

doi: 10.30827/ars.v62i3.20756

Originales breves

Evaluación de las concentraciones plasmáticas de voriconazol en práctica clínica

Assessment of plasma voriconazole concentrations in clinical practice

Sonia Ruiz-Boy¹  0000-0001-9956-1745

Carla Bastida¹  0000-0003-0845-8107

Mercè Brunet²  0000-0002-7154-916X

Dolors Soy¹  0000-0001-8128-345X

¹Hospital Clínic de Barcelona, Área del Medicamento, Servicio de Farmacia, Barcelona, España.

² Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Diagnóstico Biomédico, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Barcelona, España.

Correspondencia

Carla Bastida
cbastida@clinic.cat

Received: 04.03.2021

Accepted: 08.04.2021

Published: 21.06.2021

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Otras declaraciones

Todos los autores han aprobado el manuscrito final. El manuscrito no se ha enviado ni totalmente ni en partes a otras revistas a la vez que a Ars Pharmaceutica.

Resumen

Introducción: Voriconazol presenta una alta variabilidad interindividual en sus concentraciones plasmáticas (Cp). Los objetivos son: (i) describir sus Cp en una cohorte adulta, (ii) estudiar sus potenciales causas de variabilidad y (iii) relacionarlas con las recomendaciones de monitorización farmacocinética actuales.

Método: Estudio observacional retrospectivo, incluyendo pacientes con ≥ 1 determinación de Cp mínima (C_{\min}) de voriconazol durante 2017.

Resultados: Se analizaron 165 C_{\min} correspondientes a 51 pacientes. La mediana de C_{\min} fue de 2,4 μ g/mL (IQR:1,4-3,6), siendo $<1\mu$ g/mL en 26 casos y $>4\mu$ g/mL en 34. Se observaron C_{\min} significativamente superiores en >65 años ($p=0,006$) y en pacientes con albúmina <27 g/L ($p<0,001$). Siguiendo las recomendaciones de monitorización de las Cp de voriconazol según la guía ESCMID-ECMM-ERS, se detectarían el 91,1% de C_{\min} que resultaron fuera de intervalo.

Conclusiones: Observamos un 36,4% de las C_{\min} de voriconazol fuera del intervalo óptimo. Identificamos la edad y la concentración de albúmina como factores que influyen las Cp.

Palabras clave: antifúngico; aspergilosis; concentraciones plasmáticas; guías de práctica clínica; monitorización farmacocinética; voriconazol

Abstract

Introduction: Voriconazole presents a high interindividual variability in plasma concentrations. We aimed to: (i) describe plasma voriconazole concentrations (PVC) of an adult cohort, (ii) identify potential causes of variability and (iii) relate them with current pharmacokinetic monitoring recommendations.

Method: Observational retrospective study. All patients with at least one determination of PVC during 2017 were included.

Results: A total of 165 trough concentrations (C_{trough}) were analyzed from 51 patients. The median C_{trough} was 2.4 μ g/mL (IQR:1.4-3.6). C_{trough} were $<1\mu$ g/mL in 26 cases and $>4\mu$ g/mL in 34. Significantly higher concentrations were observed in patients older than 65 years ($p=0.006$) and in patients with albumin levels <27 g/L ($p<0.001$). Following PVC's monitoring recommendation from ESCMID-ECMM-ERS's guideline, we would detect the 91.1% of C_{trough} out of the interval.

Conclusions: We observed 36.4% of PVC outside of its optimal range. We identified age and albumin concentration as factors that influence PVC.

Keywords: antifungal; aspergillosis; clinical practice guideline; plasma concentration; therapeutic drug monitoring; voriconazole

Puntos clave

Voriconazol es un antifúngico de amplio espectro de uso frecuente en nuestro entorno. Presenta una gran variabilidad interindividual de sus concentraciones plasmáticas, por lo que es habitual la aplicación de la monitorización farmacocinética para aumentar el éxito terapéutico y minimizar su toxicidad. Este estudio aporta datos de práctica clínica real, incluyendo pacientes con perfiles heterogéneos y tanto ingresados como en régimen ambulatorio. También evalúa si las recomendaciones de distintas guías sobre qué pacientes serían susceptibles de monitorización farmacocinética son apropiadas en la práctica clínica real. Los resultados expuestos podrían ser de utilidad para optimizar el cuidado de todos aquellos pacientes que necesiten tratarse con voriconazol.

