requieren los métodos microbiológicos en lo relativo a su utilidad para cuantificar itraconazol. Se ha demostrado que las concentraciones evaluadas mediante bioensayo son 2 y 3 veces superiores a las obtenidas por métodos cromatográficos. Esto es debido a que en el bioensayo se evalúa la actividad biológica total tanto del compuesto como de su metabolito activo, hecho que debe ser tenido en cuenta a la hora de aplicar esta metodología a la monitorización de itraconazol<sup>61, 62, 64, 65</sup>.

En conclusión, se han establecido relaciones entre concentraciones y eficacia/ toxicidad, pero serían necesarios más estudios donde se valoraran concentraciones y eficacia clínica, así como efectos secundarios (que por lo general son transitorios y poco importantes, como náuseas, vómitos, diarrea y molestias gastrointestinales) de la combinación de concentraciones plasmáticas de itraconazol y de su metabolito activo. También deberían efectuarse estudios prospectivos en indicaciones y poblaciones concretas. Hasta que se realicen estos estudios y se clarifique la importancia de la monitorización, es recomendable realizarla para asegurar la eficacia del tratamiento y de la profilaxis, así como para confirmar la correcta absorción de las formulaciones orales.

## POSACONAZOL

Posaconazol es un triazol de nueva generación relacionada química y estructuralmente con itraconazol y ketoconazol que ha demostrado gran actividad *in vitro*<sup>96</sup>. Es el azol más recientemente aprobado tanto para profilaxis como para terapia de rescate en pacientes con IFI refractaria a los tratamientos de primera elección y en pacientes con zigomicosis<sup>97-99</sup>. Está disponible actualmente sólo en suspensión oral y posee una farmacocinética que es lineal hasta dosis de 400 mg cada 12 horas, aunque la administración de una dosis única de 600-800 mg diarios produce una saturación de los mecanismos de absorción y niveles plasmáticos menores que los que se alcanzan tras la administración de dosis fraccionadas. Recientemente, los primeros ensayos clínicos con tabletas vía oral han sido publicados por Krishna et al. En ellos se observa que la absorción de posaconazol es mejor si se administra en esta forma farmacéutica que si se administra en solución oral, no siendo necesario administrar el posaconazol con alimentos grasos. Así mismo, la variabilidad en los niveles sanguíneos de posaconazol de los pacientes tratados es menor que con la solución oral. Los resultados de ambos estudios apoyan la administración de una única dosis diaria si se utiliza esta forma farmacéutica<sup>101</sup>.

Dividir la dosis total diaria de posaconazol mejora la absorción y, por lo tanto, aumenta los niveles plasmáticos de fármaco<sup>102-104</sup>. Sin embargo, la absorción y biodisponibilidad pueden verse afectadas por la presencia de alimentos, especialmente aquellos de elevado contenido en grasas<sup>103,105</sup>. La administración de suplementos alimenticios aumenta la cantidad de posaconazol absorbida, variando en función de la cantidad y el tipo de suplemento administrado<sup>4</sup>. Así mismo, las bebidas de cola aumentan significativamente su biodisponibilidad, ya que disminuyen el pH y favorecen la absorción del principio activo<sup>5,105</sup>. Se ha comprobado que el aumento de exposición puede ser debido a una mejor solubilidad de posaconazol en este tipo de bebidas y a un aumento del tiempo de permanencia gástrico<sup>106</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo que aporta más evidencias sobre la influencia de desórdenes gastrointestinales y toma de alimentos en la biodisponibilidad de posaconazol<sup>107</sup>.

Por el contrario, la absorción puede reducirse si se administra junto a antiácidos, en presencia de mucositis y otras

alteraciones gastrointestinales<sup>108</sup>. Para compensar la disminución de concentraciones observadas en pacientes con estas patologías, se recomienda aumentar la dosis y fraccionarla<sup>4, 103</sup>.

Desde el punto de vista farmacocinético, posaconazol tiene un gran volumen de distribución, lo cual le confiere una buena penetración en tejidos, además de tener una tasa de unión a proteínas plasmáticas mayor del 95%. Es metabolizado por el hígado, mayoritariamente por el sistema de UDP-glucuronido y en menor proporción por la vía de oxidación mediada por enzimas del complejo citocromo P450, lo que reduce las interacciones farmacológicas respecto a voriconazol e itraconazol (ver tabla 2). La administración simultánea con omeprazol reduce la C<sub>max</sub> alcanzada y el ABC en un 50 y 30% respectivamente. Fármacos como la metoclopramida disminuyen el ABC del orden del 20%<sup>7</sup> y el estado estacionario se alcanza a los 7-10 días de haber comenzado la administración del fármaco<sup>104</sup>.

En cuanto a la relación exposición/efecto terapéutico los datos encontrados en la literatura son aún limitados, pero han permitido establecer algunas relaciones interesantes. En el estudio más significativo, de Andes et al., se describió el parámetro ABC/CMI como predictor de la eficacia clínica en un modelo murino de infección por *Candida albicans*. Se estableció un valor de 16,9 para el cociente ABC/CMI como mejor predictor de eficacia, resultado que coincide con el observado para otros triazoles<sup>109</sup>. Así mismo, en lo que respecta a cepas resistentes de *Aspergillus* spp, en un estudio con mutantes de *Aspergillus fumigatus* resistentes *in vitro* a posaconazol en un modelo experimental de aspergilosis, se estableció igualmente el ABC/CMI como parámetro predictor de eficacia. A la vista de estos resultados dosis elevadas de posaconazol podrían resultar clínicamente útiles para el tratamiento de micosis causadas por cepas con sensibilidad disminuida<sup>110</sup>, aunque con la forma farmacéutica disponible y las posologías recomendadas actualmente, este índice es imposible de alcanzar.

