

**UNIVERSIDAD DE NAVARRA**



**TESIS DOCTORAL**

Facultad de Farmacia  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

**Análisis  
farmacocinético-farmacodinámico de  
Voriconazol en pacientes adultos  
con infección fúngica**

Trabajo presentado por Marta Marín Marín para obtener el  
grado de Doctor en Farmacia

**Fdo. Marta Marín Marín**  
Pamplona, 2016



Doña AZUCENA ALDAZ PASTOR, Profesora contratada Doctor del Servicio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Farmacia de la Universidad de Navarra,

CERTIFICA: que el presente trabajo “**Análisis farmacocinético-farmacodinámico de Voriconazol en pacientes adultos con infección fúngica**” presentado por Doña Marta Marín Marín como Tesis Doctoral, para optar al grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado bajo su dirección en la Clínica Universidad de Navarra. Estima que puede ser presentado al tribunal que lo ha de juzgar.

Y para que así conste, firma la presente

Fdo. Dra. Azucena Aldaz Pastor

Pamplona, 10 de Febrero de 2016



A mi familia y amigos por su paciencia y comprensión  
A la memoria de mi abuela



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a la Dra. Azucena Aldaz Pastor, directora de esta tesis doctoral, por la dedicación, y el apoyo que me ha brindado en este trabajo.

Quisiera también agradecer a todo el Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra su apoyo y colaboración, en especial, a la Dra. Ana Ortega Eslava. Gracias por la confianza depositada en mí durante estos años y por haber conducido mi crecimiento profesional.

A todos los miembros implicados en este trabajo, por su labor, esfuerzo y dedicación.

A toda mi familia, por haber estado pendiente de mí durante todo este tiempo y haber sido una pieza clave en la ejecución de este proyecto. Gracias por vuestra confianza ciega en mí, así como por creer que siempre puedo lograr aquello que me proponga.

A todos mis amigos, en especial a los cercanos, por vuestro interés, confianza y por creer siempre en mí. Por estar a mi lado, en los momentos duros. Y por supuesto, a mis amigas y compañeras de profesión, por los momentos compartidos.





# ÍNDICE

	Página
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. La infección fúngica.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Tratamiento antifúngico.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Voriconazol.....</b>	<b>15</b>
1.3.1 Mecanismo de acción.....	16
1.3.2 Sensibilidad antifúngica y desarrollo de resistencias.....	16
1.3.3 Farmacocinética y Farmacogenética.....	22
1.3.4 Interacciones farmacológicas.....	35
1.3.5 Farmacodinamia.....	43
1.3.5.1 Efectos adversos .....	43
1.3.5.2 Eficacia clínica .....	47
1.3.6 Relación farmacocinética-farmacodinámica.....	52
1.3.7 Causas de la variabilidad inter/intraindividual.....	54
1.3.8 Monitorización farmacocinética .....	55
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>59</b>
<b>3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>65</b>
<b>3.1 Pacientes.....</b>	<b>65</b>
3.1.1 Diseño del estudio.....	65
3.1.2 Periodo del estudio.....	65
3.1.3 Pacientes .....	65
<b>3.2 Variables del estudio.....</b>	<b>66</b>
3.2.1 Sistema de información CUN .....	72

3.2.2 Muestras de sangre y tiempos de muestreo .....	72
3.2.3 Técnica y método analítico.....	73
3.2.3.1 <i>Especificidad</i> .....	74
3.2.3.2 <i>Sensibilidad</i> .....	74
3.2.3.3 <i>Precisión</i> .....	74
3.2.3.4 <i>Exactitud</i> .....	74
3.2.3.5 <i>Ecuación de error de la técnica analítica</i> .....	75
<b>3.3 Fase Ia: Modelo farmacocinético poblacional .....</b>	<b>76</b>
3.3.1 Análisis farmacocinético .....	76
3.3.2 Criterios de selección del modelo.....	81
3.3.3 Validación interna del modelo.....	81
3.3.4 Validación externa del modelo .....	84
<b>3.4 Fase Ib: Análisis de la influencia de distintas variables sobre los parámetros farmacocinéticos de voriconazol y sus concentraciones séricas .....</b>	<b>84</b>
3.4.1 Aclaramiento oral aparente de voriconazol (Cl/F) .....	84
3.4.2 Análisis de la influencia de variables sobre parámetros farmacocinéticos ( $k_a$ , $K_m$ , $V_{max}$ y $V_c$ ) de voriconazol estimados ....	89
3.4.3 Concentración sérica basal de voriconazol ( $C_{min}$ ).....	92
<b>3.5 Fase II: Análisis de las relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK-PD).....</b>	<b>95</b>
3.5.1 Análisis de la relación entre los parámetros farmacocinéticos de voriconazol y la incidencia de eficacia terapéutica.....	98
3.5.2 Relación entre los parámetros farmacocinéticos de voriconazol y la incidencia de toxicidad .....	98
<b>3.6 Análisis estadístico.....</b>	<b>99</b>

<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>105</b>
<b>4.1 Pacientes.....</b>	<b>105</b>
<b>4.2 Variables .....</b>	<b>108</b>
4.2.1 Estimación del error de la técnica analítica para la cuantificación de voriconazol en suero .....	120
<b>4.3 Fase Ia: Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional .....</b>	<b>122</b>
4.3.1 Análisis farmacocinético.....	122
4.3.2 Selección del modelo poblacional.....	122
4.3.3 Validación interna.....	130
4.3.4 Validación externa .....	134
4.3.4.1 <i>Comparativa de las poblaciones de estimación y         validación.....</i>	<i>134</i>
4.3.4.2 <i>Descriptiva de la población de validación .....</i>	<i>135</i>
4.3.4.3 <i>Validación externa.....</i>	<i>145</i>
<b>4.4 Fase Ib: Análisis de la relación entre diferentes variables y los parámetros farmacocinéticos de voriconazol .....</b>	<b>146</b>
4.4.1 Aclaramiento oral aparente de voriconazol (Cl/F).....	146
4.4.1.1 <i>Asociación entre el peso y/o IMC y el aclaramiento         oral aparente de voriconazol .....</i>	<i>149</i>
4.4.2 Parámetros farmacocinéticos de voriconazol.....	152
4.4.2.1 <i>Análisis de la constante de velocidad de absorción         (<math>k_a</math>) .....</i>	<i>153</i>
4.4.2.1.1 <i>Subpoblaciones en función de <math>k_a</math>.....</i>	<i>157</i>
4.4.2.2 <i>Análisis de la constante de Michaelis-Menten (<math>K_m</math>)         .....</i>	<i>161</i>

4.4.2.3 <i>Análisis de la velocidad máxima de biotransformación (<math>V_{max}</math>)</i> .....	163
4.4.2.4 <i>Análisis del volumen de distribución del compartimento central (<math>V_c</math>)</i> .....	167
4.4.3 Concentración sérica basal de voriconazol ( $C_{min}$ ).....	171
<b>4.5. Fase II: Análisis PK-PD de voriconazol</b> .....	<b>179</b>
4.5.1 Evaluación de eficacia terapéutica de voriconazol .....	179
4.5.1.1 <i>Regresión logística de la respuesta al tratamiento</i> ....	
.....	187
4.5.2 Evaluación de la toxicidad asociada a voriconazol .....	191
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>201</b>
<b>5.1 Población</b> .....	<b>201</b>
<b>5.2 Variables del estudio</b> .....	<b>207</b>
5.2.1 Descriptiva de la población de estimación. ....	207
5.2.2 Técnica analítica y su error.....	216
<b>5.3 Modelo farmacocinético poblacional</b> .....	<b>217</b>
5.3.1 Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de voriconazol.....	217
5.3.2 Validación del modelo farmacocinético poblacional de voriconazol .....	222
5.3.2.1 <i>Validación interna</i> .....	223
5.3.2.1.1 Validación interna básica del modelo farmacocinético.....	223
5.3.2.1.2 Validación interna avanzada del modelo farmacocinético.....	224
5.3.2.2 <i>Validación externa</i> .....	224

<b>5.4 Determinantes de los parámetros farmacocinéticos .....</b>	<b>226</b>
5.4.1 Aclaramiento oral aparente de voriconazol (Cl/F).....	226
5.4.2 Parámetros farmacocinéticos de voriconazol.....	233
5.4.2.1 <i>Constante de velocidad de absorción (<math>k_a</math>)</i> .....	233
5.4.2.1.1 Subpoblaciones en función de $k_a$ .....	239
5.4.2.2 <i>Constante de Michaelis-Menten (<math>K_m</math>)</i> .....	245
5.4.2.3 <i>Velocidad máxima de biotransformación (<math>V_{max}</math>)</i> ..	245
5.4.2.4 <i>Volumen aparente de distribución del</i> <i>compartimento central (<math>V_c</math>)</i> .....	248
5.4.3 Concentración sérica basal de voriconazol .....	250
5.4.4 Influencia de categoría de obesidad, en función de IMC, en Cl/F y $C_{min}$ de voriconazol .....	255
<b>5.5 Eficacia terapéutica de voriconazol.....</b>	<b>261</b>
<b>5.6 Toxicidad asociada a voriconazol .....</b>	<b>268</b>
<b>5.7 Implicación PK-PD de los polimorfismos genéticos en la terapia con voriconazol.....</b>	<b>275</b>
<b>5.8 Importancia global de la monitorización farmacocinética de voriconazol.....</b>	<b>281</b>
<b>5.9 Limitaciones del estudio .....</b>	<b>284</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>287</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>293</b>



## **ABREVIATURAS**

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**AIC:** criterio de Akaike

**AUC:** área bajo la curva

**BD:** bilirrubina directa sérica en mg/dL

**BIC:** criterio de información bayesiana de Schwartz

**BP:** bajo peso

**BT:** bilirrubina total sérica en mg/dL

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standard Institute

**C<sub>max</sub>:** concentración máxima sérica alcanzada en µg/mL

**C<sub>min</sub>:** concentración sérica basal en µg/mL

**CMI:** concentración mínima inhibitoria en µg/mL

**CICr:** aclaramiento renal de creatinina en mL/min

**Cl/F:** aclaramiento oral aparente en L/h

**Cr:** creatinina sérica en mg/dL

**CUN:** Clínica Universidad de Navarra

**CV:** coeficiente de variación en porcentaje

**CYP2C9:** isoforma 2C9 del citocromo P 450

**CYP2C19:** isoforma 2C19 del citocromo P 450

**CYP2D6:** isoforma 2D6 del citocromo P 450

**CYP3A4:** isoforma 3A4 del citocromo P 450

**CYP3A5:** isoforma 3A5 del citocromo P 450

**CYP51A:** isoforma 51A del citocromo P 450

**DE:** desviación estándar

**DMII:** diabetes mellitus tipo II

**EAP:** error cuadrático medio de predicción o sesgo

**ECG:** electrocardiograma

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**EMP:** error absoluto medio de predicción o imprecisión

**EPIC II:** International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units

**EPINE:** Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España

**ERG:** electrorretinograma



**EUCAST:** Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos

**F:** biodisponibilidad

**FA:** fosfatasa alcalina en UI/L

**FDA:** Agencia Americana de Medicamentos y Alimentos

**FIA:** fármacos que pueden interferir en la absorción de voriconazol

**FID:** fármacos inductores del metabolismo de voriconazol

**FIH:** fármacos inhibidores del metabolismo de voriconazol

**GGTP:** gammaglutamiltraspeptidasa en UI/L

**GOT:** transaminasa glutámico oxalacética en UI/L

**GPT:** transaminasa glutámico-pirúvica UI/L

**Hb:** hemoglobina en g/dL

**HDFVVC:** hemodiafiltración venovenosa continua

**HPLC:** cromatografía líquida de alta resolución

**HTA:** hipertensión arterial

**IDSA:** Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

**IC95%:** intervalo de confianza del 95%

**IFI:** infección fúngica invasiva

**IMC:** índice de masa corporal

**IRC:** insuficiencia renal crónica

**IT2B:** Iterative Two stage Bayesian

**IV:** administración por vía intravenosa

**$k_a$ :** constante de velocidad de absorción

**$K_m$ :** constante de Michaelis-Menten

**$k_{12}$ :** constante de distribución del compartimento central al compartimento periférico

**$k_{21}$ :** constante de distribución del compartimento periférico al compartimento central

**LAPKB:** Laboratorio de Farmacocinética Aplicada y Bioinformática

**LDH:** lactato deshidrogenasa en UI/L

**n:** número de pacientes

**NPAG:** Nonparametric Adaptive Grid

**NPEM:** Nonparametric Expectation Maximization

**O:** obesidad

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**P25:** percentil 25

**P75:** percentil 75

**PCR:** proteína C reactiva en mg/dL

**P-gp:** glicoproteína P

**PK-PD:** farmacocinética/farmacodinamia

**PN:** peso normal

**r:** coeficiente de correlación de Pearson

**rc:** coeficiente de correlación de Spearman

**R:** coeficiente de correlación

**R<sup>2</sup>:** coeficiente de determinación

**R<sup>2</sup><sub>ap</sub>:** coeficiente de determinación ajustado

**RSD:** desviación estándar relativa

**SIDA:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida

**SP:** sobrepeso

**TC-AR:** tomografía computarizada de alta resolución

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**UV:** ultravioleta

**V<sub>c</sub>:** volumen aparente de distribución del compartimento central

**VCZ:** voriconazol

**V<sub>max</sub>:** velocidad máxima de biotransformación

## **INTRODUCCIÓN**

---



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. La infección fúngica

La infección fúngica no es una patología de nueva aparición. Ya en 1677 Hooke construye unas lentes y estudia las manchas amarillas de las hojas de una rosa, donde observa que están constituidas por organismos filamentosos, los cuales describe con minuciosidad e ilustra con dibujos. En 1729, Micheli estudia en profundidad el género *Aspergillus*. Sin embargo, es en la primera mitad del siglo XIX cuando la patología fúngica comienza a adquirir especial interés en el ámbito científico y clínico.

En la actualidad, a pesar de la mejora en los métodos diagnósticos y de la introducción de nuevos antifúngicos, la incidencia de micosis invasivas en pacientes inmunocomprometidos ha aumentado dramáticamente. Asimismo, la estratificación de los pacientes según el nivel de riesgo de presentar una infección fúngica invasiva (IFI) y el uso de diversas estrategias terapéuticas (tratamientos profilácticos, empíricos, anticipados o dirigidos) se han acompañado de cambios significativos en la epidemiología de las infecciones fúngicas y de un mejor pronóstico y supervivencia.

Tradicionalmente, los agentes etiológicos más frecuentes eran las levaduras, particularmente *Candida albicans*. Pero en los últimos años, coincidiendo con una mayor utilización de antifúngicos empíricos, y en especial fluconazol, se ha observado un descenso de las infecciones en esta especie de *Candida* a favor de un incremento de las infecciones por hongos filamentosos (*Aspergillus* spp.), de otras

especies de *Candida* resistentes a los azoles y seguidas a mayor distancia por las debidas a otros patógenos considerados emergentes como *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o a hongos zigomicetos.

Las IFIs causadas por *Aspergillus* spp. representan actualmente un 30% de las infecciones fúngicas en pacientes con cáncer y/o inmunodeprimidos (pacientes sometidos a transplante de progenitores hematopoyéticos y pacientes sometidos a transplante de órgano sólido). Ello sigue ocasionando unas elevadas tasas de mortalidad (40-90%) entre los afectados. Existen varios factores de riesgo entre los cuales destacan la importante inmunosupresión que presentan estos pacientes, que facilita la rápida diseminación de la infección, y el posible fallo inicial en la terapia antifúngica. Esto se traduce en un alto porcentaje de fracaso terapéutico en este tipo de pacientes (Maertens J *et al.*, 2006). No obstante se han producido distintos hechos que, en conjunto, han contribuido a la mejora del pronóstico y de la supervivencia de los pacientes con IFI por hongos filamentosos, como:

- las mejoras en los procedimientos diagnósticos microbiológicos
- la determinación del antígeno galactomanano de *Aspergillus* o del beta-D-glucano
- las modernas técnicas moleculares basadas en la detección de ácidos nucleicos



- la puesta en marcha de nuevas técnicas de imagen como la tomografía computarizada de alta resolución (TC-AR) y la angio-TC
- la disponibilidad de nuevos agentes antifúngicos más potentes, eficaces y mejor tolerados

En cuanto a la infección por *Cryptococcus neoformans* se ha observado una reducción en su incidencia, en pacientes diagnosticados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), gracias al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales.

La evolución de la patogenia de la infección fúngica, ha originado tasas aún más elevadas tanto de morbilidad como de mortalidad y ha producido una importante carga de trabajo asistencial por su gravedad (Peman J *et al.*, 2012). En los últimos años, y en nuestro entorno, los hongos suponen la tercera causa de infección en las unidades de cuidados intensivos (UCI), alcanzando el 12% del total de infecciones. En el estudio internacional de prevalencia y resultados de la infección en UCIs (EPIC II, Internacional Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units), las especies de *Candida* fueron las responsables del 17% de los cultivos positivos (20% en el oeste de Europa), porcentaje muy similar al de las infecciones debidas a bacterias como *Pseudomona aeruginosa* (Vicent JL *et al.*, 2009). En un reciente análisis con más de 14.000 pacientes ingresados, en más de 1.200 UCIs, se observó una prevalencia de candidemias del 6,9 por cada 1.000 pacientes. El conocimiento de la incidencia real está limitado por la dificultad de un

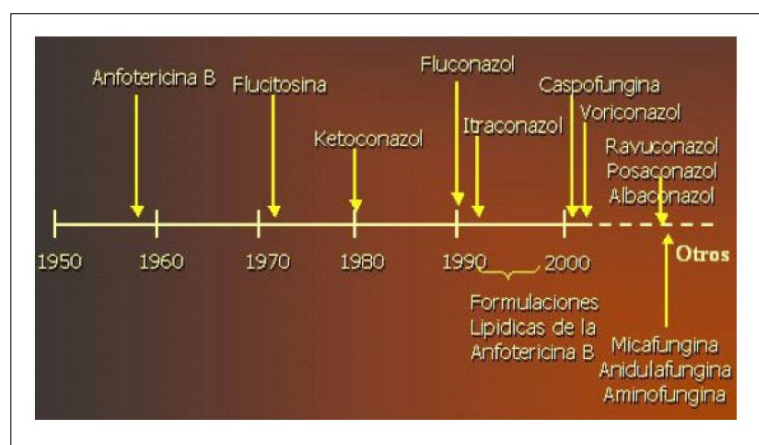
diagnóstico de certeza, y por la variabilidad en las definiciones. Por ello, su detección por medios habituales (hemocultivos) es menor al 60% y raramente es posible una confirmación histológica, lo que puede facilitar que se tienda a infradiagnosticar las infecciones fúngicas. Por otro lado, en la mayoría de las ocasiones se establece un diagnóstico de infección fúngica probable o posible, basado en datos clínicos muy inespecíficos.

Los últimos resultados publicados del Estudio de Prevalencia de la Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), hacen referencia a los datos obtenidos en el año 2014 y muestran las prevalencias más bajas de la historia en cuanto a pacientes con infección nosocomial adquirida durante la hospitalización (5,6%). Sin embargo, la prevalencia total de pacientes asistidos con infección (7,61%) no ha disminuido en la misma escala, debido al aumento de las infecciones presentes en el momento del ingreso. A nivel de la localización de la infección, ha habido un notable cambio, pues las infecciones quirúrgicas se han situado en primera posición, seguido de las respiratorias, urinarias, bacteriemias y otras. En cuanto al uso de antimicrobianos, España se ha situado entre los más altos de la Unión Europea con una elevada prescripción de carbapenémicos (44,4%) tanto en infecciones nosocomiales como comunitarias. En cuanto a la incidencia de los microorganismos aislados responsables de la infección nosocomial, la producida por *Candida albicans* ocupa el séptimo lugar, suponiendo un 5,65% de los microorganismos aislados, siendo la primera de las especies fúngicas (Sociedad española de medicina preventiva, salud pública e higiene, 2014).