Introducción

Voriconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro indicado principalmente para el tratamiento de aspergilosis invasiva⁽¹⁾. Es conocida la alta variabilidad en las concentraciones plasmáticas (Cp) de voriconazol⁽²⁾ y la influencia que tienen diferentes factores en ellas. La edad superior a 65 años, la vía de administración intravenosa y la cirrosis se han asociado a Cp de voriconazol supratrapéuticas, mientras que una edad menor de 47 años, el género femenino y el enolismo, con infratrapéuticas^(2,3). Otro factor que ha demostrado explicar parte de la variabilidad farmacocinética es el polimorfismo genético asociado a la expresión y actividad de su principal enzima metabolizador (CYP2C19)⁽¹⁾. Hay que añadir un alto riesgo de interacciones farmacológicas debido a su extenso metabolismo hepático y su fuerte efecto inhibidor de varios citocromos hepáticos, que junto con la farmacocinética no lineal dificulta su ajuste de dosis^(2,3).

La monitorización farmacocinética (MFC) de las Cp de voriconazol ha demostrado aumentar la probabilidad de éxito terapéutico, minimizando las reacciones adversas relacionadas⁽³⁾. Para ello se emplean las concentraciones mínimas (C_{min}) del fármaco en estado estacionario⁽¹⁾. El intervalo óptimo de C_{min} presenta discrepancias entre guías clínicas, siendo los valores más consensuados: C_{min} <0,5-2µg/mL asociados con fracaso terapéutico y C_{min} >4-6µg/mL con mayor toxicidad. Estos valores también se ven modificados según la indicación o gravedad de la infección⁽⁴⁻⁹⁾.

Actualmente, tampoco existe consenso entre las diferentes guías clínicas sobre si la MFC de Cp de voriconazol debería ser un procedimiento de rutina en todo paciente bajo tratamiento⁽⁴⁻⁶⁾ o si debería indicarse en pacientes seleccionados⁽⁷⁻⁹⁾.

Por ello, el objetivo de este estudio es describir las C_{min} de voriconazol determinadas de forma rutinaria en un hospital universitario de adultos de tercer nivel. Como objetivos secundarios, evaluar la asociación de diferentes variables con los valores de C_{min} y relacionarlas con las recomendaciones de MFC actuales según guías clínicas.

Métodos

Diseño y pacientes

Se realizó un estudio descriptivo observacional y retrospectivo, incluyendo aquellos pacientes que en 2017 se les realizase como mínimo una determinación plasmática de voriconazol. La recogida de datos tuvo lugar entre septiembre de 2018 y julio de 2019. Los datos se obtuvieron de forma anonimizada del programa informático del Hospital. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki.

Datos demográficos, clínicos y de laboratorio

Se recogieron datos demográficos (sexo, edad, altura y peso), clínicos (consumo de enol, insuficiencia renal, pancreática o hepática, concentración de albúmina sérica) y perfil del paciente (paciente post-trasplantado, con enfermedad oncológica o hematológica, con enfermedad autoinmune, etc.).

Datos sobre voriconazol

Los datos recogidos fueron: indicación farmacoterapéutica, posología, vía de administración, duración del tratamiento y motivo de suspensión; la/s fecha/s de extracción y valores de C_{min} , determinación ambulatoria u hospitalaria y posología del antifúngico después del resultado de C_{min} . Se consideró dentro de margen terapéutico las C_{min} entre 1-4 μ g/mL.

Adicionalmente, se revisaron aquellas interacciones farmacológicas potenciales que pudieran afectar a las concentraciones resultantes de voriconazol, recogiendo datos de medicación concomitante en el día de la extracción. Fueron fuentes de consulta, la ficha técnica de voriconazol y las bases de datos IBM Micromedex® y Medscape®^(1,10,11)

Determinación de la concentración plasmática de voriconazol

Las C_{min} de voriconazol en plasma fueron analizadas mediante un método de cromatografía líquida de alta eficacia adaptado a un detector ultravioleta visible (UPLC/UV) desarrollado y validado siguiendo la guía de la *European Medicines Agency* (EMA)⁽¹²⁾. Este método tiene un límite inferior de cuantificación de 0,05 μ g/mL de voriconazol y es lineal entre 0,05 μ g/mL y 10 μ g/mL. La precisión del método presenta un coeficiente de variación (CV) <6,7% interserie y un CV < 3,5% intraserie.