Por otro lado, en pacientes en tratamiento, un estudio retrospectivo que evaluaba la prevalencia de bajas concentraciones de posaconazol en 54 pacientes, 18 con infección fúngica y 36 en profilaxis, demostró cómo las alteraciones gastrointestinales (diarrea o mucositis) influían en las concentraciones sanguíneas de manera negativa. En el grupo de profilaxis, solo dos pacientes manifestaron IFI posible, y en ambos los niveles plasmáticos de posaconazol fueron inferiores a 0,50 mg/L (0,31 y 0,19 mg/L respectivamente)<sup>111</sup>. En otro estudio retrospectivo que incluyó 27 pacientes hematológicos en profilaxis con posaconazol, se observó que los niveles más bajos correspondieron a aquellos pacientes que recibieron pantoprazol de manera simultánea, constatando la necesidad de monitorizar concentraciones de posaconazol cuando se administren ambas medicaciones de manera concomitante<sup>112</sup>.

Los datos que aportan estos trabajos permiten establecer unos valores para la concentración sanguínea de posaconazol orientativos para eficacia en profilaxis y tratamiento. En profilaxis las primeras recomendaciones proponían superar valores de 0,5 mg/L, aunque Jang et al. observan infecciones fúngi-

cas de brecha en pacientes que presentan concentraciones plasmáticas entre 0,5-0,7 mg/L<sup>113</sup>. Dolton et al. concluyen en un estudio publicado recientemente que niveles bajos de posaconazol están asociados a infecciones fúngicas de brecha<sup>114</sup>. En IFI refractarias, Walsh et al., sugieren unos niveles mayores de 0,7 mg/L, debiendo aumentar a más de 1.250 mg/L si la respuesta se muestra deficiente<sup>99</sup>. En el documento de información de la FDA, se establecen unos niveles de 0,70 mg/L como límite inferior para que la terapia con posaconazol pueda ser efectiva<sup>115</sup>. Las recomendaciones en cuanto a niveles plasmáticos de posaconazol quedan como se expone en la tabla 3.

En pacientes pediátricos, aunque de momento no está indicado, hay estudios que relacionan concentraciones de posaconazol y eficacia. Krisna et al., en una cohorte de pacientes transplantados hematópoyéticos con enfermedad injerto contra huésped en los que posaconazol se utilizó como profilaxis, observaron que las concentraciones plasmáticas obtenidas eran comparables a las obtenidas en pacientes adultos. Posaconazol también mostró buena tolerancia y seguridad en estos pacientes, por lo tanto se espera que los resultados clínicos sean similares en pacientes pediátricos que en adultos con infecciones fúngicas refractarias a tratamiento<sup>116</sup>. Actualmente no están establecidas posologías ni indicaciones en pacientes pediátricos debido a la ausencia de estudios, aunque recientemente *Welzen et al.* han desarrollado un algoritmo basado en el peso corporal, en el que una dosificación de posaconazol dos veces diarias conlleva una exposición eficaz y segura en niños con enfermedad granulomatosa crónica<sup>117</sup>.

La toma de muestras para la monitorización debe realizarse idealmente en el valle una vez alcanzado el estado estacionario tras una semana de tratamiento. Estudios recientes han demostrado cómo una concentración mayor de 0,35 mg/L un día después de la primera dosis se relaciona con niveles aceptables en la primera semana (estado estacionario)<sup>118</sup>. Posteriormente, se evaluaron las concentraciones en el segundo día de tratamiento con posaconazol cuatro horas después de la administración de la dosis, con la intención de predecir las concentraciones en el estado estacionario en el día siete. Los resultados fueron prometedores, siete de los 16 (43%) pacientes que en el segundo día de tratamiento mostraron concentraciones inferiores a 0,35 mg/L, no lograron alcanzar concentraciones mayores de 0,70 mg/L en la primera semana. Por el contrario, el 57% (9/16) de los pacientes con concentraciones superiores a 0,35 mg/L en el segundo día de tratamiento superaron el valor de 0,70 mg/L tras la primera semana<sup>119</sup>. A pesar de estos datos, deben realizarse más estudios que demuestren la validez clínica de esta predicción, ya que la cohorte de pacientes estudiados fue poco numerosa.

En pacientes críticos, en los que es muy importante el ajuste de dosis para optimizar el tratamiento tan rápido como sea posible, podría ser aceptable obtener varias muestras de una manera frecuente a intervalos regulares en la primera semana de tratamiento<sup>118</sup>.

La metodología disponible para la cuantificación de posaconazol en muestras de suero y plasma humano es amplia y

muy variable cómo se muestra en la tabla 1. Todos estos métodos tienen una precisión y exactitud aceptables para llevar a cabo la monitorización de este compuesto.

En conclusión, la monitorización de posaconazol es una herramienta útil en el manejo clínico de pacientes en tratamiento o profilaxis, pero son necesarios estudios prospectivos que ayuden a definir el tiempo y el número de muestras óptimo para la monitorización, que puedan ayudar a redefinir las concentraciones diana, y que establezcan objetivos de monitorización específicos para determinadas poblaciones de pacientes y escenarios clínicos. Así mismo, la monitorización es útil si se quiere documentar si el proceso de absorción se ve afectado por patologías del paciente o medicaciones concomitantes.

## VORICONAZOL

Voriconazol es un compuesto triazólico con un amplio espectro antifúngico<sup>96</sup>, considerado agente de primera línea en el tratamiento de la aspergilosis invasora<sup>120, 121</sup>. Su uso está igualmente indicado en el tratamiento de otras infecciones fúngicas de gran relevancia como candidiasis invasora, fusariosis y scedosporiosis<sup>122</sup>.