Por tanto, el manejo exitoso de las IFIs constituye un reto difícil ya que a pesar de los recientes avances en el desarrollo de nuevos antifúngicos, la morbi-mortalidad por IFIs sigue siendo inaceptablemente alta y, a medida que aumenta la población de riesgo, se incrementa la incidencia de la misma.

### 1.2 Tratamiento antifúngico

Desde los años 50, la evolución temporal del descubrimiento de nuevos antifúngicos se ha incrementado, especialmente en los últimos años tal y como puede apreciarse en la figura 1.1.



**Figura 1.1** Evolución temporal de la terapia antifúngica (Thomson L, 2005)

La **griseofulvina** fue la primera sustancia química en la que se observó actividad antifúngica, siendo usada por primera vez en humanos en 1950. Se trata de un metabolito activo del hongo *Penicillium griseofulvum*. Ha demostrado eficacia especialmente en el

tratamiento de la tiña del cuero cabelludo. Su mecanismo de acción, unión a los microtúbulos, no es común con otros antifúngicos.

A finales de los años 50, apareció la **anfotericina B**, que a día de hoy sigue siendo el *gold standard* de las terapias antimicóticas. Pertenece a la familia de los polienos y es producido por *Streptomyces nodosus*. Actúa por unión a esteroides de las membranas celulares. Otro antifúngico de esta familia es la **nistatina**. La anfotericina B, presenta un amplio espectro antifúngico (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus*) que la convierte en un fármaco de elección en el tratamiento empírico ante una posible infección fúngica. El inconveniente fundamental del empleo de la anfotericina B lo constituye su nefrotoxicidad. Este es el motivo por el que se ha trabajado en el desarrollo de nuevas formulaciones de anfotericina B tales como las formas lipídicas y las liposomales. En la actualidad, pacientes con micosis graves son tratados de inicio comúnmente mediante estas formulaciones, con el fin de reducir la toxicidad renal a niveles muy bajos, sin perder eficacia.

Además se han descubierto nuevas sustancias con propiedades antifúngicas, algunas destinadas al tratamiento tópico (por ejemplo, clotrimazol, miconazol o econazol) y otras moléculas al tratamiento sistémico. En la década de 1970 aparece la **flucitosina**; en la de 1980, el **ketoconazol**; en la de 1990, el **fluconazol** y el **itraconazol**.

**Ketoconazol** es uno de los fármacos de elección en infecciones candidiásicas con duración del tratamiento variable en función de la localización de la infección y la evolución clínica. Puede ser administrado por vía tópica, lo cual resulta útil en casos de pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y algunas tiñas. En cuanto a las características farmacocinéticas destaca una absorción a nivel del tubo digestivo incompleta, aunque aceptable. Presenta propiedades de sustancia básica débil, por lo que requiere de un medio ácido para disolverse y llegar a absorberse. Una vez absorbido alcanza niveles plasmáticos máximos entre una y dos horas después de la toma del fármaco junto con comida. Se une en alto grado a proteínas plasmáticas (99%), mayoritariamente a albúmina, lo que dificulta el paso al líquido cefalorraquídeo. Es metabolizado extensamente a nivel hepático por isoformas del citocromo P450, generando metabolitos inactivos. Esto tiene gran implicación en pacientes con insuficiencia hepática, los cuales requerirán un ajuste de dosis. Además de ser sustrato, tiene la capacidad de inhibir el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan a nivel de alguna de estas enzimas, especialmente por CYP3A4, pudiendo generar incrementos en las concentraciones séricas de esos fármacos. Es sustrato inhibidor de la glicoproteína P (P-gp). Apenas se elimina por vía biliar ni urinaria, por lo que no es necesario ajustar dosis en casos de insuficiencia renal.

**Itraconazol** por su parte comparte espectro de acción con ketoconazol, aunque es más activo que éste frente a *Aspergillus* spp. Puede ser administrado vía oral e intravenosa. Debido a su escasa solubilidad en medios acuosos, para su administración parenteral debe

ser vehiculizado en un complejo de ciclodextrinas (moléculas lipófilas en su interior y polares en el exterior). El itraconazol necesita de un medio ácido para su absorción, de manera que es susceptible de interacciones por parte de medicaciones que modifican el pH gastrointestinal. Tras la administración oral de las cápsulas, la biodisponibilidad del itraconazol es de 40-50% si se administra con el estómago vacío, aumentando hasta el 90-100% cuando se ingiere con alimentos o con un refresco de cola. Los refrescos en general aportan ácidos (ácido cítrico, ácido fosfórico, agua carbonatada) en su composición que favorecen la disminución del pH del estómago y, en concreto, los refrescos de cola aportan cafeína, la cual se ha visto que estimula la producción de ácido clorhídrico en las células del estómago. Por el contrario, cuando el itraconazol se administra en solución oral en ayunas, la biodisponibilidad es del 72% reduciéndose a un 55% cuando se ingiere con alimentos. Esto es debido a la escasa solubilidad de itraconazol en medios acuosos, por lo que, al igual que para la vía intravenosa, requiere del uso de ciclodextrinas para ser vehiculizado en una solución oral. Éstas a su vez requieren un medio ácido para descomponerse y liberar el fármaco en el estómago. La administración de alimentos genera un incremento en el pH gástrico que facilita esa liberación del fármaco. Por ese motivo, las dosis de itraconazol en cápsulas o en solución oral no son intercambiables: la solución oral debe administrarse en ayunas mientras que las cápsulas se recomienda que sean administradas con alimentos (AEMPS, 2003). El itraconazol es metabolizado ampliamente a nivel hepático presentando una cinética saturable. La principal vía metabólica es a través del citocromo P450, en concreto a través de la isoenzima

CYP3A4, mostrando a ese nivel importantes interacciones farmacológicas por inhibición enzimática. Es también sustrato e inhibidor de la glicoproteína P (Zhou SF *et al.*, 2007). Presenta una semivida de eliminación de 21 h tras una única dosis, pudiendo incrementarse hasta 64 h tras 15 días de tratamiento continuado. Un 3-18% se elimina de forma inalterada en heces, siendo mínima su eliminación a nivel renal. En cuanto a los efectos adversos que se han registrado con más frecuencia se resumen en náuseas, vómitos y diarreas. Otros de los efectos adversos que se pueden señalar, aunque con una menor incidencia, son las reacciones cutáneas en forma de rash, incluso Síndrome de Stevens-Johnson, principalmente en pacientes inmunocomprometidos.

**Fluconazol** puede ser administrado tanto por vía oral como por vía intravenosa, ha demostrado ser activo en una amplia variedad de modelos animales de infección fúngica. Dicha actividad ha quedado demostrada en micosis oportunistas, tales como infecciones por *Candida* spp., entre las que se incluyen candidiasis sistémicas; infecciones por *Cryptococcus neoformans*, entre las que se incluyen infecciones intracraneales; infecciones por *Microsporium* spp., e infecciones por *Trichophyton* spp. También ha demostrado ser activo en modelos animales de micosis endémicas, entre las que se incluyen infecciones por *Blastomyces dermatitidis*; infecciones por *Coccidioides immitis*, incluyendo infección intracraneal; e infecciones por *Histoplasma capsulatum*. Se han comunicado casos aislados ocasionales de *Candida albicans* resistentes a fluconazol en pacientes con el SIDA recibiendo tratamientos prolongados. Así como también

se sabe que *Candida glabrata* presenta resistencia intrínseca a fluconazol. Reúne propiedades farmacocinéticas muy similares bien sea administrado vía oral o intravenosa. Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas (10-20%). La penetración en todos los fluidos corporales estudiados ha sido alta, siendo similares los niveles del antifúngico observados en saliva o esputo con respecto a los plasmáticos. Asimismo, se observó que en pacientes con meningitis fúngicas, las concentraciones de fluconazol a nivel de líquido cefalorraquídeo fueron aproximadamente un 80% de las observadas en plasma. Se elimina mayoritariamente a nivel renal, pudiéndose encontrar hasta un 80% de la dosis administrada de forma inalterada en la orina. Se ha observado que el aclaramiento oral aparente de fluconazol es proporcional al aclaramiento renal de creatinina. Se metaboliza en el hígado, a nivel del citocromo P-450 mayoritariamente por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19, comportándose como inhibidor de las mismas. Es por esto por lo que presenta interacciones con todos los fármacos que se metabolizan por las mismas isoformas enzimáticas pudiendo llegar a producir incrementos en los niveles séricos de estos fármacos. Esto tiene especial relevancia en el caso de pacientes transplantados, los cuales presentan un alto riesgo de padecer IFIs que requieran uso de azoles como fluconazol. Estos pacientes pueden estar en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, tacrolimus, everolimus o sirolimus; los cuales pueden sufrir elevaciones en sus concentraciones sanguíneas si reciben tratamiento concomitante con fluconazol. Los efectos secundarios más frecuentes son hepatotoxicidad, molestias gastrointestinales, así como dolores de cabeza. En raras ocasiones se



han desarrollado reacciones cutáneas como Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. Los estudios realizados hasta el momento actual, apenas respaldan la utilidad de la monitorización de sus niveles plasmáticos, excepto en casos de infección por microorganismos con reducida sensibilidad o en pacientes con función renal muy deteriorada (sometidos a técnica de depuración extrarrenal). Existe una amplia variabilidad en las concentraciones séricas principalmente asociada a las diferencias a nivel de la función renal, pero hasta el momento no existe un margen terapéutico claro.

En los primeros años del siglo XXI, aparecieron fármacos nuevos como **voriconazol**, **posaconazol**, **caspofungina**, **micalfungina** y **anidulafungina** entre ellos. Los dos primeros surgen como perfeccionamiento de los derivados del núcleo triazólico ya existentes (itraconazol), y los tres últimos como derivados de las equinocandinas.

Respecto a las equinocandinas, **caspofungina** presenta un amplio espectro antifúngico en el que se incluyen alguno de los géneros como *Candida* y *Aspergillus*, entre otros. Posee menor efecto frente a hongos dimórficos como *Histoplasma*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*. Su actividad es nula frente a *Criptococcus neoformans* y muy limitada en el caso de *Trichosporum beigeli*, especies del género *Fusarium* y *Rhizopus arrhizus*. Presenta una biodisponibilidad oral muy escasa, por lo que su administración es exclusivamente en infusión endovenosa lenta. Presenta una semivida prolongada (9-11 h) y se une ampliamente a proteínas plasmáticas

(97%). Su administración lleva consigo una acumulación dependiente de dosis, por lo que una manera sencilla de obtener concentraciones de caspofungina  $>1 \mu\text{g/ml}$  (concentración mínima inhibitoria (CMI) aproximada para *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.) desde el inicio del tratamiento, consiste en infundir una dosis de carga de 70 mg el primer día, seguido de 50 mg/día los días siguientes. Presenta metabolismo hepático. En pacientes con más de 65 años, con insuficiencia renal moderada o leve o con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh  $\leq 6$ ); las concentraciones del fármaco pueden estar ligeramente elevadas pero no requieren ajuste de dosis. Sin embargo, en pacientes con afectación hepática grave (Child-Pugh 7-9) se recomienda una reducción de dosis de mantenimiento a 35 mg/día. En general, se trata de un fármaco bien tolerado con baja incidencia en efectos adversos (13,8%), inferior a la anfotericina B en formulación convencional y similar al de fluconazol. Entre ellos destacan la fiebre, cefalea y flebitis en el lugar de la infusión. Es un fármaco notablemente exento de nefrotoxicidad. Respecto a las posibles interacciones, cabe destacar que reduce en un 20% las concentraciones de tacrolimus, aconsejándose la monitorización de este último y un ajuste de dosis si se requiriera. Por otro lado, la ciclosporina incrementa un 35% la concentración de caspofungina, con elevación de transaminasas, por lo que se desaconseja su administración conjunta, si hay otras alternativas disponibles. Finalmente, se ha observado una reducción de las concentraciones séricas de caspofungina en pacientes en tratamiento con efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y carbamacepina. En

todos estos casos se recomienda aumentar las dosis de mantenimiento a 70 mg/día.

**Anidulafungina** presenta una actividad muy parecida a la descrita para la caspofungina, con la salvedad de que, frente a *Pneumocystis carinii*, ha mostrado actividad tanto sobre la forma quística como de trofozoito. En modelos animales ha sido muy activa en candidiasis esofágica por *Candida* spp. resistente a los azoles, incluso superior a la anfotericina B, debido a sus elevadas concentraciones en saliva. Actualmente, se están realizando estudios clínicos para la esofagitis candidiásica. No se ha observado metabolismo hepático de anidulafungina. No es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es poco probable que tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en aquellos que estén sometidos a diálisis.

Con todo esto podemos concluir que disponemos de un arsenal terapéutico muy amplio. Sin embargo, el desarrollo de **voriconazol** constituye un avance importante en el tratamiento de las aspergilosis invasivas. A día de hoy es el único del que hay evidencia de que, comparado con anfotericina B deoxicolato, ha mejorado la respuesta de los pacientes y ha reducido su mortalidad. Ello lo convierte en el

tratamiento de elección de la aspergilosis invasiva con un grado de evidencia A-1. Esta infección es frecuente y presenta alta tasa de morbi-mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Destaca frente a los demás azoles, además de por su eficacia, por su doble vía de administración (intravenosa y oral) que facilita la aplicación de la terapia secuencial y el tratamiento prolongado en régimen ambulatorio. Pese a estas ventajas, existen grupos de población, como los pacientes hematológicos, que presentan un alto aclaramiento del fármaco, lo que dificulta alcanzar el objetivo terapéutico de estas terapias si únicamente se siguen las pautas dadas por el laboratorio en ficha técnica. Asimismo, se trata de un fármaco con una importante variabilidad farmacocinética, debido fundamentalmente a su perfil metabólico, en el que intervienen las isoformas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Ello no solo establece un elevado número de interacciones farmacológicas con otros medicamentos sino que justifica su farmacocinética no lineal. Todo ello no supone un problema en el uso de un fármaco que tantas ventajas a nivel de eficacia y seguridad ha presentado desde los inicios de comercialización frente al resto de antifúngicos, pero sí que exige un cuidadoso estudio de sus características para optimizar su empleo. Este conocimiento, junto a una adecuada monitorización farmacocinética en aquellos pacientes que reúnan los requisitos necesarios para ello, convierten al voriconazol en el nuevo *gold standard* de las terapias antimicóticas.

### 1.3 Voriconazol

Se introdujo en el mercado y en la práctica clínica en 2003 en un régimen estándar de dosificación que presenta diferencias en función de la vía de administración:

- por vía oral, en pacientes adultos con un peso corporal real superior a 40 kg, se recomienda dosis de carga de 400 mg cada 12 h el primer día y 200 mg cada 12 h como dosis de mantenimiento.
- por vía oral, en pacientes adultos con peso corporal real inferior a 40 kg, se recomienda dosis de carga de 200 mg cada 12 h el primer día y 100 mg cada 12 h como dosis de mantenimiento.
- por vía oral, en pacientes pediátricos (de 2 a 12 años) o adolescentes entre 12 y 14 años y con un peso corporal real inferior a 50 kg, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 9 mg/kg administrada dos veces al día, omitiendo las dosis de carga. No se recomienda superar los 350 mg dos veces al día.
- por vía intravenosa (IV), en pacientes adultos se recomienda una dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 h primer día y dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 h.
- por vía IV, en pacientes pediátricos se recomienda una dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 h primer día y dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 12 h (EMA, 2009).

### 1.3.1 Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es compartido con el resto de azoles. Voriconazol es 4-16 veces más activo que fluconazol y 2-8 veces más activo que itraconazol frente a *Candida* spp. incluyendo *C.krusei* y *C.glabrata*. También es activo frente a hongos filamentosos como *Aspergillus*. Históricamente la anfotericina B fue considerada como un estándar en el tratamiento de aspergillosis invasiva, sin embargo un ensayo clínico que comparaba anfotericina B deoxicolato frente a voriconazol, demostró superioridad para el azol. Los pacientes tratados con voriconazol tuvieron una mayor tasa de éxito (52,8% vs 31,6%; IC 95%: 10,4 - 32,9) y de supervivencia (70,8% vs 57,9%) en comparación con los pacientes tratados con anfotericina B deoxicolato (Herbrecht R *et al.*, 2002).

### 1.3.2 Sensibilidad antifúngica y desarrollo de resistencias

Presenta un amplio espectro de acción, ha demostrado eficacia clínica frente a *Aspergillus* spp., incluyendo *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y frente a un número limitado de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, y *C. guilliermondii*; *Scedosporium* spp. incluyendo *S. apiospermum*, *S. prolificans* y *Fusarium* spp. Presenta poca actividad frente a zigomicetos incluyendo *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*. Muchas guías de práctica clínica lo posicionan como tratamiento de primera elección en los casos de aspergilosis invasiva.

Las especies que están implicadas más frecuentemente en infecciones humanas incluyen *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, todas ellas especies que normalmente muestran concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) menores de 1 mg/L para voriconazol. En el caso de *C. glabrata*, las CMIs de voriconazol (*in vitro*) para cepas resistentes a fluconazol son proporcionalmente más altas que las correspondientes a las de cepas sensibles a fluconazol. Por tanto, es importante confirmar la CMI que presenta el microorganismo frente a voriconazol siempre que sea posible antes de iniciar el tratamiento y si no fuera posible, disponer de ella para su seguimiento. Se recomienda que para la interpretación de la CMI se sigan los criterios de los puntos de corte establecidos por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos (EUCAST). Existe un segundo organismo que se encarga de establecer estos puntos de corte, es el denominado *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI). En la tabla 1.1 se describen los puntos de corte de la CMI para voriconazol establecidos por ambos organismos para cada uno de los microorganismos testados.

**Tabla 1.1. Puntos de corte de CMI (mg/L) según criterios EUCAST y CLSI**

Especies fúngicas	Punto de corte de CMI (mg/L)	
	$\leq S_{EUCAST} (\leq S_{CLSI})$	$> R_{EUCAST} (> R_{CLSI})$
<i>Candida albicans</i>	0,125 (0,125)	0,25 (32)
<i>Candida tropicalis</i>	0,125 (0,125)	0,25 (0.25)
<i>Candida paratropicalis</i>	0,125 (0,125)	0,25 (0.25)
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125 (0,125)	0,25 (0.25)
<i>Candida glabrata</i>	1 (1)	2 (2)
<i>Candida krusei</i>	1 (1)	2 (2)
<i>Candida lusitaniae</i>	0,064 (0,064)	0,12 (0,12)
<i>Candida guilliermondi</i>	0,25 (0,25)	0,5 (0,5)
Otras <i>Candida</i> spp.	Evidencia insuficiente	
<i>Aspergillus</i> spp.	Evidencia insuficiente	

**CMI:** concentración mínima inhibitoria;  $\leq S_{EUCAST}$ : valor por debajo del cual se considera sensible por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos;  $\leq S_{CLSI}$ : valor por debajo del cual se considera sensible por el Clinical and Laboratory Standard Institute;  $> R_{EUCAST}$ : valor por encima del cual se considera resistente por el Comité Europeo de Ensayos de Susceptibilidad a Antimicrobianos;  $> R_{CLSI}$ : valor por encima del cual se considera resistente por el Clinical and Laboratory Standard Institute

Se dispone de una nota técnica de la EUCAST, publicada en 2013, en la cual se han analizado los estudios disponibles acerca del punto de corte de voriconazol para cepas de *Aspergillus* spp. Hope WW *et al.* (2013a) recomiendan, tras una revisión bibliográfica



profunda, que el criterio PK-PD de actuación para voriconazol sería alcanzar un área bajo la curva (AUC) sobre la CMI superior a 32 mg/L y/o un cociente entre la concentración mínima y la CMI próximo a 1. Estos autores, empleando los índices PK-PD descritos anteriormente, realizan distintas simulaciones mediante técnicas de Monte Carlo, para comprobar la posibilidad de alcanzarlos con distintos regímenes posológicos. Para ello emplean un modelo farmacocinético poblacional desarrollado en individuos adultos (Hope WW *et al.*, 2012). Los resultados sugieren que los objetivos terapéuticos se cumplirían usando el tratamiento estándar (200 mg cada 12 h, por vía oral) siempre que las CMIs de las cepas aisladas (en el caso de *Aspergillus* spp) fueran inferiores a 1 mg/L. De hecho, observaron que sólo el 67,5% de los pacientes infectados por cepas con una CMI de 2 mg/L, alcanzan un AUC sobre la CMI mayor a 32 mg/L. Además, se observa un rápido incremento en la CMI, alcanzando valores de 4 mg/L. Por todo lo anteriormente expuesto, aunque los autores reconocen el escaso número de estudios PK-PD, realizados “*in vivo*” y la falta de disponibilidad en muchos casos del valor de CMI, concluyen que cepas con una CMI inferior a 1 mg/L se deben considerar sensibles al antifúngico, y por el contrario aquellas con una CMI  $\geq 2$  mg/L deben clasificar como resistentes (Hope WW *et al.*, 2013a).