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva expresándolos como promedio y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR). Se realizó el test ANOVA para el análisis de variables continuas. Para las variables categóricas se aplicaron las pruebas no paramétricas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para el análisis de 2 y más de 2 variables, respectivamente. Se utilizó SPSS Statistics® versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) para el análisis estadístico y se aceptó como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Pacientes

Se incluyó un total de 51 pacientes. La Tabla 1 muestra en detalle los datos demográficos, epidemiológicos y clínicos de la población de estudio, además de las indicaciones de prescripción de voriconazol y datos de seguimiento del fármaco.

Tabla 1: Datos de los pacientes (demográficos, analíticos y clínicos) y de voriconazol (prescripción y monitorización).

Parámetro	Valor
Datos demográficos y analíticos	
Sexo masculino, n (%)	31 (60,8)
Edad (años), mediana (IQR)	65,2 (54,5-71,3)
Peso (kg), mediana (IQR)	70,0 (62,0-81,0)
IMC, mediana (IQR)	25,6 (22,3-29,6)
Antecedentes patológicos	

Parámetro	Valor
Insuficiencia renal, n (%)	10 (19,6)
Enolismo crónico, n (%)	6 (11,8)
Insuficiencia hepática, n (%)	1 (2,0)
Pancreatitis, n (%)	2 (3,9)
Perfil del paciente	
Enfermedad hematológica, n (%)	19 (37,2)
Post trasplantado, n (%)	13 (25,5)
Post cirugía, n (%)	9 (17,6)
Enfermedad oncológica, n (%)	6 (11,8)
Enfermedad autoinmune, n (%)	3 (5,9)
Sin antecedentes, n (%)	1 (2,0)
Indicación del fármaco	
Aspergilosis invasiva (tratamiento empírico), n (%)	24 (47,1)
Aspergilosis invasiva (tratamiento dirigido), n (%)	17 (33,3)
Candidemia en pacientes no neutropénicos, n (%)	4 (7,8)
Fuera indicación, n (%)	4 (7,8)
Infecciones no invasivas graves por Candida sp. resistente a fluconazol, n (%)	1 (2,0)
Profilaxis de los receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas, n (%)	1 (2,0)
Vía de administración en el momento de monitorización	
Oral, n (%)	151 (91,5)
Intravenosa, n (%)	14 (8,5)
Tipo de forma farmacéutica oral usada según paciente	
Comprimidos, n (%)	40 (78,4)
Suspensión oral, n (%)	11 (21,6)

Parámetro	Valor
Paciente hospitalizado / ambulatorio, n (%)	95 (57,6) / 70 (42,4)
Determinaciones (det.) por paciente de C_{min} de voriconazol	
1, n (%)	21 (41,2)
2, n (%)	10 (19,6)
3, n (%)	3 (5,9)
4, n (%)	8 (15,7)
5-9, n (%)	5 (9,8)
≥10, n (%)	4 (7,8)
Duración del tratamiento (días), mediana (IQR)	
Todos los pacientes (días), mediana (IQR)	62,0 (20,5-141,5)
Pacientes con 1 det. (días), mediana (IQR)	11 (7-23,5)
Pacientes con 2 det. (días), mediana (IQR)	85 (67-141,5)
Pacientes con >2 det. (días), mediana (IQR)	145 (67-179)
mg/kg/día voriconazol, mediana (IQR)	5,8 (5,0-6,6)
Causas finalización tratamiento	
Curación, n (%)	17 (30,9)
Efectos adversos, n (%)	9 (16,4)
<i>Exitus</i> o limitación del esfuerzo terapéutico, n (%)	8 (14,5)
Cultivo negativo en tratamiento empírico, n (%)	7 (12,7)
Cambio por otro antifúngico por fallo terapéutico o baja adherencia, n (%)	5 (9,1)
Otras razones, n (%)	9 (16,4)

Nota: aunque la muestra total es de 51 pacientes, en el periodo del mismo año, cuatro pacientes con aspergilosis invasiva iniciaron y finalizaron tratamiento con voriconazol en dos ocasiones distintas.