Está disponible tanto en formulaciones orales como en formulación intravenosa y se caracteriza por un metabolismo hepático saturable<sup>123, 124</sup>. La biodisponibilidad de la formulación oral en ayunas es del 90%, alcanzándose la C<sub>max</sub> dos horas después de su administración. La presencia de alimentos disminuye su biodisponibilidad aproximadamente en un 22% y retrasa la absorción, por lo que no se recomienda su administración junto a las comidas. Desde el punto de vista farmacocinético destaca su buena penetración en tejidos, especialmente sistema nervioso central, humor acuoso y humor vítreo. Se ha estimado un volumen de distribución de 4,6 L/Kg y una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 58%. El estado estacionario se alcanza a los 5-7 días de tratamiento, aunque este tiempo puede reducirse con la administración de una dosis de carga<sup>125</sup>.

El metabolismo hepático saturable hace que voriconazol tenga una farmacocinética no lineal, por lo que las concentraciones sanguíneas detectadas no son proporcionales a las dosis administradas. Este metabolismo se produce a través del complejo de enzimas hepáticas Citocromo P450 (CYP450) y más concretamente a través de las isoenzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2C9. La evidencia actual apunta al CYP2C19 como la enzima más importante involucrada en este proceso metabólico<sup>126</sup> debido a su gran afinidad por la molécula de voriconazol generando diferentes metabolitos sin actividad antifúngica<sup>127</sup> como voriconazol N-óxido (UK 125,265) e hidroximetil-voriconazol. Se ha descrito que el gen que codifica la isoenzima CYP2C19 es altamente polimórfico por lo que existe gran variabilidad poblacional que afecta a la expresión o actividad de la enzima. Así según la capacidad de la enzima CYP2C19 de metabolizar su sustrato se han clasificado los siguientes fenotipos: metabolizadores lentos (Poor Metabolizers, PM, portadores de un gen deleciónado o defectivo que se traduce en una proteína con función disminuida), metabolizadores rápidos (Extensive Metabolizers, EM, portadores de genes

funcionales y por tanto con una enzima con actividad normal), y metabolizadores ultrarrápidos (Ultrafast Metabolizers, UM, que presentan alteraciones genéticas que conducen a aumentos de expresión y en consecuencia de la actividad enzimática correspondiente). Aquellos pacientes con fenotipo metabolizador lento pueden mostrar concentraciones de voriconazol muy superiores comparadas con los que muestran un fenotipo metabolizador rápido o ultrarrápido. En consecuencia, cada vez más datos reportan que la condición de ser portador de una determinada variante genética del isoenzima CYP2C19 puede implicar en el paciente tratado con voriconazol (sustrato de la enzima) una exposición al fármaco y sus metabolitos diferente, constituyendo esta una información útil para el manejo del paciente en tratamiento, aunque la dosificación de voriconazol no debe estar basada solamente en este polimorfismo genético<sup>128</sup>.

Otros factores como la edad, el sexo, la insuficiencia hepática, la administración de medicaciones concomitantes y cambios de terapia de una vía de administración a otra pueden influir en la exposición a voriconazol en el paciente tratado<sup>7</sup>. La edad y el sexo son factores que no justifican ajustes de dosis, aunque algunos trabajos muestran cómo los pacientes de mayor edad y los varones presentaron C<sub>max</sub> más elevadas<sup>7</sup>. Algo que contrasta con lo observado en la población pediátrica, en la que las concentraciones sanguíneas detectadas se mostraron proporcionales a las dosis administradas. Este tipo de población tiene una mayor capacidad de eliminación del fármaco por kilogramo de peso corporal, y en consecuencia las dosis necesarias para tratarles deben de ser mayores si se comparan con las dosis que reciben los adultos<sup>129, 130</sup>.

Su uso debe ser evaluado con sumo cuidado en situaciones de insuficiencia hepática y, en aquellos pacientes en los que se decida tratar, la monitorización y la vigilancia de la función hepática deben ser llevadas a cabo para prevenir posibles reacciones adversas y de toxicidad. Otro de los factores fundamentales que influyen de manera importante en las concentraciones plasmáticas de voriconazol es la administración de medicaciones concomitantes que usan la misma ruta de metabolización, ya que actúan como sustratos de las mismas enzimas metabólicas (tabla 2). La gran cantidad de posibles interacciones farmacológicas justifica la necesidad de monitorizar concentraciones sanguíneas.

Cuando en el curso de un tratamiento se da el cambio de la administración intravenosa a la administración oral se produce, de manera general, una disminución en los niveles sanguíneos, especialmente evidente en pacientes con sobrepeso/obesidad<sup>128</sup>, que justifica la necesidad de monitorizar y modificar la dosis para mantener las concentraciones dentro del rango terapéutico. Pascual et al., en un estudio prospectivo recientemente publicado, recomiendan incrementar la dosis oral. Las simulaciones poblacionales realizadas con dosis mayores por vía oral (300-400 mg vía oral dos veces al día vs. 200-300 mg vía intravenosa dos veces al día), muestran que las probabilidades de alcanzar niveles terapéuticos ( $\geq 1,5$  mg/L) fueron similares (68-78% para el régimen oral y del 70-80% para el régimen intravenoso). Del mismo modo la probabilidad de su-

perar valores mayores de 4,5 mg/L fue igualmente comparable para las dos formulaciones (19-29% para el régimen oral y del 18-37% para el régimen intravenoso)<sup>131</sup>.

Se ha descrito que la administración de voriconazol produce autoinducción del metabolismo en pacientes pediátricos (activación de la capacidad metabólica del hígado), dando como resultado un mayor aclaramiento<sup>129</sup> y, en consecuencia, la disminución de los niveles plasmáticos.