Del mismo modo, el CLSI ha revisado los puntos de corte de azoles y equinocandinas para las especies de *Candida*, con el fin de armonizar criterios con EUCAST. Dicha revisión de los puntos de corte, fue desarrollada en base a estudios clínicos, casos clínicos,

resultados de estudios PK-PD y estudios epidemiológicos de puntos de corte. Estos hallazgos han supuesto para muchas especies, salvo para *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* sensibles a equinocandinas, una reducción en los puntos de corte, que hace que organismos que antes eran sensibles, ahora se consideren resistentes. Además, cepas de *Candida glabrata* que durante tiempo ha sido considerada como sensible a fluconazol, ahora la consideran sensible o resistente en función de la dosis de fármaco que se le administre. Con los nuevos puntos de corte, la resistencia fue significativamente mayor para micafungina (del 0,8% al 7,6%), anidulafungina (de 0,9% a 7,3%), y el voriconazol (del 6,1% al 18,4%) frente a *Candida glabrata*. La resistencia de *Candida albicans* frente a fluconazol, también se incrementó (del 2,1% al 5,7%) (Hope WW *et al.*, 2013b).

Tanto la EUCAST como CLSI se basan en el método de microdiluciones para establecer la sensibilidad de voriconazol para diferentes especies de *Candida*. Y ambos métodos difieren en aspectos relacionados con la técnica: densidad de inóculo, contenido en glucosa en el medio de cultivo, duración de la incubación, características geométricas de los pocillos utilizados y técnica para visualizar el resultado (visual o espectrofotometría). Los pocos estudios comparativos disponibles han mostrado que ambos métodos conducen a CMI de voriconazol muy similares, especialmente cuando se leen los resultados después de 24 h de incubación. En las conclusiones alcanzadas tras el análisis de los resultados obtenidos por ambas técnicas, influyen aspectos PK-PD así como implicaciones clínicas derivadas de los mismos. Pero estos criterios no engloban la

posibilidad de desarrollo de resistencias. En el estudio de Pfaller MA *et al.* (2011) vuelven a evaluar los criterios necesarios para clasificar la sensibilidad de voriconazol para diferentes especies de *Candida*, teniendo en cuenta los diferentes tiempos de incubación de cada especie así como datos clínicos, moleculares, microbiológicos, farmacodinámicos. Entre los objetivos de este estudio, destaca el desarrollar criterios que no sólo sean predictivos de los resultados de sensibilidad sino que mejoraran la sensibilidad y la especificidad del método, para detectar resistencias de estas especies. Finalmente, los resultados de este trabajo muestran una mayor armonización entre los resultados obtenidos con el método de CLSI y el desarrollado por EUCAST para los puntos de corte de voriconazol.

Li Y *et al.* (2009), en el estudio desarrollado con el fin de analizar la relación farmacocinética y farmacodinámica relacionada con estas técnicas, sugieren que las infecciones fúngicas se deben tratar. Obteniendo, al menos, concentraciones séricas superiores a 4 veces la CMI que presenten los patógenos aislados. Dado que el valor de la mediana de las concentraciones séricas máximas de voriconazol encontrada en los ensayos clínicos fue de 3,79 g/mL, el objetivo a alcanzar es una concentración sérica basal mayor que cuatro veces la CMI. Therurezbacher U *et al.* (2006) observan, en la revisión bibliográfica realizada en un trabajo publicado en 2006, que en los estudios *in vitro* realizados con voriconazol y con otros azoles no se observa efecto postantifúngico tan prolongado como el observado en los casos en los que se usa anfotericina B como antifúngico.

En cuanto al posible desarrollo de resistencias a los azoles se habla de mutaciones a nivel del gen ERG11 (CgERG11), que codifica la enzima diana de los azoles, y los genes CgCDR1 y CgCDR2, que codifican las bombas de expulsión de fármacos de las células (Girmenia C *et al.*, 2013). Se han identificado mecanismos similares en *Candida* spp. resistente a voriconazol. La mayoría de los aislamientos de *C. krusei* siguen siendo susceptibles al voriconazol, pese a la resistencia inherente de fluconazol, probablemente debido a una unión más consistente a la enzima diana, la 14 $\alpha$ -desmetilasa. La resistencia de los triazoles a cepas de *Aspergillus* spp. es menos frecuente, aunque los datos no son conocidos, hay que tener en cuenta que el registro de resistencias en los centros también es menor. Se cree que el mecanismo de esta resistencia podría estar relacionado con el desarrollo de una alteración en la enzima 14 $\alpha$ -esterol-desmetilasa codificada por los genes CYP51A y CYP51 (Bohme A *et al.*, 2009). Teniendo en cuenta el carácter evolutivo de las resistencias entre los azoles, parece prudente mantener una actitud expectante en este grupo de fármacos.

### **1.3.3 Farmacocinética y Farmacogenética**

Los estudios farmacocinéticos previos a la comercialización fueron realizados en voluntarios sanos y pacientes. Según se indica en esos estudios, a los sujetos se les administraban vía oral 200 o 300 mg de voriconazol dos veces al día. En ellos, se observó una absorción rápida y uniforme, saturación metabólica y la consiguiente farmacocinética no lineal.

Absorción: cuando se administra vía oral en un individuo en ayunas la absorción es muy rápida, y la biodisponibilidad oral superior al 90%, alcanzando la concentración máxima a las 2 h de la administración. Los alimentos grasos, en cambio, reducen esa biodisponibilidad, la concentración máxima y el área bajo la curva significativamente, por lo que se recomienda administrar 1 h antes o después de las comidas. A diferencia de itraconazol, la absorción no se ve afectada por los cambios en el pH gástrico. Los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos han mostrado gran variabilidad inter/intraindividual a nivel de las concentraciones séricas. A diferencia de itraconazol, esta variabilidad no está asociada mayoritariamente con la absorción. Estudios posteriores han demostrado que esa variabilidad está ligada a las diferencias en la capacidad de metabolizar a nivel del citocromo P450. Pese a presentar una biodisponibilidad superior al 90%, se ha visto que en individuos con un peso superior a la media y con pauta intravenosa, cuando se cambia a la vía oral, se pueden alcanzar concentraciones que conduzcan a una infradosificación y con ello a un fracaso terapéutico (Brüggeman RJ *et al.*, 2008). En el estudio de Pai MP *et al.* (2011) realizado en individuos adultos sanos y obesos, observan una media de área bajo la curva de 14,6 mg h /L (IC 95%: 9,21 - 23,1) con dosis de 200 mg cada 12 horas, y una media de 29,2 mg h/L (IC 95%: 19,4 - 43,8) con dosis de 300 mg cada 12 horas. Pero no hallan correlación significativa entre la exposición sistémica del fármaco entre los individuos que dosificaron el fármaco en base al peso corporal total, masa magra corporal, el peso corporal ajustado, o el área de superficie corporal. Asimismo, en el estudio de Kolveke E *et al.* (2012), en el

cual analizan la relación entre las concentraciones séricas de voriconazol obtenidas en pacientes obesos ( $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ ) y las obtenidas en pacientes con peso normal ( $\text{IMC} = 18\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ) cuando se administra de manera intravenosa voriconazol a dosis de 5 mg por kg de peso real. Observan concentraciones supratrapéuticas (superiores a  $5,5 \text{ }\mu\text{g/mL}$ ) relacionadas significativamente con la aparición de efectos neurotóxicos.

Lo mismo podríamos pensar en el caso de pacientes pediátricos, si seguimos las indicaciones de dosificación del fabricante para la vía oral, se recomienda dosis de 9 mg por kg de peso real cada 12 h y para la vía intravenosa de 8 mg por kg de peso real cada 12 h. Si el objetivo es alcanzar una misma exposición del fármaco y asumimos una absorción prácticamente total del fármaco administrado vía oral, ese aumento de dosis en la vía oral supondría un aumento en el aclaramiento del fármaco. ¿Podría estar relacionado ese aumento con la variabilidad en la absorción?

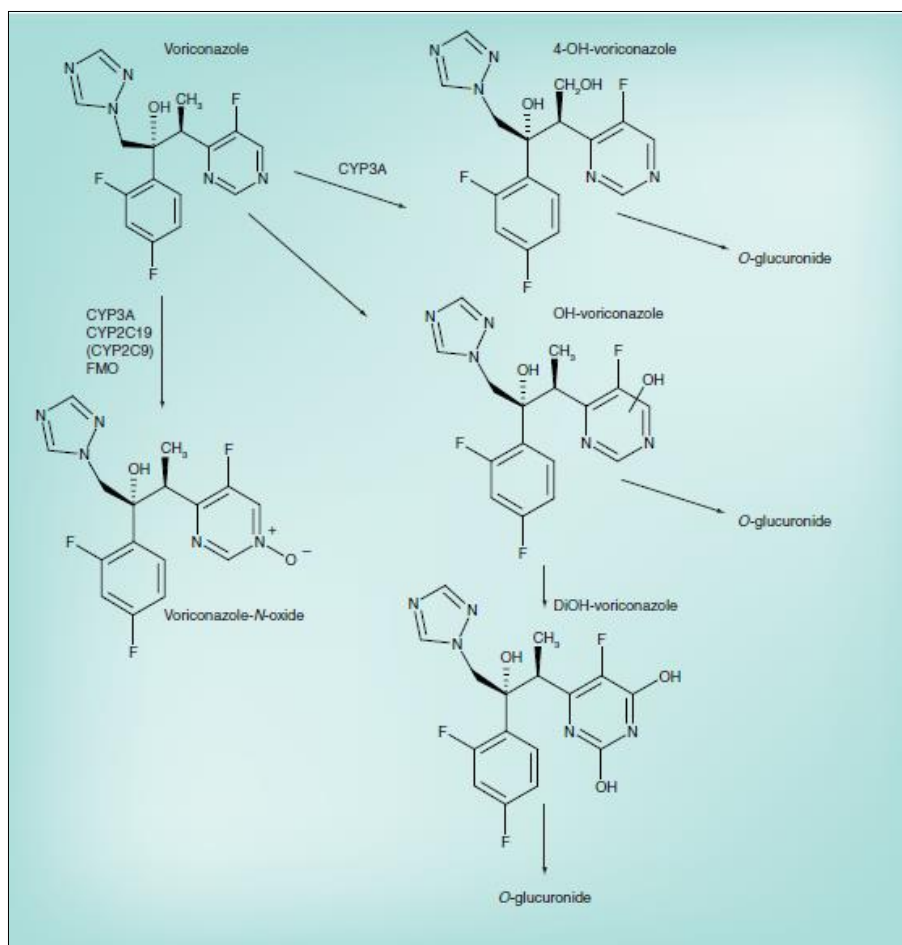
En el caso de pacientes con fibrosis quística se sospecha una posible falta de absorción a nivel intestinal. Se ha encontrado un alto nivel de variabilidad en las concentraciones séricas alcanzadas entre estos pacientes (Berge M *et al.*, 2009). Otra posible razón que justifique dicha variabilidad podría ser el uso de corticoides, ampliamente utilizados en este tipo de pacientes. Estos podrían inducir o inhibir el metabolismo del voriconazol de una manera dependiente en el tiempo (inhibición del metabolismo oxidativo durante tratamientos agudos y usados a altas dosis, o bien, inducción del

mismo a largo plazo en el tratamiento crónico y a dosis menores) (Lewis RE *et al.* 2008; Li Y *et al.*, 2009).

*Distribución:* se estima que presenta un volumen aparente de distribución cuando se alcanza el estado de equilibrio estacionario de 4,6 L/kg, lo que indica una gran distribución a los tejidos. Asimismo, se estima que presenta un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del 58%.

Se dispone de estudios en los que se administra voriconazol en pacientes con infección fúngica a nivel del sistema nervioso central y en los cuales se detecta niveles del antifúngico en el líquido cefalorraquídeo, con concentraciones alcanzadas a ese nivel correspondientes a un 42-67% de las halladas en sangre (Balasubramaniam P *et al.*, 2007; Black KE *et al.*, 2007).

*Metabolismo:* destaca un metabolismo no lineal y saturable del tipo de Michaelis-Menten, lo cual explica parte de las oscilaciones desproporcionadas en las concentraciones alcanzadas en sangre. Es metabolizado ampliamente por isoformas del citocromo P 450. Voriconazol se metaboliza extensamente a través de la isoenzima CYP2C19 y, en menor medida, por CYP3A4 y CYP2C9 (Theuretzbacher U *et al.*, 2006). Como resultado de ese metabolismo se forma el N-óxido, el cual representa un 72% de los metabolitos circulantes en el plasma. Este metabolito carece prácticamente de actividad antifúngica, con lo que no contribuye a la eficacia de la terapia antiinfecciosa.



*Figura 1.2 Metabolismo de voriconazol (Mikus G et al., 2011).*

**Isoenzima CYP3A4:** representa el 30-40% de todas las enzimas a nivel hepático y el 50-70% de las de la mucosa del intestino delgado (enterocitos). Es una de las enzimas implicadas en el metabolismo de primer paso. Es la más importante, puesto que es responsable del 50% de los procesos oxidativos que se realizan en el hígado. Es necesario destacar que, por el hecho de que dos medicamentos se metabolizan por el CYP3A4, no significa que



compitan, ya que pueden unirse a zonas diferentes de la isoenzima. Es una enzima que puede ser inhibida o inducida por sustancias que se metabolizan por ella. Esta isoenzima se ha caracterizado por presentar una amplia y estudiada variabilidad entre los individuos de una misma población (Dewaziers I *et al.*, 1990; Shimada T *et al.*, 1994). Este es un factor más que contribuye a explicar la elevada variabilidad interindividual del voriconazol.

Entre los sustratos de esta enzima se encuentran antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos-sedantes, opiáceos, antagonistas del calcio, antiarrítmicos, macrólidos, quinolonas, antiepilépticos, antihistamínicos, inhibidores de la bomba de protones, inmunosupresores, antineoplásicos, antiparkinsonianos, inhibidores de la proteasa, estatinas, y esteroides. Por su parte, entre los inhibidores se encuentran antifúngicos azólicos, antidepresivos y macrólidos; y entre los inductores los antiepilépticos, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, y las rifamicinas.

La hierba de San Juan, en concreto la hiperforina que contiene, utilizada como remedio para el tratamiento de trastornos depresivos leves a moderados, ha demostrado inducir la expresión de CYP3A4 intestinal y hepática, así como a la glicoproteína P en los seres humanos. Asimismo, la rifampicina es un conocido y potente inductor del metabolismo de los fármacos mediado por el citocromo P 450 y la glicoproteína. La mayoría de los fármacos que presentan interacción con rifampicina también la presentan con la Hierba de San Juan, de tal manera que sufren una reducción en la exposición del fármaco tras la administración conjunta con uno de estos dos compuestos. Se dispone

de estudios en los cuales la administración conjunta de rifampicina con voriconazol llevó a una reducción del 96% en el área bajo la curva del antifúngico. En lo que respecta a la administración conjunta del antifúngico con la Hierba de San Juan esa reducción en la exposición estaría mediada por la inducción a nivel del CYP3A4, del CYP2C19 y la inhibición a nivel del enterocito, por bloqueo de la glicoproteína P (P-gp). Esta reducción en la exposición presenta relevancia clínica, ya que las concentraciones de voriconazol podrían caer por debajo de niveles eficaces, y esto podría suponer el desarrollo de resistencias así como una falta de eficacia clínica (Rengelshausen J *et al.*, 2005).

La administración de zumo de pomelo aumenta las concentraciones de muchos medicamentos. El efecto parece estar mediado principalmente por la inhibición del citocromo P 450, en concreto a nivel de la isoenzima CYP3A4 existente en la pared del intestino delgado. Esto conlleva una disminución en el metabolismo de primer paso, dando como resultado un aumento de las concentraciones séricas del fármaco en sangre. Se cree que los responsables de esta interacción son las moléculas existentes en el zumo de pomelo llamadas furanocumarinas. Aunque el efecto del zumo de pomelo sigue siendo controvertido, durante las fases preclínicas de desarrollo de voriconazol, se encontró que cuando se le administraba a conejillos de indias junto con zumo de pomelo, se producía un aumento en las concentraciones séricas del antifúngico observadas durante el período de evaluación (Graybill JR *et al.*, 2003; Sugar AM *et al.*, 2000). No se dispone en estos momentos de estudios que muestren el efecto de la co-administración de zumo de pomelo

con voriconazol en seres humanos, pero, al igual que ocurre con otros azoles, se prevé que el resultado pueda ser el mismo,

**Isoenzima CYP2C9:** es responsable de la metabolización de importantes fármacos de intervalo terapéutico estrecho. Entre los sustratos de este enzima se encuentran antidiabéticos orales (sulfonilureas), anticoagulantes orales (acenocumarol y enantiómero S de la warfarina, el más potente) y varios antiinflamatorios no esteroideos. Se han detectado diferentes polimorfismos; uno de ellos, denominado *CYP2C9\*3*, que provoca una menor afinidad por fármacos como la tolbutamida. Individuos homocigotos para esta mutación son metabolizadores lentos para la warfarina, tolbutamida y fenitoína. Otro polimorfismo detectado es *CYP2C9\*2*, éste ocasiona una menor pérdida de afinidad que el anterior por algunos sustratos.

Los azoles antifúngicos también han mostrado capacidad de inhibir la actividad CYP2C9 *in vivo* y/o *in vitro*. El fluconazol inhibe la hidroxilación de tolbutamida, diclofenaco y warfarina. Los datos *in vitro* muestran que voriconazol es metabolizado en menor medida por CYP2C9. No se dispone de muchos estudios que analicen la influencia de esta isoenzima y sus polimorfismos sobre la farmacocinética del voriconazol, pero los disponibles indican que las diferentes formas del CYP2C9 no repercuten de manera significativa. Por tanto, en función de los datos disponibles hasta el momento se considera innecesario el análisis genético de esta isoenzima (Mikus G *et al.*, 2011).

**Isoenzima CYP2C19:** a pesar de ser la isoenzima que menos se expresa en el hígado, sus polimorfismos han demostrado que afectan al metabolismo de varios fármacos incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos, antipsicóticos, etc. Existen 15 variantes alélicas conocidas, con una prevalencia que presenta una marcada variabilidad interracial, aproximadamente, un 0,5 y 0,3% de los caucásicos y de los africanos, respectivamente, y 20% de los asiáticos son metabolizadores lentos (Mikus G *et al.*, 2011). De todas estas variantes *CYP2C19\*2* y *CYP2C19\*3* fueron los primeros polimorfismos identificados y más ampliamente estudiados. Constituyen el 95% de fenotipos de metabolizadores lentos, los cuales están presentes en el 1-5% de la población blanca. Ambos se asocian con una pérdida de actividad, por lo que si un individuo expresa uno de ellos, especialmente de forma homocigoto, y recibe un fármaco metabolizado por esta vía, experimentará una acumulación de dicho fármaco, produciendo toxicidad. Por otro lado, en el caso de profármacos, como el clopidogrel, el resultado de ese lento metabolismo generará una pérdida de eficacia en el tratamiento antiplaquetario.