Concentraciones plasmáticas de voriconazol

Se analizaron 165 C_{\min} de voriconazol. La mediana de C_{\min} (IQR) fue de 2,4 $\mu\text{g/mL}$ (1,4-3,6). El 63,6% ($n=105$) de C_{\min} estaban dentro del margen terapéutico mientras que el 15,8% ($n=26$) mostraron valores $<1\mu\text{g/mL}$ y el 20,6% restante ($n=34$) $>4\mu\text{g/mL}$.

El 94,1% ($n=48$) de los pacientes iniciaron tratamiento con voriconazol según las recomendaciones posológicas por ficha técnica⁽¹⁾. El 41,2% ($n=21$) de las C_{\min} iniciales estaban fuera del margen terapéutico. Del 58,8% ($n=30$) de los casos restantes en que la primera C_{\min} estuvo dentro del intervalo terapéutico, el 30% ($n=9$) mostró como mínimo una C_{\min} posterior fuera del intervalo óptimo.

De las C_{\min} consideradas fuera de margen terapéutico, la dosis se ajustó en diez de los 26 casos con C_{\min} infraterapéutica y en cinco de los 34 casos con C_{\min} supratrapéutica. Tras el ajuste, se consiguió que el 66,7% de las C_{\min} estuvieran dentro del intervalo recomendado. De nuestra cohorte de pacientes, a 30 de los 51 (58,8%) pacientes se les realizó más de una determinación de concentraciones plasmáticas. En el 40% de estos casos (12 pacientes), fue debido a un cambio en la posología de voriconazol derivado de un valor de C_{\min} fuera del intervalo terapéutico óptimo. En el 60% de los casos (18 pacientes) restantes, se realizó más de una determinación debido a que la duración del tratamiento en estos pacientes fue mayor, como se puede observar en los resultados expuestos en la tabla 1.

Se detectó una potencial interacción farmacológica, con rifampicina, sin un impacto en la posterior C_{\min} de voriconazol, ya que la interacción farmacológica fue detectada rápidamente y se suspendió el tratamiento con rifampicina. Por otro lado, en el 43,0% de las ocasiones, los pacientes recibían medicación concomitante con corticoides.

El 47,1% de la cohorte estudiada ($n=24$) era mayor de 65 años y, por otra parte, en un 13,3% ($n=22$) de las monitorizaciones, correspondientes a 11 pacientes (21,6%), la concentración de albúmina en el momento de la determinación fue inferior a 27 g/L. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre C_{\min} de voriconazol mayores y edades >65 años o valores de albúmina sérica <27 g/L ($p=0,006$ y $p<0,001$, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las C_{\min} de voriconazol entre sexos ($p=0,383$), peso ($p=0,552$), antecedentes de enolismo ($p=0,053$), vía de administración ($p=0,535$), ni tratamiento concomitante con corticosteroides ($p=0,263$). No obstante, en este último caso, se apreció que en el subgrupo de población con $C_{\min} <1\mu\text{g/mL}$ había una tendencia a presentar C_{\min} de voriconazol inferiores ($p=0,052$).

Discusión

Los resultados de este estudio confirman la existencia de una alta variabilidad interindividual en las C_{\min} de voriconazol determinadas en práctica clínica pertenecientes a una población heterogénea.

Es relevante destacar que, a pesar de seguir las recomendaciones de dosificación por ficha técnica, un porcentaje nada despreciable de C_{\min} (36,4%) resultó estar fuera del intervalo terapéutico recomendado. A pesar de que se han identificado diferentes variables que influyen la farmacocinética de voriconazol^(2,3), no existen unas recomendaciones posológicas basadas en dichas variables, a excepción de las propuestas según polimorfismo genético de CYP2C19⁽¹³⁾. Por ese motivo, se sigue abogando por la MFC de C_{\min} del fármaco para la optimización de dosis.

Sin embargo, existen discrepancias entre guías sobre cuándo implementar la MFC (expuestas en la tabla 2). De las guías que aconsejan realizar la MFC sólo en casos determinados⁽⁷⁻⁹⁾, coinciden en el siguiente: (i) coadministración con fármacos con potencial de interaccionar, (ii) sospecha de toxicidad o ineficacia, (iii) disfunción hepática e (iv) infección grave o diseminada⁽⁷⁻⁹⁾. En el caso de haber aplicado en nuestro centro la MFC sólo a los pacientes que cumplieran algunas de las citadas recomendaciones y no a la totalidad, sólo se hubiesen detectado un 30,3% de todas las C_{\min} fuera de rango preestablecido.