Los efectos adversos están en su mayoría relacionados con concentraciones elevadas del antifúngico. Los efectos neurológicos asociados a altas concentraciones en líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral varían desde simples alteraciones visuales hasta encefalopatía, insomnio, agitación, neuropatía periférica, falta de atención y ansiedad. Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones visuales cuando las concentraciones plasmáticas son mayores de 3 mg/L. Estos efectos adversos aparecen en la primera semana de tratamiento, reduciéndose la probabilidad de aparición en la segunda y disminuyendo progresivamente en sucesivas semanas<sup>128</sup>. La encefalopatía se ha descrito en pacientes con concentraciones plasmáticas mayores de 5,5 mg/L<sup>38, 132</sup> y el desarrollo de alucinaciones se ha observado cuando los niveles de voriconazol superan el valor de 5 mg/L<sup>53</sup>. A concentraciones mayores de 4,5 mg/L, los efectos adversos neurológicos se dan con más frecuencia que a concentraciones por debajo de 4,5 mg/L<sup>131</sup>.

Voriconazol es potencialmente hepatotóxico y varios son los estudios que ponen de manifiesto el daño hepático en diferentes cohortes de pacientes. Estos estudios muestran toxicidad hepática (aumento de aminotransferasa, AST, y fosfatasa alcalina, PA) cuando las concentraciones sanguíneas superaron valores de 6 mg/L<sup>38, 133, 134</sup>. En un estudio reciente realizado por Tan et al. se demostró que niveles plasmáticos mayores de 4 mg/L aumentaban las probabilidades de disfunción hepática de manera considerable. Por tanto en pacientes con problemas hepáticos de base, la recomendación es no sobrepasar esta concentración<sup>135</sup>. Estas reacciones adversas son reversibles con la interrupción del tratamiento<sup>136</sup>. Hay que añadir los efectos cutáneo-dermatológicos en pacientes con tratamiento de larga duración, como rash, eritema facial, queilitis y carcinoma de piel de células escamosas, como complicación de la fotosensibilidad derivada de la administración de voriconazol y se debe evitar la exposición directa a la luz solar durante el tratamiento<sup>137-139</sup>. Otros efectos adversos menos comunes son los efectos cardíacos, ya que altas dosis de voriconazol pueden producir arritmias y prolongación del intervalo QT<sup>140</sup>.

Todas estas reacciones adversas encontradas en los estudios realizados, así como los resultados obtenidos que relacionan concentración y eficacia en diferentes cohortes de pacientes han contribuido a establecer un rango terapéutico orientativo. Así, Pascual et al. observaron que la falta de respuesta al tratamiento se asociaba con concentraciones de voriconazol inferiores a 1 mg/L, mientras que la probabilidad de aparición de efectos adversos aumentaba en pacientes con concentraciones plasmáticas por encima de 5 mg/L. En este trabajo se establece un rango terapéutico guía para la monitorización

de voriconazol entre 1 y 5,5 mg/L<sup>38</sup>, que actualmente está en vigor en las recomendaciones de las guías de tratamiento. Sin embargo, Smith et al. y Miyakis et al. proponen alcanzar concentraciones superiores a 2,05-2,20 mg/L para obtener una respuesta favorable<sup>141, 142</sup>. Ueda et al. establecieron un intervalo terapéutico entre 2 y 6 mg/L, reduciendo el límite superior de este intervalo a 4 mg/L en el caso de pacientes con enfermedad hepática previa<sup>134</sup>.

En el primer ensayo controlado randomizado que evalúa el efecto de la monitorización de voriconazol en su eficacia y seguridad, se seleccionó el rango terapéutico de Pascual et al. (1-5,5 mg/L) como referencia a la hora de tomar decisiones en cuanto a modificaciones de dosis y discontinuación de tratamiento. Con la monitorización de las concentraciones plasmáticas de voriconazol se redujo la discontinuación de tratamiento debida a efectos adversos y mejoró la respuesta al tratamiento en IFI. Así mismo, el rango terapéutico calculado con los datos de este ensayo, dejaría éste entre valores de 2-5,5 mg/L. Más recientemente se ha publicado otro ensayo prospectivo, en el que el rango terapéutico<sup>143</sup> para voriconazol se establece mediante un análisis logístico multivariante. Con los datos de este estudio el rango terapéutico quedaría definido entre 1,5-4,5 mg/L. Con concentraciones mayores de 1,5 mg/L habría más del 85% de probabilidad de respuesta y con concentraciones menores de 4,5 mg/L la probabilidad de aparición de efectos neurotóxicos sería inferior al 15%<sup>131</sup>. Por lo tanto, el rango terapéutico podría ser modificado próximamente a la vista de los resultados de estos primeros estudios prospectivos y las conclusiones que de ellos pudieran extraer los comités de expertos.

En profilaxis, en un estudio reciente en trasplantados de pulmón donde se analizan 93 pacientes, los autores concluyen que las concentraciones diana para profilaxis serían diferentes entre las distintas poblaciones en estudio<sup>144</sup>. Para corroborar esta afirmación harían falta más estudios clínicos.

Todos los estudios anteriormente descritos exponen la gran variabilidad tanto interindividual como intraindividual en las concentraciones plasmáticas de voriconazol, así como la incapacidad de predecir estas en función de las dosis administradas a cada paciente. Trifilio et al. observaron una gran variabilidad intra e interpaciente en las concentraciones plasmáticas detectadas, así como la falta de relación entre las dosis administradas y los niveles obtenidos<sup>133, 145</sup>. Un resumen de los estudios más destacados referidos en la literatura sobre voriconazol, toxicidad y eficacia se presenta en la tabla 4, así como las recomendaciones para la monitorización, que quedan expuestas en la tabla 3.