Posteriormente se descubrió la existencia de *CYP2C19\*17*. Este polimorfismo se expresa pobremente en la población china (4%), y en mayor porcentaje en los suecos y etíopes (18%). Esta amplia variabilidad interracial en la frecuencia del alelo ha sido confirmada en varios estudios y, en todos ellos, los japoneses, chinos y coreanos siempre presentan frecuencias bajas de expresión de dicho polimorfismo en comparación con la población blanca y negra.

Algunos autores como Wang G *et al.* (2009) y Sugimoto K *et al.* (2008), consideraron a los pacientes que expresaban dicho polimorfismo como metabolizadores ultrarrápidos. Sin embargo, recientemente se ha publicado un metanálisis donde los individuos heterocigotos para el 17 son metabolizadores rápidos (Li-Wan-Po *et al.*, 2010). Los autores afirman que la genotipificación solo podría tener utilidad clínica para aquellos que tengan un índice terapéutico estrecho. Este podría ser el caso del voriconazol donde las concentraciones muy altas o muy bajas son muy críticas.

Esta enzima interviene en el metabolismo de varios inhibidores de la bomba de protones, tales como el omeprazol, lansoprazol o pantoprazol.

Se realizó un estudio en voluntarios chinos sanos, en los que algunos de ellos se podía observar la mutación a nivel de ese alelo. Se determinaron las concentraciones séricas tras haber administrado una sola dosis de voriconazol. Los resultados de ese estudio muestra el primer caso donde es evidente que la mutación que presenta un paciente a ese nivel puede tener repercusiones en la farmacocinética del antifúngico. Las concentraciones y el área bajo la curva en estos pacientes fueron significativamente menores que en otros pacientes que no presentaban esta mutación (Kirchleiner J *et al.*, 2005).

En el estudio de Ikeda Y *et al.* (2004), la reducción del área bajo la curva en un 52% en los pacientes con mutación respecto de los no mutados se iguala a aquellos pacientes que en tratamiento concomitante con voriconazol recibían la hierba de San Juan (59%).

Esta hierba es un inductor muy potente del CYP2C19 y CYP3A4, por lo que es razonable que pueda inducir el metabolismo del voriconazol. La falta de respuesta al tratamiento también se ha relacionado con concentraciones séricas previas a dosis inferiores a 1 mg/mL.

En la actualidad, hay muy pocas directrices que vinculen los resultados de las pruebas de farmacogenética a las recomendaciones terapéuticas específicas. La Real Asociación Holandesa para el Avance de Farmacia estableció un Grupo de Trabajo de Farmacogenética con el objetivo de elaborar recomendaciones terapéuticas (dosis) basadas en estudios de farmacogenética. Después de una extensa revisión sistemática de la literatura, se elaboraron recomendaciones para 53 medicamentos cuyo metabolismo estaba en relación con los genes que codifican las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, tiopurina S-metiltransferasa, dihidropirimidina deshidrogenasa, la vitamina K epóxido reductasa, uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1, HLA-B44, HLA-B \* 5701, CYP3A5 y el factor V Leiden. En el caso de voriconazol, tras una amplia revisión bibliográfica de los estudios disponibles y comparando la actividad de *CYP2C19\*17* con la de *CYP2C19\*3* y *\*2*, el resultado se traduce en un efecto algo menor. Con lo que podría considerarse irrelevante la monitorización farmacocinética de voriconazol en individuos que presenten alguno de estos polimorfismos, salvo para aquellos fármacos con un estrecho índice terapéutico y en los cuales pequeños cambios en las concentraciones alcanzadas conduzcan a una situación de fracaso terapéutico o toxicidad en el paciente tratado (Swen JJ *et al.*, 2008).

La agencia americana de medicamentos y alimentos (FDA) recomienda, pero no exige, la realización de pruebas genéticas antes de iniciar o reiniciar el tratamiento con voriconazol. En la ficha técnica del antifúngico se cita textualmente “los inhibidores e inductores de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 pueden alterar las concentraciones del antifúngico, por lo que es recomendable su monitorización para evaluar la posible aparición de efectos adversos así como evitar la falta de eficacia. En estudios *in vivo* indican que CYP2C19, que participa significativamente en el metabolismo de voriconazol, puede mostrar algunos polimorfismos. Por ejemplo, se puede esperar que las poblaciones asiáticas presenten un 15-20% de metabolizadores lentos. Para los caucásicos y los de raza negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es de un 35%. Los estudios realizados en sujetos sanos de raza caucásica y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen exposición del antifúngico de hasta 4 veces mayor que los individuos que son homocigotos para esta mutación.” (FDA, 2010).

En pacientes pediátricos se ha visto que la influencia del fenotipo de esta isoenzima es la misma que en adultos. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo realizado en 37 niños de raza japonesa. Todos tenían un polimorfismo a nivel de la isoenzima CYP2C19, en base al cual fueron clasificados de la siguiente manera: metabolizadores normales, metabolizadores intermedios, metabolizadores pobres o metabolizadores ultrarrápidos. Las concentraciones plasmáticas de voriconazol fueron significativamente mayores en los metabolizadores lentos e intermedios en comparación

con los metabolizadores normales y ultrarrápidos ( $p= 0,004$ ). Dos de los pacientes que presentaron concentraciones plasmáticas elevadas experimentaron efectos adversos graves relacionados con una posible toxicidad asociada al voriconazol (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética y la toxicidad cardiaca). Los resultados de este estudio sugieren que existe una asociación significativa en los niños entre la concentración plasmática de voriconazol y el fenotipo CYP2C19. Sugieren que el ajuste de dosis basado en el fenotipo CYP2C19 puede ser útil durante el tratamiento con este antifúngico y especialmente para los niños japoneses, que son un grupo de pacientes con una elevada incidencia de metabolizadores lentos e intermedios (Narita A *et al.*, 2013).

Por todo ello, el genotipo de CYP2C19 podría ser evaluado siempre que sea posible, no solo por ser considerado un factor influyente en la farmacocinética del voriconazol, sino por las implicaciones terapéuticas y en los efectos adversos que puedan ocasionar (Weiss J *et al.*, 2009). Así, en el control de las concentraciones séricas, es útil el fenotipo como el método más óptimo de ajuste posológico.

Excreción: se elimina mediante metabolismo hepático, con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina. Tras la administración de una dosis de voriconazol radiomarcado, aproximadamente el 80% de la radiactividad se recupera en orina tras la administración intravenosa de dosis múltiples y el 83% tras la administración oral de dosis múltiples. La mayor parte (>94%) de la radiactividad total se excreta en las primeras 96 horas tras la



administración tanto oral como intravenosa. La semivida de eliminación de voriconazol depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral). Debido a que la farmacocinética es no lineal, la semivida de eliminación terminal no resulta útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol (EMA, 2009).

### **1.3.4 Interacciones farmacológicas**

Voriconazol tiene la capacidad de inhibir el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan a nivel de alguna de estas enzimas (CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19), pudiendo generar incrementos en las concentraciones séricas de esos fármacos. Presenta interacciones similares a otros antifúngicos triazólicos aunque muchas de ellas presentan más relevancia clínica en el caso de voriconazol. Muchos pacientes en tratamiento con voriconazol reciben al mismo tiempo fármacos como warfarina, tacrolimus, ciclosporina, benzodiazepinas o antagonistas de los canales de calcio. Los niveles de estos fármacos si podrían verse afectados debido a la interacciones con voriconazol pero no ocurre lo mismo en sentido contrario. En otras ocasiones son otros fármacos (rifampicina, rifabutina, carbamacepina, barbitúricos de acción prolongada o fenitoína) los que interfieren en las concentraciones séricas del antifúngico, disminuyéndolas mediante una inducción de su metabolismo a nivel del citocromo P 450.

En particular, cuando se administra junto a fármacos que presentan un marcado efecto de primer paso (como por ejemplo

simvastatina, tacrolimus, sirolimus) el grado de interacción puede ser mayor de lo esperado (Venkataramanan R *et al.*, 2002). Por tanto, deben realizarse ajustes posológicos de esos fármacos antes de iniciar el tratamiento con voriconazol. Por otro lado, hay fármacos, como el sirolimus, en el que se llega incluso a contraindicar su co-administración, dado el elevado número de casos que comunicaron el importante efecto inhibitor sobre el metabolismo del inmunosupresor. Hoy en día se acepta la administración del 10% de la dosis habitual de sirolimus cuando se co-administra con voriconazol.

En la literatura podemos encontrar múltiples estudios realizados sobre las interacciones farmacocinéticas de voriconazol con diferentes fármacos. A continuación se describen algunos ejemplos:

*A- Antibióticos macrólidos:* son bien conocidas las interacciones a nivel de CYP450 y de la P-gp que afectan a los macrólidos (eritromicina, claritromicina), ketólidos (telitromicina), con la excepción de azalidas (azitromicina). Sin embargo, en el estudio de Purkins L *et al.* (2003c), cuando se administra voriconazol a un paciente en tratamiento con eritromicina se observa un incremento en los valores de la concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el AUC de un 8 y 1%, respectivamente, en comparación con los obtenidos en individuos que en lugar de voriconazol reciben placebo. Sin embargo, y de manera sorprendente, cuando el macrólido con el que se coadministra voriconazol es azitromicina el incremento de esos dos parámetros asciende a 18 y 8% respecto los niveles basales. A pesar de esta interacción, los posibles efectos adversos que experimentan estos sujetos son bien tolerados y ninguno reviste

gravedad. Por tanto, la co-administración de estos macrólidos junto con el antifúngico no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de voriconazol cuando se administra vía oral y en dosis múltiples en sujetos sanos de sexo masculino.

*B- Inmunosupresores (tacrolimus, sirolimus, ciclosporina...):* las interacciones farmacológicas representan un problema mayor en el manejo de los pacientes transplantados. Boussaud V *et al.* (2008) describen el caso de un paciente transplantado pulmonar en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus al cual se le inicia tratamiento antifúngico con voriconazol. Dicha combinación genera un incremento en las concentraciones del inmunosupresor hasta 11 (DE 1,5) ng/mL, lo se que se traduce en un cuadro de toxicidad musculoesquelética, la cual cursa con dolores muy fuertes. Según las recomendaciones dadas en la ficha técnica de voriconazol, cuando se inicia tratamiento con este antifúngico en pacientes que ya están en tratamiento con tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus a la tercera parte de la dosis original y monitorizar cuidadosamente los niveles de tacrolimus. De la misma manera que cuando se suspende voriconazol, se deben monitorizar cuidadosamente los niveles del inmunosupresor e incrementar la dosis tanto como sea necesario (EMA, 2009).

Por otro lado, la ciclosporina, inmunosupresor indicado en el tratamiento y profilaxis del rechazo en pacientes transplantados, es sustrato de isoenzimas de CYP450. Se ha visto que la co-administración de este inmunosupresor con voriconazol puede dar lugar a efectos adversos inesperados, que pueden ir desde dolor de

cabeza, mareos, visión borrosa, hasta convulsiones, con elevaciones de hasta 64% de las concentraciones séricas basales de ciclosporina, incluso a dosis terapéuticas normales (Romero AJ *et al.*, 2002).

Según las recomendaciones dadas en la ficha técnica de voriconazol, cuando se inicia tratamiento con este antifúngico en pacientes que ya están en tratamiento con ciclosporina se recomienda reducir a la mitad la dosis de ciclosporina y monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina. Cuando se suspende voriconazol se deben monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina e incrementar la dosis tanto como sea necesario (EMA, 2009).

Asimismo, en dicho documento, se considera una contraindicación la co-administración de sirolimus y voriconazol ante el riesgo de una elevación importante de la concentración máxima y el área bajo la curva del inmunosupresor. Sin embargo, estudios posteriores a la comercialización del antifúngico, como el de Surowiec D *et al.* (2008), ponen de manifiesto, que ambos fármacos pueden ser administrados de manera conjunta y con seguridad, siempre y cuando se tenga en cuenta la dosis de inmunosupresor que recibe el paciente, los niveles basales antes de iniciar el tratamiento antifúngico y el resto de co-medicación que recibe. Recomiendan una estrecha monitorización de los niveles de sirolimus de manera rutinaria durante y después de la administración junto a voriconazol.

*C- Digitálicos:* la digoxina está considerada como un fármaco de estrecho margen terapéutico. Por su mecanismo de acción, es

importante monitorizar los niveles plasmáticos de electrolitos para asegurar su eficacia y evitar la toxicidad, que puede manifestarse con taquiarritmias, bradicardias, extrasístoles, alteraciones visuales, alucinaciones, náuseas, vómitos o hiperpotasemia, entre otros. En la literatura científica podemos encontrar diferentes estudios que demuestran las interacciones farmacológicas entre digoxina y fármacos antifúngicos azólicos, como itraconazol o ketoconazol, dando como resultado elevaciones significativas en las concentraciones plasmáticas de digoxina, y la toxicidad subsiguiente (náuseas, diarrea y arritmias), en pacientes previamente estabilizados. El mecanismo exacto de la interacción es desconocido, pero se considera probable que esté relacionado con la inhibición de la membrana plasmática dependiente de ATP transportador de la P-gp. Aunque voriconazol pertenece a la misma familia de antifúngicos, *in vitro* los datos indican que ni se comporta como sustrato ni como inhibidor de la P-gp. En base a estos resultados Purkins L *et al.* (2003a) demuestran que la administración concomitante de 200 mg de voriconazol vía oral dos veces al día no altera la farmacocinética (concentración sérica basal,  $C_{max}$ , AUC...) de la digoxina cuando se ha alcanzado el estado estacionario de la digoxina. Lo que sugiere que este antifúngico triazólico de última generación puede ser administrado de manera concomitante con digoxina sin la necesidad de monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas.

*D- Antihipertensivos como nifedipino y eplerenona:* hoy en día la incidencia de hipertensión en la población es cada vez más elevada por lo que cada vez es más frecuente que se coadministren fármacos

antihipertensivos junto con antifúngicos. En el estudio de Kato J *et al.* (2009) se describe como los pacientes que reciben dicha combinación, experimentan un fuerte descenso en las cifras de tensión arterial, de presión sistólica entre 130-140 mmHg a cifras de 70-40 mmHg. Al suspender el antihipertensivo, las cifras de presión arterial se recuperan. Los autores de este estudio recomiendan precaución en estos pacientes que reciben ambos fármacos, así como una estrecha monitorización de las cifras de tensión arterial.

*E- Opiáceos como oxicodona:* en este grupo de fármacos hay que tener en cuenta la capacidad de interacción que presenta a nivel de la biodisponibilidad de otros fármacos mediante su acción a nivel del tránsito intestinal, así como su inhibición competitiva del metabolismo mediante el CYP2D6 (para la mayoría de los opiáceos). Este es el caso de oxicodona, opiáceo que sufre un metabolismo oxidativo, principalmente a nivel del hígado, mediante las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. Aproximadamente un 10% del compuesto original se excreta, sin cambios o conjugado, de manera directa en la orina. Se ha visto que voriconazol aumenta considerablemente las concentraciones plasmáticas de oxicodona, el área bajo la curva hasta 3,6 veces y la concentración máxima hasta 1,7 veces. En controversia, el efecto analgésico (comprobado mediante la exposición a frío o a calor) de la oxicodona no está influenciado por voriconazol, esto probablemente refleje la gran variabilidad interindividual en la sensibilidad de los opioides o la dosis mínima que fue utilizada en este estudio. No obstante, a nivel clínico, en pacientes que reciben ambos fármacos se

recomienda el uso de dosis más bajas de oxicodona con el fin de evitar la aparición de efectos adversos (Hagelberg NM *et al.*, 2009).

*F- Antiepilépticos como fenitoína:* este anticonvulsivante es conocido por su actividad inductora a nivel del CYP3A4, por su papel como sustrato y también como inductor del CYP2C9 y CYP2C19. Al presentar unas características muy similares a voriconazol a nivel del metabolismo, si se administran de manera conjunta puede dar lugar a reducciones significativas en las concentraciones del antifúngico. Aunque en función del orden de adición, es decir, de qué fármaco se añade a la terapia con el otro, podría ser la fenitoína la que experimentara una reducción en las concentraciones alcanzadas. Esto, unido al estrecho margen terapéutico de la fenitoína, puede generar crisis epilépticas o efectos adversos derivados de su toxicidad. En el estudio de Purkins L *et al.* (2003b) observan que la fenitoína reduce la concentración máxima de voriconazol un 49% y el área bajo la curva un 69%. Por lo que se recomienda la monitorización y seguimiento estrecho de concentraciones y los efectos adversos relacionados con la fenitoína. En cambio, cuando el efecto de dicha combinación recae sobre el antifúngico, es necesario incrementar la dosis de mantenimiento de este hasta 400 mg cada 12 h para conseguir concentraciones eficaces.

*G- Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol):* los antifúngicos azólicos, pese a compartir características estructurales comunes, pueden presentar interacciones farmacocinéticas a nivel de la absorción diferentes, secundarias a cambios en el pH gástrico. Por ejemplo, la administración concomitante de itraconazol e inhibidores

de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol) o antihistamínicos H<sub>2</sub> (por ejemplo, famotidina y ranitidina) conduce a la alteración de la absorción de itraconazol, lo que resulta en una disminución en la exposición. La concentración máxima y el área bajo la curva de posaconazol, se ven reducidas en un 39% cuando se administra con cimetidina (400 mg dos veces al día), posiblemente como resultado de la disminución de la producción de ácido gástrico. Es más, la administración concomitante de posaconazol con esomeprazol se traduce en una disminución del 33% en la exposición del antifúngico. Sin embargo, ni fluconazol ni voriconazol presentan alteraciones en su perfil de absorción por el aumento del pH gástrico (cuando se coadministra con inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo) (Brüggemann RJ *et al.*, 2009). Pero, sin embargo, si existe evidencia de interacciones entre voriconazol y los inhibidores de la bomba de protones a nivel enzimático. Es el caso de omeprazol, inhibidor competitivo de la CYP2C19 e implicado en múltiples interacciones con numerosos fármacos que son metabolizados por la misma vía. Se ha visto que cuando se combina junto con voriconazol, las concentraciones plasmáticas del antifúngico en estado de equilibrio estacionario se incrementan en torno a un 15% y el área bajo la curva hasta un 41% en comparación con los resultados obtenidos de la combinación de voriconazol con placebo. A nivel clínico, estos incrementos se traducen en algunos casos de toxicidad por voriconazol con alteraciones importantes en las pruebas de función hepática. Pese a los efectos adversos observados no se cree que esté contraindicado su uso de manera conjunta (Wood N *et al.*, 2003).



Por tanto, existen múltiples posibles interacciones entre voriconazol y otros fármacos con los que comparte vía metabólica, aunque no todas esas interacciones farmacocinéticas se traducen en efectos graves sobre la clínica del paciente.

### **1.3.5 Farmacodinamia**

#### ***1.3.5.1 Efectos adversos***

El voriconazol es un fármaco generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos previos a su comercialización fueron: alteraciones de la visión, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico y dolor abdominal. Generalmente la gravedad de estas reacciones adversas fue de leve a moderada. Además, no se observaron diferencias significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo.

Las alteraciones visuales transitorias se cree que podrían estar relacionadas con la administración de dosis más altas. Aproximadamente el 30% de los pacientes que presentaron dicha alteración cursaba con un cuadro de visión borrosa, color de cambio en la visión y fotofobia. Estos aparecieron aproximadamente 30 minutos después de la administración del fármaco, se resolvieron espontáneamente a la hora y fueron más comunes durante la primera semana de la terapia. Los eventos fueron de intensidad leve y completamente reversible y únicamente llevó a la suspensión del tratamiento en <1% de los pacientes incluidos en los ensayos

clínicos. Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que sea a nivel de la retina. En un ensayo con voluntarios sanos en el que se estudiaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, originó un descenso de la amplitud de la onda del electroretinograma (ERG, mide las corrientes eléctricas en la retina). Las variaciones en el ERG no progresaron durante los 29 días de tratamiento, siendo totalmente reversibles tras la retirada de voriconazol.