No obstante, de haber aplicado además los criterios mencionados en la guía europea (ESCMID-EC-MM-ERS)⁽⁹⁾, se hubiesen detectado casi la totalidad de C_{\min} fuera de rango (91,1%). Es destacable que,

de seguir estas recomendaciones, un 11,7% (n=6) de nuestros pacientes no cumplirían criterios para realizar MFC.

Tabla 2: Recomendaciones de monitorización farmacocinética (MFC) de la concentración plasmática de voriconazol según guías

Sociedad científica (año de publicación) (referencia)	Recomendación sobre cuándo realizar MFC
British society for medical mycology (2014) ⁽⁴⁾	Todo paciente en tratamiento con voriconazol
Infectious diseases society of America (2016) ⁽⁵⁾	Todo paciente en tratamiento con voriconazol
Grupo de Estudio de Micología Médica (GEMICOMED) de la Sociedad Española de Enfermedad Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (2019) ⁽⁶⁾	Todo paciente en tratamiento con voriconazol
Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring (2013) ⁽⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de ineficacia o toxicidad - Infección grave o invasiva - Concomitancia con fármacos metabolizados por CYP450 - Profilaxis en trasplante hematopoyético de medula ósea - Paciente pediátrico
Division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society (2018) ⁽⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de ineficacia o toxicidad - Infección grave o invasiva - Concomitancia con fármacos metabolizados por CYP450 - Pacientes con CYP450 2C19 o con disfunción hepática.
The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) and the European Respiratory Society (ERS) (2018) ⁽⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de ineficacia, toxicidad o mala adherencia - Infección grave o invasiva - Concomitancia con fármacos metabolizados por CYP450 - Paciente pediátrico o mayor de 65 años - Paciente crítico, obeso o con reciente trasplante hematopoyético. - Cambio en la función gastrointestinal o hepática del paciente. - Cambio en la posología o en la vía de administración.

Otro hallazgo importante es que el 75,0% de las determinaciones que se encontraban fuera del intervalo terapéutico no resultaron en un cambio posológico del fármaco. Es probable que, por un lado, la falta de consenso en el margen terapéutico recomendado para las C_{min} de voriconazol⁽⁴⁻⁹⁾, y, por otro lado, su farmacocinética no lineal, dificultan el ajuste posológico y la toma de decisiones en práctica clínica⁽⁴⁻⁹⁾.

La vía de administración de voriconazol mayoritaria en el momento de la monitorización fue la vía oral. Esta variable parece influir en las C_{min} de voriconazol, observándose valores superiores cuando se emplea la vía endovenosa⁽²⁾⁽¹⁴⁾. Nuestros datos concuerdan con la literatura, aunque las diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. Entre las presentaciones orales, se usaron de forma preferente los comprimidos frente a la suspensión oral. No obstante, no se espera una diferencia en las C_{min} , ya que ambas presentaciones son bioequivalentes con una biodisponibilidad del 96%⁽¹⁰⁾.

La ficha técnica de voriconazol hace referencia a fármacos en los que su administración concomitante está contraindicada⁽¹⁾. Además, en base a la experiencia clínica, se han observado otros fármacos cuyo impacto en las C_{min} de voriconazol podría ser significativo. Por ejemplo, varios trabajos retrospectivos^(14,15) han asociado el uso concomitante con corticoides con C_{min} de voriconazol inferiores. Una hipótesis es que los glucocorticoides inducen el CYP2C19 y posiblemente, también de CYP3A4, provocando un incremento del metabolismo de voriconazol⁽¹⁴⁾. En nuestra cohorte de pacientes, se apreciaron C_{min} inferiores en el subgrupo de pacientes con $C_{min} < 1 \mu\text{g/mL}$ si recibían tratamiento concomitante con corticosteroides. Sin embargo, esta diferencia no se pudo detectar en los otros subgrupos de pacientes, probablemente por una limitación del tamaño muestral.