En lo que respecta a la población pediátrica hay menos estudios publicados que para la población adulta. En 2010, en un estudio con 5 pacientes pediátricos monitorizados, se observó que los niveles de voriconazol obtenidos no se correlacionaban con la dosis administrada recomendándose la monitorización en este grupo de pacientes<sup>129</sup>. Neely et al. analizaron los resultados obtenidos de una serie de 46 pacientes pediátricos estableciendo una relación entre la mejoría y las concentraciones

plasmáticas, así como la dosificación necesaria para alcanzar niveles mayores de 1 mg/L. Mediante simulaciones farmacocinéticas, predijeron una dosis de 7 mg/kg en el caso de que la administración fuera intravenosa, o bien una dosis oral de 200 mg dos veces al día para alcanzar la concentración de 1 mg/L en la mayoría de los pacientes<sup>146</sup>. Brüggemann et al. en un estudio en el que incluye pacientes pediátricos refuerza la necesidad de monitorizar voriconazol desde el inicio de la terapia especialmente en este grupo<sup>147</sup>. Shima et al. observaron que los pacientes menores de 3 años de edad requerían dosis mayores en comparación con aquellos mayores de 3 años, habiendo una mayor variabilidad de niveles después del ajuste de dosis en los primeros. Las dosis óptimas que debían ser administradas eran de 17 mg/kg en los pacientes <3 años y 8 mg/kg en los pacientes >3 años<sup>148</sup>. En otro estudio, en pacientes menores de doce años, para alcanzar niveles plasmáticos adecuados la dosis de voriconazol debe ser de 7 mg/kg. La mayor variabilidad en los menores de tres años es debida a un mayor efecto de primer paso hepático y a un mayor flujo sanguíneo hepático, por lo que el aclaramiento del fármaco es mayor. Esto afecta también a la dosis a administrar, que debe ser, por lo tanto, mayor en los menores de tres años<sup>125</sup>. Todas estas afirmaciones deben ser evaluadas más adelante en más ensayos clínicos, ya que se trata de un estudio retrospectivo que incluyó pocos pacientes.

No existen demasiadas evidencias que relacionen exposición de voriconazol y efecto en infecciones producidas por cepas con sensibilidad disminuida. Mavridou et al. muestran la necesidad de incrementar la exposición de forma significativa para obtener cierto grado de respuesta en un modelo experimental murino de aspergilosis con cepas resistentes o con susceptibilidad reducida a los azoles<sup>149</sup>.

En cuanto a la frecuencia de toma de muestra y análisis para la monitorización, una vez alcanzado el estado estacionario, una muestra a la semana parece suficiente teniendo en cuenta que aumentar esta frecuencia si se introducen o retiran medicaciones que interactúen con voriconazol o bien cambian las condiciones fisiológicas del paciente. El momento ideal de la toma de muestra sería en el valle, el cual contribuye de manera significativa a estimar el área bajo la curva (ABC), parámetro farmacocinético que se ha relacionado con respuesta terapéutica<sup>1</sup>. Sin embargo existen datos que ponen en entredicho estas afirmaciones. Hope et al. establecieron que los siguientes puntos serían relevantes en el manejo clínico de un paciente en tratamiento con voriconazol: 1) una única concentración valle no sería de utilidad y es difícil de interpretar en pacientes en los cuales las concentraciones séricas son mayores que la Km (constante de Michaelis del sustrato), ya que habrá acumulación del fármaco y podría aumentar el riesgo de desarrollar toxicidad. 2) no hay un intervalo concreto para la toma de muestra, aunque una buena aproximación sería al final del segundo día y otra vez después de una semana de tratamiento. 3) diferenciación entre la toma de muestras para la optimización de la terapia y la toma de muestras para establecer la farmacocinética en un paciente concreto. Para llegar a recomendaciones definitivas, hacen falta más estu-

dios que definan tanto la frecuencia como el inicio óptimo de la monitorización de voriconazol.

Se han descrito numerosos métodos basados en HPLC, en LC-MS así como métodos microbiológicos (ver tabla 2). Respecto a estos últimos, hay que tener en cuenta que en los últimos años hay una mayor tendencia a la terapia combinada con voriconazol, por lo que estos métodos pueden perder utilidad a la hora de utilizarlos para la monitorización<sup>125</sup>.

En conclusión, la monitorización de voriconazol es, a día de hoy, una herramienta fundamental para asegurar el uso eficaz y seguro. Aunque ya han sido publicados los primeros estudios prospectivos, harían falta más donde se incluya la determinación de niveles séricos como una herramienta habitual en el manejo de las infecciones fúngicas invasoras, que ayudarán a modificar o mantener rango terapéutico, así como ver qué ventajas adicionales puede aportar la monitorización. Hay suficientes estudios para afirmar que la monitorización de voriconazol es una herramienta esencial en el manejo de pacientes en tratamiento o profilaxis.

## CONCLUSIONES

En el tratamiento de la infección fúngica, la posibilidad de monitorizar concentraciones sanguíneas de los antifúngicos ha supuesto un valor añadido en el manejo de los pacientes con esta patología. La monitorización de los azoles es actualmente una herramienta complementaria en el tratamiento de pacientes con infección fúngica invasora. Exceptuando fluconazol, cuyas características farmacodinámicas favorables hacen que la monitorización no sea necesaria en la gran mayoría de los pacientes, los resultados publicados de diferentes estudios con itraconazol, posaconazol y voriconazol hacen que su monitorización rutinaria deba ser tenida en cuenta, y en el caso de voriconazol obligatoria como herramienta de manejo en pacientes en tratamiento o profilaxis.