La asociación directa entre las concentraciones de voriconazol y la incidencia y severidad de efectos adversos es controvertida. Pese a ello, se han obtenido relaciones entre las concentraciones séricas de voriconazol y sus efectos adversos. En los estudios clínicos realizados previos a su comercialización se observó que, en los pacientes que presentaban fotopsia, la concentración sérica media de voriconazol era de 3,52 µg/mL. Imhoff A *et al.* (2006) describieron dos casos de alteraciones visuales que se asociaron de forma significativa a concentraciones elevadas del antifúngico. Pascual A *et al.* (2008), fueron los primeros autores que cuantificaron la relación PK-PD, integrando técnicas de regresión logística. Su equipo observó una relación entre los casos de neurotoxicidad y los niveles elevados de voriconazol (5,5 a 14 µg/mL). En muchos de estos casos, estos niveles se relacionaron con la administración de omeprazol (inhibidor CYP2C19). La probabilidad de efectos neurotóxicos es del 15% con concentraciones superiores a 5,5 µg/mL y alcanza el 90% cuando se superan los 8 µg/mL, sin que dichos efectos se observen con concentraciones inferiores a 5,5 µg/mL ( $p < 0,002$ ), al menos en su

población de estudio. Sin embargo, otros autores no han encontrado relación entre las concentraciones séricas y la aparición de efectos neurológicos. Imhoff A *et al.* (2006) describieron seis casos de neurotoxicidad y determinaron una razón de riesgo de 2,3 (IC 95%: 1,4-3,6) por cada incremento de 0,1 µg/mL en las concentraciones de voriconazol.

La alteración de las pruebas de función hepática se da en un 13% de los pacientes tratados con voriconazol y suele estar relacionado con altas concentraciones plasmáticas. Esto se suele resolver al finalizar el tratamiento o tras realizar un ajuste oportuno de dosis (reducción de dosis). Existen estudios postcomercialización que han demostrado que el riesgo de hepatotoxicidad aumenta un 7-17% con cada incremento de 1 µg/mL en la concentración basal de voriconazol. Asimismo, se ha descrito un caso de coma en un paciente con cirrosis y tratamiento concomitante con pantoprazol cuyos niveles se incrementaron hasta 13,9 µg/mL, aunque estos efectos desaparecieron cuando la concentración disminuyó por debajo de 10 µg/mL.

Un 6% de los pacientes experimentan reacciones dermatológicas. Rash cutáneo y fotosensibilidad fueron las reacciones más descritas en los ensayos clínicos realizados. También se han comunicado varios casos de reacciones dermatológicas severas como, por ejemplo, el Síndrome de Steven Johnson, necrolisis toxicoepidérmica y eritema multiforme. Todas ellas relacionadas con dosis altas acumuladas.

El desarrollo de efectos adversos a nivel musculoesquelético como dolor de espalda o artritis presentan una incidencia más bien baja, según se describe en la ficha técnica del producto. Casos de periostitis presentan una incidencia no conocida, pero son de gran relevancia clínica. Este efecto adverso se ha visto relacionado con tratamientos con voriconazol prolongados en el tiempo. La base de esta patología radica en la estructura molecular fluorada de voriconazol, la cual puede producir un aumento en los niveles de fluoruro en el organismo, pudiendo dar lugar a episodios de periostitis. Un estudio publicado en 2014 analiza este efecto en 195 pacientes en tratamiento con voriconazol, de los cuales sólo en 28 se realizan exploraciones radiológicas del hueso y determinaciones séricas de fluoruro. Estos pacientes presentaban niveles muy elevados de fluoruro en sangre, lo cual estaba relacionado con dosis acumuladas de voriconazol que a su vez se traducían en una toxicidad acumulada del antifúngico en sangre. Aquellos pacientes en los que se producían ajustes de dosis o suspensión del tratamiento, experimentaban una mejoría en las lesiones óseas. Este efecto adverso es difícilmente cuantificable por los medios diagnósticos y de determinación sérica que exige. Pero se recomienda que en casos de sospecha de dicha lesión se realice un ajuste posológico o suspensión del tratamiento en función de la evolución del paciente (Moon WJ *et al.*, 2014).

En el caso de la población pediátrica, el perfil de toxicidad de voriconazol evaluado en estos estudios fue muy similar al de adultos.

### **1.3.5.2 Eficacia clínica**

Las infecciones fúngicas son actualmente una de las principales causas de mortalidad infecciosas, en pacientes inmunodeprimidos. No obstante, datos recientes muestran una disminución de la mortalidad por las mismas en los últimos años, posiblemente atribuible a una combinación de hechos (diagnóstico precoz, nuevos antifúngicos y cambios en las pautas de profilaxis). Voriconazol ha ido ganando cada vez más importancia dentro de los antifúngicos azólicos debido a una adecuada tolerancia, baja toxicidad y una amplia actividad antifúngica frente a las diferentes especies de *Candida* y elevada actividad frente a las especies de *Aspergillus*. Tal y como ya se ha comentado, todos los antifúngicos azólicos funcionan principalmente mediante la inhibición de la enzima 14-desmetilasa del CYP450, enzima que se encuentra en la ruta de biosíntesis de ergosterol desde lanosterol. Pero se ha visto que esta actividad es más extensa en voriconazol si lo comparamos con la actividad en fluconazol. Voriconazol ha demostrado una amplia actividad antifúngica *in vitro* contra una variedad de hongos, incluyendo *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Fusarium* spp., y *Penicillium marneffeii*. Dentro de esta actividad antifúngica cabe destacar que se comporta como un agente fungistático frente a *Candida* spp. y *Cryptococcus neoformans*, pero un fármaco fungicida frente a *Aspergillus* spp. Ha mostrado actividad fungicida *in vitro* frente a *Aspergillus* spp. múltiple, incluyendo *A. terreus* que se considera intrínsecamente resistente a anfotericina B (Boucher HW *et al.*, 2004). Sin embargo, no presenta actividad frente

a Zigomicetos, tales como *Mucor* spp. y *Rhizomucor* spp., puesto que suelen mostrar CMI considerablemente elevadas. *In vivo* ha demostrado actividad antifúngica en modelos animales de candidiasis sistémica, pulmonar, diseminada y la infección fúngica intravascular (Boucher HW *et al.*, 2004; Scott LJ *et al.*, 2007).

Ha demostrado ser una herramienta excelente en el tratamiento de una serie de infecciones fúngicas invasivas incluyendo candidiasis, aspergilosis invasiva aguda y crónica, la coccidioidomicosis, criptococosis, fusariosis, scedosporiosis y pseudallescheriasis, paecilomycosis y otras micosis endémicas en estudios clínicos.

En el estudio de Ally R *et al.* (2001) se analiza la eficacia de voriconazol frente a fluconazol en el tratamiento de la candidiasis esofágica en pacientes inmunocomprometidos. Se demostró que voriconazol es tan eficaz como el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis esofágica, demostrada por biopsia en pacientes inmunocomprometidos. En el trabajo de Kullberg BJ *et al.* (2005), voriconazol se comparó con la administración de anfotericina B deoxicolato en tratamiento secuencial con fluconazol en pacientes no neutropénicos diagnosticados de candidiasis. Se demostró que voriconazol no fue inferior tras 12 semanas después de finalizar el tratamiento, mostrando una eficacia clínica en el 41% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento (IC 95% para diferencia -10,6% 10,6%). Asimismo, las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA) más recientes, asignan un nivel de recomendación de A1 al voriconazol en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. Algunos

autores señalan que este antifúngico proporciona poco beneficio sobre fluconazol para la mayoría de los casos de candidiasis invasiva, pero se puede recomendar para las infecciones de *C. krusei* o como terapia oral en cepas susceptibles de *C. glabrata* (Pappas P *et al.*, 2009).

Voriconazol se ha convertido en el fármaco de elección para la aspergilosis invasiva basada en los resultados de múltiples estudios realizados. Cabe destacar el trabajo de Herbrecht R *et al.* (2002), en el cual compararon el tratamiento primario con voriconazol con anfotericina B desoxicolato y otros agentes antimicóticos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir voriconazol intravenoso (dos dosis de 6 mg/kg de peso corporal el primer día, luego 4 mg/kg dos veces diariamente durante al menos 7 días) seguido de 200 mg por vía oral dos veces diarias o anfotericina B desoxicolato vía intravenosa (1 mg/kg al día). La gran mayoría de los pacientes en este estudio (aproximadamente un 80%) diagnosticados de aspergilosis pulmonar invasiva tenían como patología de base procesos hematológicos o habían sido sometidos a un trasplante de médula ósea. En la semana 12, hubo significativamente más pacientes que habían recibido tratamiento con voriconazol y que habían mostrado una respuesta completa o parcial en comparación con los pacientes en el grupo de anfotericina B (53% frente al 32%; con un IC 95%: 10,4 – 32,9). También se observó un aumento de la supervivencia el grupo de voriconazol en la semana 12 del tratamiento (72% frente 58%;  $p=0,02$ ). Se observaron menos efectos secundarios en los pacientes tratados con voriconazol que en los tratados con anfotericina B (13% frente 24%;  $p=0,008$ ). Este estudio demostró la superioridad del

voriconazol frente a anfotericina B en el manejo de pacientes con aspergilosis invasiva. Asimismo, en el trabajo de Hwang YK *et al.* (2001) se demuestra nuevamente la eficacia en un cuadro de aspergilosis diseminada a nivel hepatoesplénico en un paciente con leucemia recurrente, mientras que el itraconazol, anfotericina B y anfotericina B liposomal no tienen eficacia. La eficacia de la combinación de voriconazol y otros antifúngicos, tales como caspofungina, también ha sido estudiada en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes transplantados de órgano sólido. Estos resultados quedan patentes en el trabajo desarrollado por Singh N *et al.* (2006), en el que llegan a considerar dicha combinación, como el tratamiento de elección en el tratamiento de estas infecciones para pacientes receptores de trasplante de órganos así como en aquellos con insuficiencia renal o infección por *A. fumigatus*.

Cuando hablamos de eficacia clínica de voriconazol debemos distinguir entre el papel que tiene como tratamiento de este tipo de infecciones y el que tiene como profiláctico de las mismas. La eficacia clínica de voriconazol en el tratamiento de aspergilosis invasivas, infecciones causadas por *Candida*, *Scedosporium*, *Fusarium*..., ha sido demostrada en numerosos estudios clínicos, muchos de los cuales han sido comentados en el presente trabajo. Sin embargo, los estudios son más limitados en el tema de la profilaxis antifúngica. Y es que, a pesar de toda la evidencia señalada, existen unas cuestiones a tener en cuenta en el tema de la profilaxis antifúngica:

- el impacto económico de la reducción de la infección fúngica invasiva probada y probable



- el impacto sobre las pruebas de diagnóstico precoz
- el posible desarrollo de microorganismos resistentes
- el balance entre las infecciones fúngicas invasivas evitadas y el posible desarrollo de microorganismos resistentes a voriconazol
- el impacto sobre la supervivencia global
- la necesidad y viabilidad de monitorizar los niveles de azoles.

De ahí que estas cuestiones sean las responsable de que la profilaxis con voriconazol haya sido objeto de estudio de trabajos relativamente recientes. Wingard JR *et al.* (2010), observan como voriconazol resulta igual de eficaz que fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas y en aspergilosis basado en los resultados de su uso en 600 pacientes sometidos a transplante alogénico. La razón por la que las diferencias entre estos dos azoles no fueran tan marcadas como cabría esperar, parece estribar en la deficiente estratificación de los pacientes en cuanto al riesgo de infección, es decir en la inclusión de pacientes de alto y bajo riesgo de infección fúngica por hongos filamentosos. En el estudio de Gergis U *et al.* (2010) compararon 97 pacientes tratados con voriconazol frente a 36 tratados con itraconazol y 36 tratados con fluconazol, en cuanto al estudio de la eficacia en la profilaxis de la infección fúngica invasiva. Entre los resultados destaca la superioridad de voriconazol frente a los otros azoles de manera significativa. Además no hubo ningún caso de aspergilosis entre los pacientes tratados con voriconazol frente al 7% de casos de aspergilosis desarrollado en los pacientes con itraconazol ( $p=0,008$ ), de los cuales todos fallecieron.

Pero cuando hablamos de profilaxis antifúngica podemos diferenciar dos tipos, la primaria y la secundaria. Hay dos grandes estudios clínicos aleatorios que han evaluado el voriconazol como profilaxis antifúngica primaria en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Son los trabajos llevados a cabo por Cordonnier C *et al.* (2004) y Cornely O *et al.* (2008). En ambos se compara la profilaxis llevada a cabo con fluconazol frente a la llevada a cabo con voriconazol. Asimismo en el estudio IMPROVIT, desarrollado nuevamente por Cordonnier C *et al.* (2010), comparan dicha profilaxis con voriconazol frente a la de itraconazol. Por otro lado hablaríamos de la profilaxis secundaria, sobre la cual han trabajado muchos autores, Brüggemann RJ *et al.* (2008) y Pascual A *et al.* (2012). En todos estos trabajos se pone de manifiesto la eficacia demostrada de voriconazol sobre el uso de otros azoles con el mismo fin.

Sin embargo, pese a estos estudios, la FDA negó la aprobación de la voriconazol como tratamiento empírico de la neutropenia febril, pero las actuales directrices de las IDSA proporcionan una recomendación B1 en el tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes neutropénicos (Torres-Rodríguez JM *et al.*, 2008).

### **1.3.6 Relación farmacocinética-farmacodinámica**

La vinculación de la información farmacocinética y farmacodinámica proporciona los conocimientos básicos para la

definición óptima de los regímenes de dosificación y la predicción de la eficacia de un tratamiento.

Las características PK-PD de voriconazol son objeto de numerosos estudios en diferentes poblaciones. Los resultados obtenidos hasta la fecha son similares al resto de azoles, pese a la falta de datos convincentes que correlacionan la actividad *in vitro* y parámetros PK-PD de antifúngicos con el resultado clínico de las infecciones causadas por hongos filamentosos. De los antifúngicos azólicos, fluconazol es el que ha sido más estudiado. El estudio de Louie A *et al.* (1998) analiza la farmacodinamia de fluconazol en términos de relación del área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 24 h en un modelo murino de candidiasis. Asimismo, es también en un modelo murino infectado por *Candida albicans* donde se analizan parámetros como el área bajo la curva sobre la CMI para voriconazol, posaconazol y ravuconazol.

Sin embargo, pese a estos hallazgos, es necesario un modelo matemático que establezca de manera óptima el efecto antifúngico de voriconazol. Este hecho resulta interesante para poder predecir el resultado clínico del uso de voriconazol, el cual sería posible gracias a la combinación de los datos de farmacocinética y farmacodinamia de voriconazol pertenecientes a estudios *in vivo* o *in vitro*.

En conclusión, los estudios de PK-PD de voriconazol juegan un papel importante como herramienta de la terapia antifúngica, permitiendo así captar la variabilidad y la incertidumbre inherente de este fármaco.

### **1.3.7 Causas de la variabilidad inter/intraindividual**

La variabilidad farmacocinética que presenta este fármaco es probablemente multifactorial. En primer lugar, la actividad de la isoenzima CYP2C19 difiere significativamente entre los grupos étnicos. Como ya se ha visto, los polimorfismos genéticos que presenta esta isoenzima, tienen como resultado pacientes con un metabolismo rápido, lento o ultrarrápido. Asimismo, es conocido por interaccionar con numerosos medicamentos que suelen utilizarse en pacientes con alto riesgo de contraer infecciones fúngicas, como inmunosupresores del tipo ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus. Todos ellos experimentan cambios significativos en su farmacocinética cuando son coadministrados con voriconazol. Además, varios medicamentos que se utilizan a menudo en pacientes con SIDA, tales como rifampicina, fenitoína, barbitúricos de acción prolongada y carbamazepina, disminuyen notablemente los niveles de voriconazol y pueden conducir a un fracaso clínico cuando se administran simultáneamente. Otros factores que explican esta variabilidad inter/intraindividual son una farmacocinética no lineal saturable, la edad del paciente (especialmente población pediátrica), el peso del paciente (importancia de la dosificación en pacientes obesos), alteración en la absorción del fármaco debida a la administración de fármacos o alimentos que interfieran en su absorción, cuando este se administra vía oral.

### 1.3.8 Monitorización farmacocinética

La monitorización farmacocinética de voriconazol puede ser un componente necesario para una administración segura y eficaz de este fármaco, debido a la impredecible farmacocinética y la correlación existente entre los resultados clínicos y toxicidad asociada al fármaco. Se recomienda individualizar la terapia con medicamentos para garantizar la eficacia y seguridad del paciente. Se recomienda que las monitorizaciones sean realizadas a partir del 5°-7° día del inicio de tratamiento, cuando ya se considera que se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario. Se especula que concentraciones séricas subterapéuticas pueden conducir a progresión de la enfermedad, aparición de organismos resistentes y avance de infecciones. En el estudio de Pascual A *et al.* (2008) observan que pacientes que presentaron concentraciones basales inferiores a 1 µg/mL no progresaron favorablemente. Es difícil predecir las concentraciones séricas basadas en el régimen de dosificación establecido. Hasta el momento no se ha definido claramente un margen terapéutico, ya que al principio algunos autores recomendaban concentraciones valle entre 0,5-2 µg/mL para la eficacia, mientras que los estudios más recientes indican concentraciones valle superiores a 1 µg/mL ((margen terapéutico: Pascual A *et al.* (2008): 1-5,5 µg/mL; Worth LJ *et al.* (2008): 1-6 µg/mL; Ueda K *et al.* (2009): 2-6 µg/mL)). Okuda T *et al.* (2008) recomiendan el aumento de dosis cuando las concentraciones son inferiores a 2 µg/mL y monitorizar estrechamente la aparición de efectos adversos si se sobrepasan los 4,5 µg/mL.

Independientemente del rango terapéutico que se quiera considerar como el más adecuado, tal y como muestra Pascual A *et al.* (2008) en su estudio, la monitorización farmacocinética de voriconazol es una herramienta importante en el manejo de micosis invasivas en pacientes en estado crítico. Y es que son muchos los factores intrínsecos y extrínsecos que pueden influir en la farmacocinética impredecible de voriconazol. Y es este motivo, y porque es difícil de identificar *a priori* los pacientes que muestran una exposición inadecuada de este fármaco; lo que justifica un ajuste de la dosis después de observar niveles inadecuados de voriconazol en sangre siempre y cuando el paciente esté en estado crítico, si la infección no responde al tratamiento o si se sospecha de toxicidad. Además, la detección de los niveles valle de voriconazol fuera del intervalo terapéutico de 1-5,5 µg/mL durante la primera semana de terapia puede prevenir fracasos del tratamiento y toxicidad neurológica.

Por otro lado, no está claro cuál es la frecuencia perfecta para la toma de muestras y posterior análisis durante el seguimiento terapéutico, se cree que una vez por semana podría ser suficiente. El momento ideal, como ya se ha comentado, parece ser la concentración sérica basal, la cual contribuye a calcular el área bajo la curva de voriconazol (parámetro relacionado con la respuesta al tratamiento). En controversia, Cendejas-Bueno E *et al.* (2014) establecieron algunos puntos relevantes en el manejo de pacientes en tratamiento con voriconazol:

- la concentración sérica basal no es considerada suficiente para dicho manejo y en ocasiones es difícil su interpretación en pacientes en los que concentración sérica basal es mayor que la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ), ya que indica que hay acumulación del fármaco y riesgo de desarrollar toxicidad
- no cree que haya un intervalo concreto de monitorización, sino que cree que hacen falta más estudios para definir la frecuencia e inicio de determinación óptimo.

En 2012 se publicó un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado en el que comparaba la respuesta a voriconazol en pacientes con dosis fijas que eran sometidos o no a monitorización farmacocinética del antifúngico. Los primeros obtenían la mayor parte de las veces concentraciones séricas de voriconazol dentro del rango terapéutico establecido (1-5,5  $\mu\text{g/mL}$ ) además de obtener en el 81% de los casos respuestas completas o parciales al tratamiento. Este hecho no era comparable con lo que ocurría en los pacientes del segundo grupo (Park WB *et al.*, 2012).