Finalmente, en nuestra población de estudio encontramos una tendencia a presentar C_{min} de voriconazol significativamente superiores en pacientes >65 años o con albúmina sérica <27g/L. En el pacien-

te geriátrico, la expresión de las enzimas de biotransformación y el porcentaje de agua disminuye, mientras que el de grasa aumenta. Esto conlleva a una distribución aparente mayor y un metabolismo menos eficaz, por lo que las C_{\min} aumentan³. Respecto a la hipoalbuminemia, considerando la alta unión a proteínas plasmáticas de voriconazol, una explicación plausible es que el aumento de fármaco libre en plasma derivado de la disminución de albúmina sérica no sería eliminado ni distribuido instantáneamente, debido a la saturación del metabolismo y a que sólo un 2% del fármaco se excreta por orina sin metabolizar^(2,3).

Este estudio cuenta con las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, a parte del pequeño tamaño muestral, que probablemente haya impedido la identificación de otras variables con impacto sobre las C_{\min} . Para el análisis de concentraciones no se han tenido en cuenta factores importantes como el polimorfismo genético del paciente o posibles interacciones farmacológicas. Como puntos fuertes, ofrece una visión real del uso de este fármaco en un hospital de tercer nivel y se analizan pacientes con diferentes perfiles clínicos. Creemos que, gracias a la gran variedad de perfiles de pacientes encontrados en el año de estudio, no habría grandes diferencias con resultados obtenidos con cohortes más actuales.

A la vista de los resultados obtenidos, sería interesante establecer en nuestro hospital un protocolo consensuado entre todas las especialidades clínicas implicadas sobre monitorización de voriconazol. En éste, se podrían utilizar las recomendaciones de la guía ESCMID-ECMM-ERS sobre cuándo monitorizar, así como también el intervalo terapéutico óptimo a conseguir y los ajustes de dosis a realizar en caso de obtener valores plasmáticos fuera del intervalo óptimo.

En conclusión, nuestro estudio confirma la alta variabilidad interindividual en las C_{\min} de voriconazol en una población heterogénea, con un 36,4% de los casos con C_p fuera del intervalo óptimo. También identificamos la edad y la concentración de albúmina como factores que influyen las C_{\min} de voriconazol y observamos que las condiciones descritas en las guías ESCMID-ECMM-ERS permiten detectar casi la totalidad de C_{\min} de voriconazol fuera de rango terapéutico, evitando realizar MFC a todos los pacientes en tratamiento.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vfend 200mg comprimidos recubiertos con película [internet] Madrid. Centro de Información de Medicamentos (CIMA) [consultado 10/01/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02212015/FT_02212015.html
2. Wei X, Zhao M, Fu P, Xiao X. Risk factors associated with insufficient and potentially toxic voriconazole plasma concentrations: an observational study. *J Chemother.* 2019;31(7-8):401-7. doi: 10.1080/1120009X.2019.1646974
3. Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):463-70. doi: 10.1093/jac/dkt369
4. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the british society for medical mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162-76. doi: 10.1093/jac/dkt508
5. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-60. doi: 10.1093/cid/ciw326
6. Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(8):535-541. doi: 10.1016/j.eimc.2018.03.018.

7. Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, Kimura M, Seki M, Takakura S, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: A consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):381–92. doi: 10.1007/s10156-013-0607-8
8. Chen K, Zhang X, Ke X, Du G, Yang K, Zhai S. Individualized medication of voriconazole: A practice guideline of the Division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society. *Ther Drug Monit*. 2018;40(6):663–74. doi: 10.1097/FTD.0000000000000561
9. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1–38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
10. IBM Micromedex®. Drug Interaction Checking [Base de datos en Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; 2010 [14/05/2020; 10/01/2021]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>
11. Medscape®. Drug interactions checker [Base de datos en Internet]. New York (NY): Medscape, LLC; 2015 [30/06/2020; 10/01/2021]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
12. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2** (2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
13. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45–51. doi: 10.1002/cpt.583. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):349
14. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4793–9. DOI: 10.1128/AAC.00626-12
15. Blanco-Dorado S, Maroñas O, Rodríguez-Jato MT, López-Vizcaíno A, et al. Impact of CYP2C19 Genotype and Drug Interactions on Voriconazole Plasma Concentrations: A Spain Pharmacogenetic-Pharmacokinetic Prospective Multicenter Study. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):17–25. DOI: 10.1002/phar.2351