En cuanto a itraconazol y posaconazol, la monitorización de concentraciones valle es recomendable, siendo también la monitorización de la absorción una actitud terapéutica válida para asegurar la biodisponibilidad de ambos fármacos.

Por el contrario, no se dispone de datos ni estudios prospectivos que relacionen las concentraciones séricas con eficacia y toxicidad en el uso de anfotericina B y equinocandinas, y los datos poblacionales farmacocinéticos disponibles demuestran relaciones dosis exposición predecibles para estos antifúngicos. Por lo tanto la monitorización de estas dos familias de antifúngicos no está recomendada hasta este momento como herramienta para el manejo del paciente tratado con estos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 580-6.
2. Michael C, Bierbach U, Frenzel K, et al. Voriconazole pharma-

- okinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3225-32.
3. Gubbins PO, McConnell SA, Gurley BJ, et al. Influence of grapefruit juice on the systemic availability of itraconazole oral solution in healthy adult volunteers. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 460-7.
  4. Krishna G, Ma L, Vickery D, 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.
  5. Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 958-66.
  6. Penzak SR, Gubbins PO, Gurley BJ, et al. Grapefruit juice decreases the systemic availability of itraconazole capsules in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 304-9.
  7. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 24-34.
  8. Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36.
  9. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4782-8.
  10. Ayub AC, Vianna-Soares CD, Ferreira LA. Fluconazol method validation by RP-HPLC for determination in biological skin matrices. *J Chromatogr Sci* 2007; 45: 286-90.
  11. Baranowska I, Markowski P, Baranowski J. Development and validation of an HPLC method for the simultaneous analysis of 23 selected drugs belonging to different therapeutic groups in human urine samples. *Anal Sci* 2009; 25: 1307-13.
  12. Carrasco-Portugal MC, Flores-Murrieta FJ. Gender differences in the oral pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 851-5.
  13. Cociglio M, Brandissou S, Alric R, et al. High-performance liquid chromatographic determination of fluconazole in plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 686: 11-7.
  14. Gordien JB, Pigneux A, Vigouroux S, et al. Simultaneous determination of five systemic azoles in plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 932-8.
  15. Kami M, Sawada Y, Mori S, et al. Serum levels of fluconazole in patients after cytotoxic chemotherapy for hematological malignancy. *Am J Hematol* 2001; 66: 85-91.
  16. Kim SS, Im HT, Kang IM, et al. An optimized analytical method of fluconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and its application to a bioequivalence study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852: 174-9.
  17. Majcherczyk PA, Moreillon P, Decosterd LA, et al. Single-step extraction of fluconazole from plasma by ultra-filtration for the measurement of its free concentration by high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 28: 645-51.
  18. Wattananat T, Akarawut W. Validated HPLC method for the determination of fluconazole in human plasma. *Biomed Chromatogr* 2006; 20: 1-3.
  19. Abdel-Rahman SM, Jacobs RF, Massarella J, et al. Single-dose pharmacokinetics of intravenous itraconazole and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in infants, children, and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2668-73.
  20. Al Rawithi S, Hussein R, Al Moshen I, et al. Expedient microdetermination of itraconazole and hydroxyitraconazole in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 445-8.
  21. Compas D, Touw DJ, de Goede PN. Rapid method for the analysis of itraconazole and hydroxyitraconazole in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 687: 453-6.
  22. Cox SK, Orosz S, Burnette J, et al. Microassay for determination of itraconazole and hydroxyitraconazole in plasma and tissue biopsies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 702: 175-80.
  23. Darouiche RO, Setoodeh A, Anaissie EJ. Potential use of a simplified method for determination of itraconazole levels in plasma and esophageal tissue by using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 757-9.
  24. Gubbins PO, Gurley BJ, Bowman J. Rapid and sensitive high performance liquid chromatographic method for the determination of itraconazole and its hydroxy-metabolite in human serum. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 16: 1005-12.
  25. Khoschsorur G, Fruehwirth F, Zelzer S. Isocratic high-performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection for simultaneous determination of levels of voriconazole and itraconazole and its hydroxy metabolite in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3569-71.
  26. Kintzel PE, Rollins CJ, Yee WJ, et al. Low itraconazole serum concentrations following administration of itraconazole suspension to critically ill allogeneic bone marrow transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 140-3.
  27. Lacroix C, Wojciechowski F, Danger P. Simultaneous determination of itraconazole, hydroxy-itraconazole and amphotericin B in human plasma by HPLC with photodiode array detection. *Ann Biol Clin (Paris)* 1995; 53: 293-7.
  28. Mouton JW, van Peer A, de Beule K, et al. Pharmacokinetics of itraconazole and hydroxyitraconazole in healthy subjects after single and multiple doses of a novel formulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4096-102.
  29. Ohkubo T, Osanai T. Determination of itraconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with solid-phase extraction. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 94-8.
  30. Reynes J, Bazin C, Ajana F, et al. Pharmacokinetics of itraconazole (oral solution) in two groups of human immunodeficiency