Ya en 2001, la FDA determinó que dada la gran variabilidad interindividual en la farmacocinética del fármaco, es recomendable la determinación de las concentraciones plasmáticas de voriconazol con el fin de optimizar la terapia antifúngica, así como evitar la aparición de reacciones adversas o problemas relacionados con el medicamento (FDA, 2010).

La Sociedad Británica de micología médica en 2013 publicó algunas recomendaciones relacionadas con la monitorización de antifúngicos (Ashbee HR *et al.*, 2013). Consideran que es una práctica costosa que consume mucho tiempo y cuyo impacto final sobre el cuidado clínico es difícil de estimar en algunos fármacos. Pese a ello, recomienda que se desarrolle como práctica habitual asemejándolo a la monitorización de antibióticos (por ejemplo aminoglucósidos). Los motivos que les conducen a convertir a voriconazol en candidato a monitorización rutinaria son, de nuevo, una farmacocinética no lineal del tipo de Michaelis-Menten que dificulta los ajustes posológicos, un elevado número de polimorfismos así como de interacciones farmacocinéticas y gran variabilidad inter/intraindividual. Recomiendan la monitorización farmacocinética de voriconazol, con el fin de manejar posibles interacciones farmacológicas, evitar la aparición de efectos adversos e incumplimiento terapéutico, en:

- aquellos pacientes inmunocomprometidos que reciben profilaxis con el antifúngico
- en pacientes con infección fúngica activa.

Debido a todo esto, las guías de consenso terapéutico para tratamiento de candidiasis y aspergillosis en adultos, indican la monitorización de voriconazol en pacientes con insuficiencia hepática, pacientes asiáticos (alto porcentaje de metabolizadores lentos) y casos donde se sospeche interacción farmacológica con otros fármacos que el paciente reciba de manera concomitante. Asimismo, se evidencia la necesidad de monitorización en los casos en los que no se obtenga la respuesta adecuada o existen efectos adversos.



## **OBJETIVOS**

---



## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales de voriconazol y estudiar la relación entre la farmacocinética de voriconazol y el resultado de su empleo en términos de eficacia y toxicidad. Para el estudio se ha considerado la administración oral y la población de pacientes adultos con infección fúngica activa.

De dicho análisis se derivará la optimización de su empleo en la práctica asistencial.

Para alcanzar este objetivo principal es necesario alcanzar varios objetivos secundarios, tales como:

1. Desarrollo y validación interna de un modelo de farmacocinética poblacional de voriconazol administrado vía oral en pacientes adultos con infección fúngica activa. Los datos de concentración del antifúngico proceden del trabajo de monitorización asistencial que se desarrolla en el Área de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra.

2. Validación externa del modelo en una población de pacientes adultos con infección fúngica activa.

3. Estimación bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales en la población de estimación.

4. Identificación de las covariables que influyen con significación clínica en la farmacocinética del voriconazol.

5. Análisis de la relación entre la farmacocinética de voriconazol y su farmacodinamia, en la población de estimación, en términos de toxicidad y eficacia.



**PACIENTES, MATERIAL Y  
MÉTODOS**

---



## 3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1 Pacientes

#### 3.1.1 Diseño del estudio

Observacional, retrospectivo y unicéntrico.

#### 3.1.2 Periodo del estudio

Se han analizado las historias farmacocinéticas de voriconazol correspondientes a un periodo de 4 años y medio, desde junio de 2008 a diciembre de 2012.

#### 3.1.3 Pacientes

Pacientes adultos ingresados en la Clínica Universidad de Navarra (CUN) en tratamiento con voriconazol vía oral y sujetos de monitorización farmacocinética de la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia del mismo centro.

*Criterios de inclusión:* se incluyeron todos los pacientes que recibieron en alguna ocasión tratamiento oral con voriconazol desde junio de a diciembre de 2012 que cumplieran los siguientes criterios:

- edad mayor de 18 años
- infección fúngica probada ó sospecha de infección fúngica
- disponer de al menos un dato de concentración sérica de voriconazol en estado de equilibrio estacionario.

**Criterios de exclusión:** se excluyeron aquellos pacientes con:

- sospecha de falta de adherencia.

En el diseño inicial del estudio, para la estimación de los parámetros poblacionales de voriconazol se calculó el tamaño muestral mediante el programa Simple® para un test bilateral con  $\alpha=0,05$  asumiendo una desviación estándar del volumen aparente de distribución del compartimento central del fármaco ( $V_c$ ) en la población de 173,49 L según los datos de Hope WW *et al.* (2012). Asimismo se aceptó una diferencia máxima de 35 L. De acuerdo a estas condiciones el tamaño muestral mínimo fue de 95 pacientes.

Posteriormente fueron excluidos aquellos pacientes que fueron considerados como *outliers* del modelo, debido la concentración sérica basal de voriconazol que presentaban, muy alejada del resto de pacientes. La exclusión de estos pacientes, fue realizada de tal manera que no superara el 15% del total de pacientes incluidos inicialmente.

### 3.2 Variables del estudio

Se recogieron las variables que, tras una amplia revisión bibliográfica, se consideró que pudieran tener influencia en la farmacocinética y farmacodinamia de voriconazol. Las variables de estudio fueron:

- Variables de identificación:
  - o N° historia



- Variables antropométricas y demográficas:

- Edad (años)
- Sexo
- Talla (cm)
- Peso actual (kg)
- Peso ideal (kg), según la Ecuación de Devine (1974)

Hombres:

$$\text{Peso ideal (kg)} = 50 + \frac{2,3x[\text{Altura(cm)} - 152,4]}{2,54}$$

Mujeres:

$$\text{Peso ideal (kg)} = 45 + \frac{2,3x[\text{Altura(cm)} - 152,4]}{2,54}$$

- Peso ajustado (kg), (Bauer LA *et al.*, 1980); se valoraron dos ecuaciones distintas para el peso ajustado, tanto con el 40% como con el 25% de sobrepeso:

Peso dosificación = Peso ideal + 0,4 x (Peso actual – Peso ideal)

Peso dosificación = Peso ideal + 0,25 x (Peso actual – Peso ideal)

- Índice de masa corporal (IMC) cuyo valor se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso}}{\text{Talla}^2}$$

- Clasificación de obesidad de acuerdo a los criterios de la organización mundial de la salud (OMS) en base al índice de masa corporal (IMC):
  - Bajo peso:  $\text{IMC} < 18,5 \text{ mg/m}^2$
  - Peso normal:  $\text{IMC } 18,5 - 24,99 \text{ mg/m}^2$
  - Sobrepeso:  $\text{IMC } 25 - 29,99 \text{ mg/m}^2$
  - Obesidad:  $\text{IMC} \geq 30 \text{ mg/m}^2$

- Variables fisiopatológicas

- Diagnóstico principal
- Fecha de diagnóstico de la infección
- Lugar de infección
- Comorbilidades:
  - Hipertensión arterial (SI/NO)
  - Proceso neoplásico: oncológico o hematológico
  - Insuficiencia Renal (SI/NO)
  - Cardiomiopatía (SI/NO)
  - Diabetes mellitus (SI/NO)

- Hepatopatía (SI/NO)
  - Patología respiratoria crónica (SI/NO)
  - Transplante de órgano sólido (SI/NO)
  - Infecciones de repetición (SI/NO)
  - Dislipemia (SI/NO)
- Variables microbiológicas
- Microorganismo aislado en cultivos realizados
  - Fecha de aislamiento
  - Tipo de cultivo
  - Concentración mínima inhibitoria en los cultivos realizados (determinado por criterios EUCAST y CLSI)
- Variables analíticas (recogidas el mismo día de la monitorización farmacocinética de voriconazol)
- Pruebas de función renal
    - Creatinina sérica (Cr) (mg/dL)
    - Urea sérica (g/L)
    - Aclaramiento de creatinina (ClCr) (mL/min) estimado por la fórmula de Crockcroft y Gault (1976); utilizando para su cálculo el peso actual del paciente). En obesos el aclaramiento de creatinina fue calculado teniendo en

cuenta el peso de dosificación con el 40% del sobrepeso

- Pruebas de función hepática
  - Bilirrubina total (BT) y directa (BD) (mg/dL)
  - Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) (UI/L)
  - Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) (UI/L)
  - Fosfatasa alcalina (FA) (UI/L)
  - Lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L)
  - Gammaglutamiltraspeptidasa (GGTP) (UI/L)
- Hemograma
  - Hemoglobina (Hb) (g/dL)
  - Neutrófilos (células/L)
  - Leucocitos (células/L)
  - Plaquetas (células/L)
- Parámetros de seguimiento del proceso infeccioso
  - Procalcitonina (mg/dL)
  - Proteína C Reactiva (PCR) (mg/dL).

- Variables farmacocinéticas

### 3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

---

- Fecha de extracción
  - Hora de extracción
  - Días de tratamiento a fecha de monitorización de voriconazol
  - Número total de monitorizaciones por paciente
  - Concentraciones séricas basales de voriconazol ( $C_{\min}$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )
  - Aclaramiento oral aparente de voriconazol absoluto (Cl/F) ( $\text{L/h}$ ) y corregido por peso real, ideal y ajustado ( $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).
- Variables del tratamiento con voriconazol
- Dosis diaria administrada (mg)
  - Intervalo de dosificación (h)
  - Forma farmacéutica en la que se administra voriconazol (suspensión oral/comprimido)
  - Co-medicación el día de la determinación farmacocinética así como en días anteriores (tratamiento inductor/inhibidor del metabolismo del antifúngico, otros fármacos antiinfecciosos, procinéticos, laxantes o algún fármaco que pudiera interferir en la absorción de voriconazol). Además de las interacciones descritas en la ficha técnica, se consideraron aquellas que, teniendo en cuenta la

farmacocinética del fármaco implicado, pudiesen afectar al aclaramiento del antifúngico.

- Pauta de la co-medicación
- Fecha de inicio y fin de dicha co-medicación

### **3.2.1 Sistema de información CUN**

La Clínica Universidad de Navarra dispone de un sistema informático que integra toda la información de la actividad clínica generada en la atención de los pacientes. De esta manera el personal autorizado puede consultar *on-line* los resultados de todas las pruebas llevadas a cabo al paciente (radiológicas, analíticas, microbiológicas,...); los informes de las intervenciones quirúrgicas a las que ha sido sometido, informes médicos, asistencias que ha precisado en el centro, historia farmacoterapéutica, notas de evolución de los médicos, notas de enfermería, notas de los farmacéuticos... En los pacientes ingresados además se recogen las constantes vitales (presiones, temperatura, diuresis, etc), los balances hídricos, así como el registro de la administración de los fármacos prescritos.

### **3.2.2 Muestras de sangre y tiempos de muestreo**

Las muestras biológicas para cuantificación de voriconazol se extrajeron en tubos de suero Vacutainer® de 5 mL (tapón marrón).

Se han utilizado las concentraciones en suero medidas en la práctica asistencial rutinaria, para las que el protocolo de extracción establece que se trate de muestras basales matinales.

#### **3.2.3 Técnica y método analítico**

La técnica analítica utilizada para la cuantificación de las concentraciones de voriconazol ha sido cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), con detector ultravioleta (UV), de acuerdo al método desarrollado por Zufía L *et al.* (2010).

El sistema cromatográfico utilizado en el estudio era un Hewlett-Packard serie 1100 con un modelo G1311A cuaternario para la bomba, un inyector automático modelo G1313A, un detector modelo G1315A, columna de un compartimento modelo G1316A y un desgasificador modelo G1322A. Los datos han sido adquiridos y procesados mediante un software de Agilent Tecnologías (Santa Clara, CA, EE.UU.).

El tratamiento de muestra seleccionado para su extracción desde el suero consistió en un procedimiento en fase sólida con cartuchos de fase reversa neutros (OASIS HLB).

La separación de los compuestos se logró mediante una columna de análisis Atlantis® dC 18 (3 mm, 4,6 mm de diámetro x 75 mm), protegido por una precolumna Atlantis® CD 18.

Las concentraciones séricas de voriconazol han sido expresadas en µg/mL.

### **3.2.3.1 Especificidad**

No se observaron interferencias con la matriz en las muestras procesadas, y no se produjo ningún problema para la cuantificación del analito.

### **3.2.3.2 Sensibilidad**

El límite de detección, se definió como la menor cantidad de analito que puede ser detectado, pero no cuantificado con precisión en la muestra. El límite de detección (0,078 mg/L) se ha estimado mediante la intercepción significativa de la calibración del modelo y la varianza residual de la regresión.

### **3.2.3.3 Precisión**

La precisión del método se ha evaluado mediante el cálculo de la desviación estándar relativa de la repetibilidad y precisión intermedia en cada nivel de concentración de las normas de validación. Los valores del desviación estándar relativa (RSD) han sido bajos, tanto para la repetibilidad como para la precisión intermedia (<4%), lo que demostró la buena precisión del método desarrollado de acuerdo a los requisitos de la FDA.

### **3.2.3.4 Exactitud**

Se refiere al grado de concordancia entre el resultado de la prueba y el valor de referencia aceptado o verdadero. Toma en



cuenta el error total, es decir, sistemática y errores aleatorios, relacionado con el resultado de la prueba. El límite de tolerancia no ha sobrepasado los límites de aceptación, se ha establecido en  $\pm 15\%$  para cada nivel de concentración. En consecuencia, el método propuesto se precisó en el rango de concentraciones investigadas.

#### ***3.2.3.5 Ecuación de error de la técnica analítica***

Un aspecto relevante en la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales es la valoración del error de medida de la técnica analítica empleada.

La información de Fisher de un dato de concentración es la recíproca de la varianza con la que se ha medido y determina el peso de la medida.

Cada concentración medida fue evaluada por su información de Fisher, de manera que se pudo cuantificar la credibilidad relativa de ese dato en el procedimiento de ajuste farmacocinético.

Una técnica analítica es homocedástica cuando presenta una desviación estándar constante a lo largo de concentraciones medidas, pero la probabilidad de que esto se produzca es mínima. Si fuera así, no existiría diferencia en el ajuste entre las concentraciones altas y las bajas, pero eso es algo ideal, no ocurre en la práctica real.

En la práctica rutinaria los ensayos analíticos presentan un patrón de error heterocedástico, en el que la desviación estándar del ensayo varía dentro del rango de valores medidos. Por ello, cuando se

asume un coeficiente de variación constante, las concentraciones elevadas se podrían ignorar respecto a los valores inferiores y el modelo no ajustaría las concentraciones altas de la forma que desearíamos.

Para la estimación de la información de Fisher se ha calculado la ecuación polinómica de la desviación estándar con los datos de 5 concentraciones de voriconazol. Para los cálculos matemáticos así como la obtención del gráfico de ajuste se ha utilizado, Pmetrics™ versión 0.3.

### **3.3 Fase Ia: Modelo farmacocinético poblacional**

#### **3.3.1 Análisis farmacocinético**

La estimación del modelo poblacional se ha llevado a cabo mediante Pmetrics™, paquete de programas informáticos que trabajando en un entorno estadístico y gráfico de R, incorpora los programas desarrollados por el laboratorio de farmacocinética aplicada y bioinformática (LAPKB) de la Universidad del Sur de California.

Pmetrics™ debe ser ejecutado en R studio® el cual es un entorno de programación que permite realizar cálculos estadísticos y dibujar las correspondientes gráficas resultantes de dichos cálculos. Pmetrics™ es una herramienta de farmacometría que permite el desarrollo de los modelos farmacocinéticos poblacionales así como la realización de simulaciones de Monte Carlo.

Pmetrics<sup>TM</sup> controla tres programas: IT2B, NPAG y un simulador de Monte Carlo semi paramétrico. IT2B es un programa de modelado farmacocinético poblacional paramétrico (*Iterative twostage bayesian*) que generalmente se emplea para obtener las estimas iniciales de los rangos de los parámetros farmacocinéticos necesarios para el funcionamiento correcto de NPAG (*Nonparametric adaptative grid*). Éste es un programa no paramétrico de modelado farmacocinético poblacional, que proporciona una distribución discreta de puntos de soporte, al menos uno por cada individuo perteneciente a la población de estimación. Cada uno de los puntos de soporte, comprende un conjunto de valores de los parámetros farmacocinéticos junto a una probabilidad asociada. NPAG es una versión mejorada del programa NPEM (*Nonparametric expectation maximization*) cuya diferencia radica en que el algoritmo de cálculo computa la densidad de máxima verosimilitud en una red multidimensional adaptativa en lugar de rígida, por lo que se incrementa la calidad de la aproximación a la densidad real. Los métodos poblacionales no paramétricos presentan ciertas ventajas sobre los paramétricos, ya que al no asumir una distribución normal o logaritmo normal de los parámetros *a priori*. Permiten, entre otras cuestiones, la detección de subpoblaciones farmacocinéticas de una forma directa. Pmetrics<sup>TM</sup>, además, permite la validación tanto interna como externa del modelo farmacoestadístico poblacional final (Neely MN *et al.*, 2012).

Los estudios farmacocinéticas realizados en el marco de los ensayos clínicos previos a la comercialización de voriconazol seleccionaron un modelo farmacocinético con cinética de eliminación

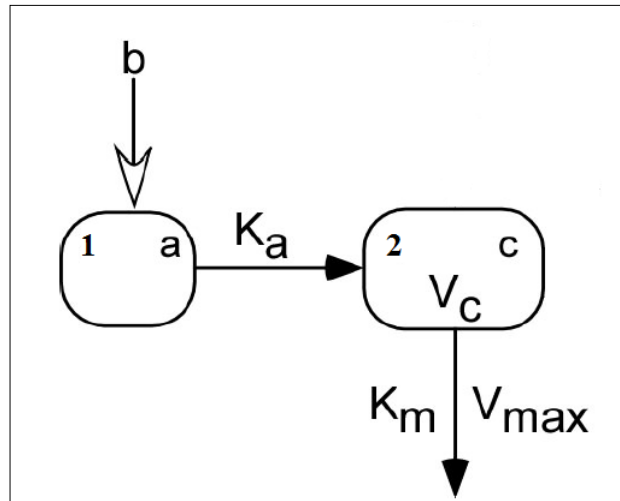
en el compartimento central de tipo Michaelis-Menten para el ajuste de los datos concentración-tiempo. Por tanto, nosotros hemos seleccionado de partida este tipo de modelo para el ajuste de nuestros datos de concentración-tiempo del antifúngico. Además, teniendo en cuenta que dichos datos proceden del trabajo asistencial, el número de concentraciones por individuo se limita a una, o máximo dos, en cada monitorización, lo que hace recomendable valorar también un modelo monocompartimental con cinética no lineal, tipo Michaelis-Menten, desde el compartimento central.

Las ecuaciones diferenciales asumidas en el desarrollo de cada uno de los modelos `propuestos (mono o bicompartimentales), se incorporaron de la información disponible en la página web del LAPK, proveedor asimismo del software de cinética utilizado (Pmetrics<sup>TM</sup> versión 0.3). Las figuras 3.1 y 3.2 muestran las representaciones gráficas de los modelos mono y bicompartimentales asumidos para el desarrollo de nuestro modelo.

*Modelo monocompartimental:*

$$XP(1) = -k_a \cdot X(1)$$

$$XP(2) = k_a \cdot X(1) - [V_{max}/(K_m \cdot X(2)/V_c)] \cdot X(2)/V_c$$



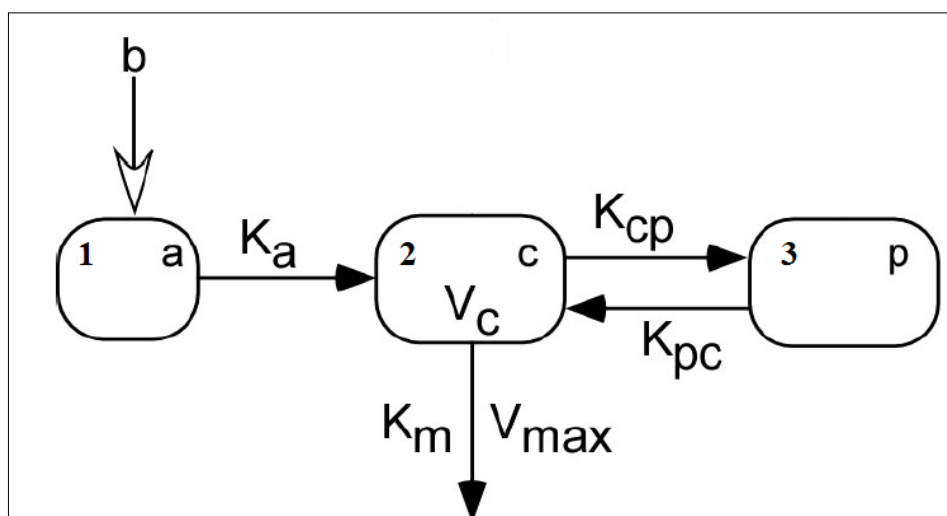
**Figura 3.1** Representación gráfica del modelo monocompartimental asumido para el desarrollo del modelo poblacional;  $k_a$ : constante de velocidad de absorción,  $V_c$ : volumen de distribución del compartimento central,  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación; **1**: compartimento donde se administra el fármaco; **2**: compartimento central;  $XP(1)$ : la concentración sérica de voriconazol en el compartimento donde se administra el voriconazol;  $XP(2)$ : la concentración sérica de voriconazol en el compartimento central

*Modelo bicompartimental:*

$$XP(1) = -k_a \cdot X(1)$$

$$XP(2) = k_a \cdot X(1) - k_{12} \cdot X(2) + k_{21} \cdot X(3) - [V_{max}/(K_m \cdot X(2)/V_c)] \cdot X(2)/V_c$$

$$XP(3) = k_{12} \cdot X(2) - k_{21} \cdot X(3)$$



**Figura 3.2** Representación gráfica del modelo bicompartimental asumido para el desarrollo del modelo poblacional;  $k_a$ : constante de velocidad de absorción,  $V_c$ : volumen de distribución del compartimento central,  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $k_{12}$ : constante de distribución de compartimento central al periférico;  $k_{21}$ : constante de distribución del compartimento periférico al central; **1**: compartimento donde se administra el fármaco; **2**: compartimento central; **3**: compartimento periférico;  $XP(1)$ : la concentración sérica de voriconazol en el compartimento donde se administra el voriconazol;  $XP(2)$ : la concentración sérica de voriconazol en el compartimentocentral;  $XP(3)$ : la concentración sérica de voriconazol en el compartimento periféricos.

El modelo monocompartimental se parametrizó mediante la velocidad máxima de biotransformación ( $V_{max}$ ), constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ), constante de velocidad de absorción de primer orden ( $k_a$ ) y volumen aparente de distribución del compartimento central ( $V_c$ ).

En el caso de los modelos bicompartimentales a estos parámetros se han añadido las constantes de distribución intercompartimentales ( $k_{12}$  y  $k_{21}$ ).

Para cada tipo de modelo se emplearon 4 tamaños de malla diferente (desde modelos de 10.007 puntos hasta modelos de 80.021 puntos).

El criterio de convergencia seleccionado fue de 0,001.

#### **3.3.2 Criterios de selección del modelo**

Como criterios de selección del modelo se han empleado el criterio de Akaike (AIC) y el de Schwartz (también denominado BIC, bayesian information criteria), así como la entropía y el porcentaje de información asociada al modelo. En dicha selección se tuvo en cuenta los resultados más bajos para AIC, BIC y entropía y el mayor valor para el % de información asociada al modelo.

#### **3.3.3 Validación interna del modelo**

La capacidad predictiva ha sido analizada mediante un proceso de validación interna y externa.

Se realizó una doble validación interna (básica y avanzada).

En la validación interna básica se siguieron las recomendaciones de Sheiner y Beal (1981) (teoría del error de predicción).

Pmetrics<sup>TM</sup>, proporciona gráficos de valores observados versus los predichos, tanto a partir de las medias o medianas de parámetros poblacionales como de los predichos ajustados por metodología

bayesiana *a posteriori*. Asimismo, proporciona el estadístico, coeficiente de determinación ( $R^2$ ) (Neely MN *et al.*, 2012).

La salida de datos de resultados del programa proporciona la exactitud predictiva de los parámetros farmacocinéticos estimados. De acuerdo con la teoría del error de predicción, desarrollada por Sheiner y Beal (1981), la exactitud es en realidad la combinación de dos términos: error sistemático e imprecisión.

El error sistemático, también denominado sesgo, hace referencia a la tendencia del método a llegar al valor verdadero o correcto.

La imprecisión o eficiencia informa sobre el grado de dispersión de una serie de observaciones. Por tanto, la exactitud implica tanto la ausencia de sesgo como la imprecisión. El propio programa proporciona entre sus resultados, los valores correspondientes al sesgo y grado de imprecisión. Dichos parámetros, son calculados internamente, mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Sesgo} = \sum((C_{\min} \text{ pred-obs})/DE) / N$$

$$\text{Imprecisión} = \sum((C_{\min} \text{ pred-obs})/DE) / (N - (((C_{\min} \text{ pred-obs})/DE)/N)^2)$$

siendo  $C_{\min} \text{ pred-obs}$  las concentraciones séricas basales de voriconazol predichas frente a las observadas;  $DE$  la desviación estándar;  $N$  el número de pacientes.



La validación interna avanzada se llevó a cabo mediante la técnica de “*Bootstrap*”. Es una técnica de remuestreo que permite la medición de la fiabilidad de la capacidad predictiva de un modelo. Esta técnica de remuestreo se usó por primera vez por Efron en 1979. La distribución del estadístico se determina simulando un número elevado de muestras aleatorias construidas directamente a partir de los datos observados. Es decir, utilizamos la muestra original para generar a partir de ella nuevas muestras que sirvan de base para estimar inductivamente la forma de la distribución muestral de los estadísticos, en lugar de partir de una distribución teórica asumida *a priori*. El procedimiento supone utilizar la muestra considerando que en sí misma contiene la información básica sobre la población. La adecuación de este método será tanto mejor cuanto más información aporte la muestra sobre la población. Una consecuencia directa es que a medida que aumenta el tamaño de la muestra mejora la estimación de la distribución muestral de un estadístico.

Para llevar a cabo el remuestreo se utilizó el programa STATA® version 11.1.

Se consideró que se cumplían los criterios de validación interna avanzada si las estimaciones (de  $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$ ) del *bootstrap* se situaban dentro del  $\pm 14\%$  (Aramendía JM, 2011) de las obtenidas en el modelo original y el intervalo de confianza del 90% de los parámetros farmacocinéticos calculados por Bootstrap contenían la media de los parámetros farmacocinéticos calculados por el modelo.

### **3.3.4 Validación externa del modelo**

Para la validación externa del modelo desarrollado, se analizó la capacidad predictiva del mismo en una población externa de pacientes (n=25) de características similares a los incluidos en el desarrollo del modelo. Fijando los parámetros poblacionales obtenidos en el modelo farmacostatístico final ( $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$ ,  $V_c$ ) se estimaron las concentraciones séricas predichas individuales de voriconazol en los nuevos pacientes. A partir de las concentraciones predichas en cada paciente y de las observadas experimentalmente, se estimó el sesgo (error cuadrático medio de predicción) y la imprecisión (error absoluto medio de predicción).

Se consideró que la validación de la capacidad predictiva del modelo era óptima cuando no se encontró sesgo significativo ( $p < 0,05$ ) (los intervalos de confianza incluyeron el cero) y la imprecisión fue óptima cuando las observaciones predichas se situaron dentro del intervalo de confianza del 90%.

## **3.4 Fase Ib: Análisis de la influencia de distintas variables sobre los parámetros farmacocinéticos de voriconazol y sus concentraciones séricas**

### **3.4.1 Aclaramiento oral aparente de voriconazol (Cl/F)**

Las variables analizadas fueron:

- antropométricas y demográficas:
  - o edad (años)

### 3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

---

- sexo
- peso real (kg)
- clasificación de obesidad en función del valor de IMC
- analíticas (recogidas el mismo día de la monitorización farmacocinética):
  - función renal
    - Creatinina sérica (Cr) (mg/dL)
    - Aclaramiento de creatinina (ClCr) (mL/min) (estimado por la fórmula de Crockcroft y Gault, 1976; utilizando para su cálculo el peso actual del paciente)
    - Urea (g/L)
  - función hepática
    - Bilirrubina total y directa (BT y BD) (mg/dL)
    - Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) (UI/L)
    - Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) (UI/L)
    - Fosfatasa alcalina (FA) (UI/L)
    - Lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L)
    - Gammaglutamiltraspeptidasa (GGTP) (UI/L)
  - Hemograma
    - Hemoglobina (Hb) (g/dL)

- Neutrófilos (células/L)
  - Leucocitos (células/L)
  - Plaquetas (células/L)
- de tratamiento:
    - forma farmacéutica
    - co-medicación: principio activo, dosis y vía de administración
  - clínicas:
    - patología de base
    - comorbilidades

La posible influencia de estas variables en el aclaramiento oral aparente del antifúngico se analizó mediante técnicas de regresión lineal. Aunque primeramente se realizó un análisis exploratorio de la posible correlación existente entre dichas variables y el aclaramiento oral aparente de voriconazol.

En este trabajo se ha utilizado el método de inclusión secuencial mediante el cual, partiendo de un conjunto de posibles variables explicativas del parámetro farmacocinético estudiado (obtenidas de la bibliografía), el programa estadístico incorpora en primer lugar la más correlacionada con el parámetro en cuestión.

Cuando en una regresión se incorpora una variable predictora, se produce un incremento de la desviación explicada por el modelo que se valora con una prueba F (análisis de la varianza de la regresión) y con su correspondiente grado de significación p.

En este caso la variable predictora se incorporó al modelo si el valor del criterio de inclusión (F) era igual a 0,0001. Este valor de F fue seleccionado con la intención de forzar, la entrada en el modelo, de la mayoría de las variables independientes que pudieran explicar el comportamiento de la variable dependiente.

El programa utilizado evalúa en un primer paso cada una de las variables predictoras de forma individual e introduce en la ecuación de regresión aquella con mayor valor de F.

En los pasos siguientes cada vez que una variable se incorpora al modelo de acuerdo al criterio de inclusión, se estudian de nuevo todas las variables incluidas de acuerdo al criterio de exclusión ( $F=0$ ) con el fin de valorar si cada nueva inclusión de la variable hace que alguna de las ya existentes deje de satisfacer las exigencias del modelo.

Un vez que la primera variable predictora se incorpora al modelo, el procedimiento de selección continúa y la siguiente variable que se incorpora al modelo es la más correlacionada con los residuales (Observado-Predicho).

El procedimiento concluye cuando la variable más correlacionada con los residuales no satisface el criterio de inclusión.

Además de controlar el criterio de inclusión (F) se controló que la tolerancia de la variable incluida fuera superior a 0,01. La tolerancia de una variable se define como 1 menos el cuadrado del coeficiente de determinación ( $R^2$ ). Si el  $R^2$  entre una variable predictora y el resto de las variables independientes incluidas en la ecuación es próximo a 1, la inclusión de la variable predictora producirá colinealidad y las

estimaciones de algunos coeficientes de regresión no serán fiables. Por ello no deberían incluirse predictores con tolerancia menor a 0,01.

Se ha utilizado el coeficiente de determinación ajustado ( $R^2_{ap}$ ) como criterio para seleccionar el mejor modelo de regresión para cada parámetro farmacocinético.

Este criterio es el recomendado cuando se desea construir un modelo para estimar los parámetros.

En el análisis del comportamiento del modelo de regresión seleccionado respecto a las variables cualitativas estudiadas, se valoró si la población establecida en base a una determinada característica presentaba un modelo cuyo coeficiente de regresión se situaba dentro del intervalo de confianza del 95% del coeficiente de regresión de los distintos términos de la ecuación de regresión.

En el caso contrario se entiende que el modelo no es válido para explicar el comportamiento de dicha población siendo eliminada la variable del análisis final.

Con objeto de comprobar si el modelo estimado cumple las condiciones exigidas por el procedimiento de regresión lineal múltiple se procedió al análisis de residuales.

Los residuales presentan la parte no explicada por la ecuación de regresión. Si al representarlos gráficamente no se distribuyen de forma aleatoria (siguen algún patrón), indica que aún queda información sistemática que se puede extraer de los mismos.

Se excluyeron del modelo de regresión aquellos pacientes identificados como *outliers*, por el programa estadístico.

Con las variables seleccionadas (en el modelo de regresión inicial) como explicativas de la variabilidad de C<sub>1</sub>/F de voriconazol, se desarrolló otro modelo de regresión incluyendo todos los pacientes de la población de estimación junto con estas variables seleccionadas, con el fin de ver si eran capaces de explicar dicha variabilidad en el resto de individuos de la población.

Además de este análisis de regresión lineal, se analizaron las posibles diferencias a nivel de aclaramiento oral aparente de voriconazol en función de la categoría de obesidad, en base al IMC, a la que pertenecía cada paciente.

#### **3.4.2 Análisis de la influencia de variables sobre parámetros farmacocinéticos ( $k_a$ , $K_m$ , $V_{max}$ y $V_c$ ) de voriconazol estimados**

Se evaluaron variables:

- antropométricas y demográficas:
  - edad (años)
  - sexo
  - peso real (kg)
  - clasificación de obesidad en función del valor de IMC
- analíticas (recogidas el mismo día de la monitorización farmacocinética):

- función renal
    - Creatinina sérica (Cr) (mg/dL)
    - Aclaramiento de creatinina (ClCr) (mL/min) (estimado por la fórmula de Crockcroft y Gault, 1976; utilizando para su cálculo el peso actual del paciente)
    - Urea (g/L)
  - función hepática
    - Bilirrubina total y directa (BT y BD) (mg/dL)
    - Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) (UI/L)
    - Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) (UI/L)
    - Fosfatasa alcalina (FA) (UI/L)
    - Lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L)
    - Gammaglutamiltraspeptidasa (GGTP) (UI/L)
  - hemograma
    - Hemoglobina (Hb) (g/dL)
    - Neutrófilos (células/L)
    - Leucocitos (células/L)
    - Plaquetas (células/L)
- farmacocinéticas:



### 3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

---

- concentración sérica basal de voriconazol ( $C_{\min}$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )
- aclaramiento oral aparente de voriconazol (Cl/F) (L/h)
- de tratamiento:
  - dosis total diaria (mg) de voriconazol
  - forma farmacéutica
  - co-medicación: principio activo, dosis y vía de administración
- clínicas:
  - patología de base
  - comorbilidades

Al igual que en el punto anterior se desarrollaron modelos de regresión lineal simples y múltiples, así como un análisis inicial de correlación para cada uno de los parámetros antes citados. El método utilizado fue el mismo (“selección hacia adelante” o “*forward stepwise*”). Asumiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión de los modelos desarrollados (criterio de inclusión  $F=0,0001$  y criterio de exclusión  $F=0$ ).

Se excluyeron del modelo de regresión aquellos pacientes identificados como *outliers*, por el programa estadístico.

Con las variables seleccionadas (en el modelo de regresión inicial) como explicativas de la variabilidad de cada uno de los parámetros farmacocinéticos estudiados, se desarrolló otro modelo de regresión incluyendo todos los pacientes de la población de

estimación junto con estas variables seleccionadas, con el fin de ver si eran capaces de explicar dicha variabilidad en el resto de individuos de la población.

Además, se realizó un análisis más exhaustivo de aquellos parámetros que mostraron mayor variabilidad (según valor de coeficiente de variación), analizando aquellas variables que pudieran tener una mayor influencia en dicha variabilidad.

### 3.4.3 Concentración sérica basal de voriconazol ( $C_{\min}$ )

Se evaluaron variables:

- antropométricas y demográficas:
  - edad (años)
  - sexo
  - peso real (kg)
  - clasificación de obesidad en función del valor de IMC
- analíticas (recogidas el mismo día de la monitorización farmacocinética):
  - función renal
    - Creatinina sérica (Cr) (mg/dL)
    - Aclaramiento de creatinina (ClCr) (mL/min) (estimado por la fórmula de Crockcroft y Gault, 1976; utilizando para su cálculo el peso actual del paciente)
    - Urea (g/L)

- función hepática
  - Bilirrubina total y directa (BT y BD) (mg/dL)
  - Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) (UI/L)
  - Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) (UI/L)
  - Fosfatasa alcalina (FA) (UI/L)
  - Lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L)
  - Gammaglutamiltraspeptidasa (GGTP) (UI/L)
- hemograma
  - Hemoglobina (Hb) (g/dL)
  - Neutrófilos (células/L)
  - Leucocitos (células/L)
  - Plaquetas (células/L)
- de tratamiento:
  - dosis total diaria (mg) de voriconazol
  - forma farmacéutica
  - co-medicación: principio activo, dosis y vía de administración
- clínicas:
  - patología de base
  - comorbilidades

Inicialmente se realizó un análisis de correlación entre estas variables y  $C_{\min}$  de voriconazol. La posible influencia de estas variables en la concentración mínima de voriconazol se analizó mediante las técnicas de regresión lineal descritas con anterioridad. Nuevamente se asumieron los mismos criterios de inclusión y exclusión que en los apartados anteriores (criterio de inclusión  $F=0,0001$  y criterio de exclusión  $F=0$ ).

Se excluyeron del modelo de regresión aquellos pacientes identificados como *outliers*, por el programa estadístico.

Con las variables seleccionadas (en el modelo de regresión inicial) como explicativas de la variabilidad de  $C_{\min}$  de voriconazol, se desarrolló otro modelo de regresión incluyendo todos los pacientes de la población de estimación junto con estas variables seleccionadas, con el fin de ver si eran capaces de explicar dicha variabilidad en el resto de individuos de la población.

Se analizaron los principales motivos de la obtención de la concentración sérica basal fuera del rango terapéutico establecido (1,5-5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

Se analizaron posibles diferencias existentes a nivel de concentración sérica basal que mostraban los pacientes en función de la categoría de obesidad (en base al valor de IMC).

### **3.5 Fase II: Análisis de las relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK-PD)**

En esta fase se incluyeron todos aquellos pacientes de la primera fase de los que se dispusiera de información completa de las siguientes variables de eficacia y toxicidad.

- Variables de eficacia:
  - Temperatura oral: se define fiebre como una única toma de temperatura oral de 38,5°C mantenido durante una hora o la toma de 3 mediciones de 38° en 24 h. Se realizaron determinaciones de temperatura oral al menos una vez en cada turno de enfermería (mañana, tarde y noche). Se evalúa:
    - valor en cada medición
    - resuelve (SI/NO)
    - tiempo de resolución
  - Parámetros analíticos (valores recogidos el mismo día de la monitorización farmacocinética, resuelve SI/NO, tiempo de resolución):
    - Procalcitonina (mg/dL)
    - Proteína C Reactiva (PCR) (mg/dL)
    - Hemograma
      - Hemoglobina (Hb) (g/dL)
      - Neutrófilos (células/L)

- Leucocitos (células/L)
- Plaquetas (células/L)
- Pruebas de imagen (por ejemplo, placa de tórax en procesos respiratorios)
- Otros síntomas del proceso infeccioso (resuelve SI/NO y tiempo de resolución):
  - dolor de cabeza
  - postración
  - disnea
- Tipo de respuesta al tratamiento (Pascual A *et al.*, 2008; Herbrecht R *et al.*, 2002; Jacobs F *et al.*, 2012):
  - Completa: resolución de síntomas y signos infecciosos en 7 días tras el inicio de voriconazol
  - Parcial: mejora de al menos un 50% de todos los signos y síntomas clínicos de IFI y las pruebas de imagen (quienes tuvieran) en menos de 7 días tras el inicio del tratamiento con voriconazol
  - Estable: ausencia de empeoramiento clínico en al menos 7-14 días tras el inicio del tratamiento
  - Fallida: si transcurridos 14 días tras el inicio del tratamiento, el cuadro clínico ha empeorado o

no se ha producido mejoría. (Maertens J. *et al*, 2006).