- virus-infected adults with oral candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2554-8.
31. Rifai N, Sakamoto M, Platt O, et al. A high-performance liquid chromatographic assay for the determination of itraconazole concentration using solid-phase extraction and small sample volume. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 522-5.
  32. Srivatsan V, Dasgupta AK, Kale P, et al. Simultaneous determination of itraconazole and hydroxyitraconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2004; 1031: 307-13.
  33. Chhun S, Rey E, Tran A, et al. Simultaneous quantification of voriconazole and posaconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852: 223-8.
  34. Gage R, Stopher DA. A rapid HPLC assay for voriconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17: 1449-53.
  35. Kahle K, Langmann P, Schirmer D, et al. Simultaneous determination of voriconazole and posaconazole concentrations in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3140-2.
  36. Langman LJ, Boakye-Agyeman F. Measurement of voriconazole in serum and plasma. *Clin Biochem* 2007; 40: 1378-85.
  37. Michael C, Teichert J, Preiss R. Determination of voriconazole in human plasma and saliva using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 865: 74-80.
  38. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201-11.
  39. Pennick GJ, Clark M, Sutton DA, et al. Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2348-50.
  40. Steinmann J, Huelsewede J, Buer J, et al. Comparison and evaluation of a novel bioassay and high-performance liquid chromatography for the clinical measurement of serum voriconazole concentrations. *Mycoses* 2010.
  41. Muller C, Arndt M, Queckenberg C, et al. HPLC analysis of the antifungal agent posaconazole in patients with haematological diseases. *Mycoses* 2006; 49 Suppl 1: 17-22.
  42. Neubauer W, Konig A, Bolek R, et al. Determination of the antifungal agent posaconazole in human serum by HPLC with parallel column-switching technique. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 2493-8.
  43. Storzinger D, Swoboda S, Lichtenstern C, et al. Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for posaconazole utilizing solid-phase extraction. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1747-51.
  44. Thompson GR, III, Rinaldi MG, Pennick G, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2223-4.
  45. Chahbouni A, Wilhelm AJ, den Burger JC, et al. Validated liquid chromatography-tandem mass spectroscopy method for the simultaneous quantification of four antimycotic agents in human serum. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 453-7.
  46. Egle H, Trittler R, Kummerer K. A new, rapid, fully automated method for determination of fluconazole in serum by column-switching liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 425-31.
  47. Pereira R, Fidelis S, Vanunci ML, et al. Bioequivalence study of two fluconazole capsule formulations in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 39-42.
  48. Wu D, Wade KC, Paul DJ, et al. A rapid and sensitive LC-MS/MS method for determination of fluconazole in human plasma and its application in infants with *Candida* infections. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 703-9.
  49. Rhim SY, Park JH, Park YS, et al. A sensitive validated LC-MS/MS method for quantification of itraconazole in human plasma for pharmacokinetic and bioequivalence study in 24 Korean volunteers. *Pharmazie* 2009; 64: 71-5.
  50. Alffenaar JW, Wessels AM, van Hateren K, et al. Method for therapeutic drug monitoring of azole antifungal drugs in human serum using LC/MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 39-44.
  51. Egle H, Trittler R, Konig A, et al. Fast, fully automated analysis of voriconazole from serum by LC-LC-ESI-MS-MS with parallel column-switching technique. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 814: 361-7.
  52. Xiong X, Duan J, Zhai S, et al. Fast and reliable determination of voriconazole in human plasma by LC-APCI-MS/MS. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 2151-3.
  53. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, et al. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e7-e10.
  54. Cunliffe JM, Noren CF, Hayes RN, et al. A high-throughput LC-MS/MS method for the quantitation of posaconazole in human plasma: Implementing fused core silica liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 46-52.
  55. Farowski F, Cornely OA, Vehreschild JJ, et al. Quantitation of azoles and echinocandins in compartments of peripheral blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1815-9.
  56. Shen JX, Krishna G, Hayes RN. A sensitive liquid chromatography and mass spectrometry method for the determination of posaconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 43: 228-36.
  57. Vogeser M, Rieger C, Ostermann H, et al. A routine method for the quantification of the novel antimycotic drug posaconazole in plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 579-84.
  58. Hulsewede JW, Dermoumi H. Serum level determination of fluconazole by high-performance liquid chromatography and bioassay. *Zentralbl Bakteriol* 1996; 283: 492-6.
  59. Marchetti O, Majcherczyk PA, Glauser MP, et al. Sensitive bioassay for determination of fluconazole concentrations in plasma using a *Candida albicans* mutant hypersusceptible to azoles. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 696-700.

60. Rex JH, Hanson LH, Amantea MA, et al. Standardization of a fluconazole bioassay and correlation of results with those obtained by high-pressure liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 846-50.
61. Hostetler JS, Heykants J, Clemons KV, et al. Discrepancies in bioassay and chromatography determinations explained by metabolism of itraconazole to hydroxyitraconazole: studies of interpatient variations in concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2224-7.
62. Hulsewede JW, Dermoumi H, Ansorg R. Determination of itraconazole and hydroxy-itraconazole in sera using high-performance-liquid-chromatography and a bioassay. *Zentralbl Bakteriol* 1995; 282: 457-64.
63. Law D, Moore CB, Denning DW. Bioassay for serum itraconazole concentrations using hydroxyitraconazole standards. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1561-6.
64. Law D, Moore CB, Denning DW. Discrepancies associated with the measurement of itraconazole serum concentrations by bioassays. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 577-8.
65. Warnock DW, Turner A, Burke J. Comparison of high performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 93-100.
66. Pascual A, Nieth V, Calandra T, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 137-43.
67. Perea S, Pennick GJ, Modak A, et al. Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1209-13.
68. Cendejas-Bueno E, Forastiero A, Rodriguez-Tudela JL, et al. HPLC/UV or bioassay: two valid methods for posaconazole quantification in human serum samples. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1229-35.
69. Rochat B, Pascual A, Pesse B, et al. Ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry and sensitive bioassay methods for quantification of posaconazole plasma concentrations after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5074-81.
70. Sugar AM, Anaissie EJ, Graybill JR, et al. Fluconazole. *J Med Vet Mycol* 1992; 30 Suppl 1: 201-12.
71. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, Huls C, et al. Safety, plasma concentrations, and efficacy of high-dose fluconazole in invasive mold infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 599-602.
72. McLachlan AJ, Tett SE. Pharmacokinetics of fluconazole in people with HIV infection: a population analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 291-8.
73. Louie A, Liu QF, Drusano GL, et al. Pharmacokinetic studies of fluconazole in rabbits characterizing doses which achieve peak levels in serum and area under the concentration-time curve values which mimic those of high-dose fluconazole in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1512-4.
74. Louie A, Drusano GL, Banerjee P, et al. Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1105-9.
75. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 435-47.
76. Rodriguez-Tudela JL, Almirante B, Rodriguez-Pardo D, et al. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3599-604.
77. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, et al. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2227-31.
78. Santos SR, Campos EV, Sanches C, et al. Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 237-43.
79. de Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs* 2001; 61 Suppl 1: 27-37.
80. Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol* 1997; 50: 477-80.
81. Stevens DA. Itraconazole in cyclodextrin solution. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 603-11.
82. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2301-8.
83. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989; 86: 791-800.
84. Hardin TC, Graybill JR, Fetchick R, et al. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1310-3.
85. Lazo dl, V, Volkow P, Yeates RA, et al. Administration of the antimycotic agents fluconazole and itraconazole to leukaemia patients: a comparative pharmacokinetic study. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20: 69-75.
86. Van de Velde V, Van Peer AP, Heykants JJ, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 424-8.
87. van Peer A, Woestenborghs R, Heykants J, et al. The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 423-6.
88. Templeton IE, Thummel KE, Kharasch ED, et al. Contribution of itraconazole metabolites to inhibition of CYP3A4 in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 77-85.
89. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 167-72.

90. Glasmacher A, Molitor E, Hahn C, et al. Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukaemia. *Leukemia* 1998; 12: 1338-43.
91. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, et al. Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses* 1999; 42: 443-51.
92. Buchkowsky SS, Partovi N, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of itraconazole is warranted in only a subset of patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 322-33.
93. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-25.
94. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 17-25.
95. Cendejas-Bueno E, Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A. A simple, sensitive HPLC-PDA method for the quantification of itraconazole and hydroxy itraconazole in human serum: a reference laboratory experience. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76: 314-20.
96. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, et al. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 917-21.
97. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 126-33.
98. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e61-e65.
99. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2-12.
100. Krishna G, Ma L, Martinho M, et al. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4196-201.
101. Krishna G, Ma L, Martinho M, et al. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2725-30.
102. Courtney R, Pai S, Laughlin M, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2788-95.
103. Courtney R, Radwanski E, Lim J, et al. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 804-8.
104. Krieter P, Flannery B, Musick T, et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3543-51.
105. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, et al. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 218-22.
106. Walravens J, Brouwers J, Spriet I, et al. Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 725-34.
107. Vaes M, Hites M, Cotton F, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6298-303.
108. Tonini J, Thiebaut A, Jourdil JF, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Who Develop Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5247-52.
109. Andes D, Marchillo K, Conklin R, et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 137-42.
110. Mavridou E, Bruggemann RJ, Melchers WJ, et al. Efficacy of posaconazole against three clinical *Aspergillus fumigatus* isolates with mutations in the *cyp51A* gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 860-5.
111. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5224-9.
112. Neubauer WC, Engelhardt M, Konig A, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology patients: experience with a new high-performance liquid chromatography-based method. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4029-32.
113. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 115-9.
114. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5503-10.
115. FDA. Accessed 17 February 2009. Posaconazole. FDA briefing document. In: 2010.
116. Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1627-36.
117. Welzen ME, Bruggemann RJ, Van Den Berg JM, et al. A Twice Daily Posaconazole Dosing Algorithm for Children With Chronic Granulomatous Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 794-7.
118. Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, et al. Posaconazole: the case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 72-6.
119. Green MR, Woolery JE. Posaconazole serum level on day 2 predicts steady state posaconazole serum level. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 118-9.

120. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
121. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
122. FDA. Voriconazole label information. NDA no 021266.2008:1-50. In: 2008.
123. Saari TI, Laine K, Leino K, et al. Voriconazole, but not terbinafine, markedly reduces alfentanil clearance and prolongs its half-life. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 502-8.
124. Tintillier M, Kirch L, Goffin E, et al. Interaction between voriconazole and tacrolimus in a kidney-transplanted patient. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 664-5.
125. Bruggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 403-11.
126. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25: 1321-81.
127. Roffey SJ, Cole S, Comby P, et al. The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 731-41.
128. Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 125-37.
129. Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, et al. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child* 2008; 93: 578-81.
130. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
131. Pascual A, Csajka C, Buclin 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.
132. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, et al. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 739-42.
133. Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109: 1532-5.
134. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009; 89: 592-9.
135. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 235-43.
136. Berge M, Guillemain R, Boussaud V, et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 211-9.
137. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, et al. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1241-4.
138. Denning DW, Griffiths CE. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 648-53.
139. Vanacker A, Fabre G, Van Dorpe J, et al. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma associated with prolonged voriconazole therapy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2008; 8: 877-80.
140. Philips JA, Marty FM, Stone RM, et al. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 33-6.
141. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, et al. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 927-33.
142. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1570-2.
143. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1080-7.
144. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, et al. A prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: Factors impacting levels and associations between serum troughs, efficacy and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012.
145. Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 509-13.
146. Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36.
147. Bruggemann RJ, van der Linden JW, Verweij PE, et al. Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2010.
148. Shima H, Miharu M, Osumi T, et al. Differences in voriconazole trough plasma concentrations per oral dosages between children younger and older than 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 1050-2.
149. Mavridou E, Bruggemann RJ, Melchers WJ, et al. Impact of cyp51A mutations on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of voriconazole in a murine model of disseminated aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4758-64.