- Variables clínicas de toxicidad
  - Alteraciones visuales: fotofobia, alteración de la percepción visual, visión borrosa, cambios en la visión de los colores o alucinaciones (Tan K *et al.*, 2006)
  - Alteraciones neurológicas (signos y síntomas sugestivos de neurotoxicidad grado 2): síntomas que no llegan a interferir en la vida diaria pero que limitan las actividades (por ejemplo, dolor de cabeza) (Imhof A *et al.*, 2006)
  - Disfunción renal: se define como un aumento de la creatinina de 0,3 mg/dl en 48 horas. En el caso de pacientes con patología renal de base se considera que han sufrido un cuadro de toxicidad renal cuando se produce un incremento de 1 mg/dl en 48 h en el valor basal de creatinina sérica (Pascual A *et al.*, 2008)
  - Hepatotoxicidad: se define como el incremento del límite superior del valor normal de AST o ALT en más de 2,5 veces o en más de 3 veces el de fosfatasa alcalina o bilirrubina total (Pascual A *et al.*, 2008)
  - Toxicidad cardíaca: cambios significativos en el electrocardiograma (ECG) como prolongación del intervalo QT.

### **3.5.1 Análisis de la relación entre los parámetros farmacocinéticos de voriconazol y la incidencia de eficacia terapéutica**

Ya que la variable "tipo de respuesta al tratamiento" engloba todas las demás variables relacionadas con la eficacia del antifúngico, se ha seleccionado ésta para el análisis, mediante regresión logística de la relación, entre eficacia y los parámetros farmacocinéticos. El objeto de este estudio es determinar la capacidad predictiva de algunos de estos parámetros cinéticos, como aclaramiento oral aparente o concentración mínima, con la eficacia de voriconazol. Se agruparon los diferentes tipos de respuesta al tratamiento, en respuesta al tratamiento (completa, parcial o estable) o fracaso al tratamiento.

### **3.5.2 Relación entre los parámetros farmacocinéticos de voriconazol y la incidencia de toxicidad**

La relación entre los parámetros farmacocinéticos de voriconazol y la aparición de toxicidad asociada a la administración del tratamiento antifúngico se ha analizado estudiando diferentes tipos de efectos: toxicidad hepática, toxicidad renal, toxicidad neurológica, toxicidad visual y toxicidad cardiaca.

En aquellos casos en los que se halle, alguna variable relacionada con alguno de los tipos de toxicidad analizados; se desarrollaría una curva ROC, con el fin de hallar un punto de corte para esa variable que permita determinar qué pacientes presentan una alta probabilidad de sufrir un cuadro tóxico.



#### 3.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa STATISTICA TM versión 6.0 para Windows de StatSoft TM, Inc.

Primero, se describieron las variables recogidas. Las variables cualitativas se describieron atendiendo a la frecuencia de cada uno de sus valores, y como estadístico se utilizó la moda. Para las variables cuantitativas discretas se calcularon como estadísticos la mediana, los percentiles 25 y 75, la media y la desviación típica. Para las variables cuantitativas continuas se utilizaron como estadísticos la media aritmética, la desviación típica y el coeficiente de variación, si seguían una distribución normal, y la mediana y los percentiles 25 y 75, si no se ajustaban a una distribución normal. Estas variables se representaron mediante histogramas de frecuencias y diagramas de caja.

El supuesto de concordancia entre la distribución seguida por una muestra y la distribución normal se valoró mediante el test de Shapiro-Wilk, también se realizó un examen visual del histograma comparado con una distribución normal y se valoró la asimetría. Se realizó un examen del gráfico de caja y se valoró el coeficiente de curtosis.

En el caso de que la muestra siguiera una distribución normal se utilizó una inferencia estadística paramétrica, y en caso, contrario una no paramétrica.

En los test de hipótesis se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas si la probabilidad de ocurrir la hipótesis nula era menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ), muy significativa si  $p$  era menor de 0,01 y altamente significativas si  $p$  era menor de 0,001. Si la  $p$  era mayor o igual a 0,10, se aceptó la hipótesis nula y se consideró que no existían diferencias significativas. Cuando el valor de  $p$  estuvo comprendido entre 0,05 y 0,1 se consideró que había una tendencia a la significación.

Como test de hipótesis paramétricos para comparar dos medias se utilizó el de T de Student para muestras pareadas, si las muestras estaban apareadas, y en el caso de muestra independientes el de T de Student si había homogeneidad de varianzas o el test de Welch en caso de falta de homocedasticidad.

Como test de hipótesis no paramétricos para muestras pareadas se utilizó el test de los rangos de Wilcoxon para muestras con distribución simétrica de datos y en caso de asimetría el test de los signos.

Para el análisis de frecuencias se utilizó el test de contingencia de Chi-cuadrado. En el caso de tablas de contingencia de 2x2 se utilizó el estadístico exacto de Fisher.

Para analizar la correlación entre variables, se estudió primero la normalidad de ambas variables. En caso de cumplirse, se analizó la correlación mediante el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) y, en caso contrario mediante el coeficiente de correlación rho de Spearman ( $r_s$ ).

Como prueba no paramétrica entre 3 o más muestras independientes se utilizó el test de Kruskal-Wallis, en caso de distribuciones similares, o en caso contrario, el test de la mediana, usando como análisis *a posteriori* ajustados por Bonferroni con U de Mann-Whitney o test de la Mediana.

En el análisis de regresión lineal se analizaron primero los gráficos de dispersión de las variables predictoras respecto a la dependiente, y se calculó el coeficiente de regresión con las bandas de confianza del 95%, para determinar si la pendiente de la línea de regresión era significativa. Posteriormente, se verificó el cumplimiento de la aplicación de la regresión valorando la normalidad de los residuos no tipificados y la inspección visual del histograma de los residuos del valor pronosticado tipificado frente a los residuos tipificados.

El análisis multivariante mediante la regresión logística, se realizó para predecir el resultado de variables categóricas como, por ejemplo la respuesta, al tratamiento en función de diferentes variables independientes o predictoras. Para comprobar que el modelo se ajustaba efectivamente a los datos usados, para estimarlo, se realizó un test de bondad de ajuste. Se consideró el modelo adecuado, cuando el test de Hosmer-Lemeshow no resultó significativo.



## **4. RESULTADOS**

---



## 4. RESULTADOS

### 4.1 Pacientes

En el periodo de estudio se monitorizaron 125 concentraciones de voriconazol en suero correspondientes a 125 pacientes. Dos de ellos fueron excluidos por tratarse de pacientes pediátricos, otro por tratarse de un paciente adulto que había discontinuado el tratamiento 15 días antes de realizar la determinación sérica del fármaco y otros dos pacientes al no detectarse presencia de voriconazol en suero, achacable a falta de adherencia al tratamiento. Los 120 pacientes restantes, se subdividieron en dos grupos para constituir la población de estimación (n=95) y la de validación (n=25).

De los 95 pacientes de la población de estimación, se excluyeron 13 por motivos relacionados con el desarrollo del modelo farmacocinético poblacional que se comentarán posteriormente. Entre estos 13 pacientes hubo 3 mujeres y 10 hombres que presentaron las características, que se recogen en la tabla 4.1.

Por tanto en la descripción de las variables se consideraron los 82 pacientes restantes, que constituyen la población de estimación

**Tabla 4.1. Variables antropométricas, demográficas y farmacocinéticas. Pacientes excluidos (n=13).**

	Media	Mediana	DE	P25-P75
<b>Edad (años)</b>	55,69	65	15,04	37-80
<b>Talla (cm)</b>	169,46	169	1,61	168-172
<b>Peso real (kg)</b>	60,06	62,5	7,36	48-73,2
<b>C<sub>min</sub> (µg/mL)</b>	2,59	2,3	1,51	0,85-6
<b>Cl/F (L/h)</b>	0,10	0,08	0,09	0,08-0,02

*DE: desviación estándar; P25: percentil 25, P75: percentil 75; C<sub>min</sub>: concentración sérica basal de voriconazol; Cl/F: aclaramiento oral aparente de voriconazol; n: número de pacientes*

**Tabla 4.2. Variables fisiopatológicas y microbiológicas. Pacientes excluidos (n=13).**

	n (%)
<b>Diagnóstico basal:</b>	
- infeccioso	10 (76,93)
- cardiovascular	3 (23,07)
<b>Localización de la infección:</b>	
- pulmonar	12 (92,3)
- sistémica	1 (7,69)
<b>Microorganismo aislado*:</b>	
- <i>Aspergillus fumigatus</i>	13 (69,23)
- Cultivo negativo	3 (23,07)
- <i>Candida albicans</i>	1 (7,69)

*\*: uno de los pacientes estuvo infectado por dos microorganismos al mismo tiempo; n: número de pacientes*



Los pacientes que finalmente se incluyeron para el desarrollo del modelo poblacional y posterior estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales, como se ha comentado anteriormente, fueron 82 en lugar de los 95 inicialmente reclutados para cumplir la estimación muestral.

Las características de los 13 pacientes excluidos se muestran en las tablas 4.1 y 4.2, pero conviene destacar además las siguientes consideraciones:

- tres pacientes fueron sospechosos de interacción farmacocinética entre voriconazol y un preparado natural llamado Pectomon®. En su composición incluye: *glycirriza glabra*, *malva silvestris*, *eucaliptus globulus*, *papaver rhoeas*, *plantago major* y *sambucus nigra*. Entre los posibles motivos de esta interacción, se baraja la posibilidad de una posible interacción farmacocinética a nivel de la isoforma CYP2C9. El aclaramiento oral aparente de voriconazol en estos pacientes, fue significativamente menor al valor medio de la población de estimación (1,51 vs 4,5 L/h). Se postuló la hipótesis de la inhibición del metabolismo de voriconazol por *glycirriza glabra*.
- cinco pacientes habían recibido de manera concomitante clindamicina, presentando concentraciones de voriconazol anormalmente bajas que sugirieron la existencia de una interacción. La inusual combinación de ambos fármacos y el empleo restringido de voriconazol en los hospitales,

junto con la baja frecuencia de monitorización, pueden explicar la falta de documentación.

- cinco pacientes presentaron también valores de aclaramiento oral aparente inusuales, sin evidenciarse posibles causas. No se detectaron interacciones farmacológicas, se confirmó una adecuada adherencia al tratamiento y no se objetivaron problemas de absorción.

Aunque el tamaño muestral se redujo a 82 individuos, con un nivel de confianza del 95% y la desviación estándar del volumen aparente de distribución del compartimento central del fármaco en la población de 173,49 L, como se había estimado, de acuerdo al trabajo de Hope WW *et al.* (2012), la precisión en la determinación de este volumen sería de  $\pm 37,6$  L en lugar de  $\pm 35$  L.

## 4.2 Variables

Las tablas 4.3, 4.4 y 4.5, muestran respectivamente las características antropométricas, demográficas y la clasificación de obesidad de los pacientes definitivamente incluidos en la población de estimación (n=82). Estas características se han subdividido, en función del sexo de los pacientes, ya que se hallaron diferencias estadísticamente significativas, entre ambos, a nivel de estas variables ( $p < 0,05$ ). Los datos fueron expresados como la media y desviación estándar (ésta última entre paréntesis) y mediana y los percentiles 25 y 75 (entre paréntesis).

**Tabla 4.3. Variables antropométricas y demográficas. Población de estimación femenina (n=30).**

	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
<b>Edad (años)</b>	60,06 (11,27)	60 (32 – 75)
<b>Talla (cm)</b>	160,86 (7,30)	163 (145 – 172)
<b>Peso real (kg)</b>	58,22 (12,33)	57,7 (40 – 103)
<b>Peso ideal (kg)</b>	53,34 (6,77)	55,1 (38,8 – 63,3)
<b>Peso ajustado 1(kg)</b>	55,29 (5,98)	53,46 (43,96 – 72,64)
<b>Peso ajustado 2(kg)</b>	54,56 (5,60)	54,62 (42,02 – 65,05)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,65 (5,30)	23,10 (14,87 – 40,23)

*DE: desviación estándar; P25: percentil 25, P75: percentil 75; Peso ajustado 1: estimado con el 40% del sobrepeso; Peso ajustado 2: estimado con el 25% del sobrepeso; IMC: índice de masa corporal; n: número de pacientes*

**Tabla 4.4. Variables antropométricas y demográficas. Población de estimación masculina (n=52).**

	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
<b>Edad (años)</b>	67,21 (12,44)	65 (20 – 88)
<b>Talla (cm)</b>	170,82 (6,13)	170 (155 – 186)
<b>Peso real (kg)</b>	70,97 (13,82)	71 (51,3 – 103)
<b>Peso ideal (kg)</b>	66,77 (5,57)	66,56 (52,4 – 80,60)
<b>Peso ajustado 1(kg)</b>	68,16 (8,56)	66,56 (46,54 – 87,56)
<b>Peso ajustado 2(kg)</b>	67,68 (7,50)	65,78 (48,47 – 84,95)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,15 (4,11)	23,47 (18,17 – 37,83)

*DE: desviación estándar; P25: percentil 25, P75: percentil 75; Peso ajustado 1: estimado con el 40% del sobrepeso; Peso ajustado 2: estimado con el 25% del sobrepeso; IMC: índice de masa corporal; n: número de pacientes; n: número de pacientes*

**Tabla 4.5. Clasificación de los pacientes según el criterio de obesidad de la OMS. Población de estimación (n=82).**

Grado de obesidad	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	% total
<b>Bajo peso</b>	7 (8,5)	2 (2,43)	10,97
<b>Peso Normal</b>	17 (20,73)	28 (34,14)	54,87
<b>Sobrepeso</b>	4 (4,87)	18 (21,95)	26,83
<b>Obesidad</b>	2 (2,43)	4 (4,87)	7,31

*n: número de pacientes*

#### 4. RESULTADOS

---

Los diagnósticos de base que presentaban los pacientes del presente estudio, y que supuso su ingreso en el centro hospitalario, así como las comorbilidades de los mismos están recogidos en las tablas 4.6 y 4.7.

**Tabla 4.6. Diagnóstico de base. Población de estimación (n=82).**

<b>Patología inicial</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Infecciosa</b>	48	58,53
<b>Enfermedad oncohematológica</b>	19	23,17
<b>Cardiológica</b>	3	3,65
<b>Quirúrgica</b>	5	6,10
<b>Digestiva/hepatopatía</b>	3	3,65
<b>Pulmonar</b>	2	2,44
<b>Neurológica</b>	2	2,44

*n: número de pacientes*

**Tabla 4.7. Comorbilidades. Población de estimación (n=82).**

<b>Comorbilidades</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Neoplasias:</b>		
- oncológicas	41	50,00
- hematológicas	10	12,19
<b>Patología respiratoria</b>	32	39,02
<b>HTA</b>	32	39,02
<b>IRC</b>	30	36,58
<b>Cardiopatía</b>	24	29,26
<b>DM II</b>	17	20,73
<b>Hepatopatía</b>	12	14,63
<b>Dislipemia</b>	11	13,41
<b>Infecciones respiratorias de repetición</b>	10	12,19
<b>Transplante de órgano sólido</b>	9	10,97

*n*: número de pacientes; *HTA*: hipertensión arterial; *DMII*: diabetes mellitus tipo II; *IRC*: insuficiencia renal crónica

La suma total de las comorbilidades antes citadas (n=228), no coincide con el número de pacientes sujetos de estudio (n=82), esto es debido a que en ocasiones alguno de los pacientes padecía más de una comorbilidad.

Las localizaciones de infección fúngica más frecuentes, quedan resumidas en la tabla 4.8.

**Tabla 4.8. Localización de la infección fúngica. Población de estimación (n=82).**

Localización de la infección	n	%
<b>Pulmonar</b>	59	71,95
<b>Mucosas</b>	8	9,75
<b>Abscesos</b>	4	4,87
<b>Biliar</b>	4	4,87
<b>Tracto urinario</b>	4	4,87
<b>Sistémica</b>	2	2,43

*n*: número de pacientes

En 78 pacientes (95,12%) se dispuso de una muestra microbiológica antes del inicio de tratamiento.

En cuanto a los microorganismos aislados en dichos cultivos se observó una amplia variedad de especies, entre las que destacaron *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*. Trece (15,85%) de estos cultivos fueron informados como negativos, al no aislarse microorganismo alguno, transcurridos los días pertinentes al período de incubación de las muestras en los medios de cultivo. En las tablas 4.9 y 4.10 se resumen los hongos aislados (correspondientes a los 65 cultivos informados como positivos) y las CMI (expresadas como mediana y los percentiles 25 y 75, entre paréntesis) según los criterios de CLSI disponibles para algunos de ellos. Cabe destacar que en alguno de los cultivos informados como positivos, se identificó más

de un microorganismo. En total fueron identificados 69 microorganismos.

**Tabla 4.9. Microorganismos aislados. Población de estimación (n=82).**

Microorganismos	n	%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	21	25,61
<i>Candida albicans</i>	22	26,83
<i>Candida glabrata</i>	9	10,97
<i>Candida krusei</i>	7	8,53
<i>Candida parapsilosis</i>	4	4,88
<i>Candida tropicales</i>	2	2,44
<i>Aspergillus spp.</i>	1	1,22
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1,22
<i>Aspergillus flavus</i>	1	1,22
<i>Fusarium spp.</i>	1	1,22

*n*: número de pacientes



**Tabla 4.10. La mediana de la CMI para voriconazol de los microorganismos aislados. Población de estimación (n=82).**

Microorganismos	n	CMI (mg/L)(P25-P75)
<i>Candida albicans</i>	1	1
<i>Candida glabrata</i>	6	0,75 (0,08-8)
<i>Candida krusei</i>	4	0,28 (0,06-2)
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0,06
<i>Candida tropicales</i>	1	0,06
<i>Aspergillus flavus</i>	1	0,06

*n*: número de pacientes; *CMI*: concentración mínima inhibitoria; *P25*: percentil 25, *P75*: percentil 75

La suma total de los microorganismos aislados que disponían de CMI (n=14) no coincidía con la suma total de microorganismos identificados (n=69) puesto que para todos ellos no se cuantificó la CMI una vez identificados. Aquellas cepas de *C. glabrata* y *C. Krusei* con CMI > 2 mg/L fueron consideradas como resistentes según los criterios de CLSI.

Las variables analíticas que presentaban los pacientes sujetos de este estudio (recogidas el mismo día de la monitorización farmacocinética) quedan resumidas en la tabla 4.11, expresadas mediante la mediana y los percentiles 25 y 75 entre paréntesis, al tratarse de distribuciones no normales y además divididas en función del sexo del paciente:

Tabla 4.11. Variables analíticas. Población de estimación (n=82).

	Mujeres (n)	Mediana (P25-P75)	Hombres (n)	Mediana (P25-P75)	p
<b>Cr (mg/dL)</b>	30	0,8 (0,4 – 5,7)	52	1,1 (0,3 - 3,1)	0,05
<b>ClCr (mL/min)</b>	30	68,1 (8,55 – 174,06)	52	68,75 (18,26 - 353,89)	0,41
<b>Urea sérica (g/L)</b>	29	0,56 (0,19 – 1,19)	46	0,44 (0,09 - 2,64)	0,19
<b>BT (mg/dL)</b>	23	0,46 (0,09 – 6,75)	41	0,69 (0,1 - 24,83)	0,04
<b>BD (mg/dL)</b>	23	0,2 (0,04 – 4,44)	41	0,34 (0,05 – 23,48)	0,08
<b>GOT (UI/L)</b>	23	17 (5 – 938)	42	17,5 (7 - 83)	0,55
<b>GPT (UI/L)</b>	24	13,5 (6 - 139)	43	17 (3 - 78)	0,73
<b>FA (UI/L)</b>	21	87 (28 - 293)	41	90 (38 - 934)	0,28
<b>LDH (UI/L)</b>	15	338 (11,8 - 794)	19	305 (15 - 716)	0,66
<b>GGTP (UI/L)</b>	22	52,5 (14 – 373)	43	102 (3,9 - 1010)	0,08
<b>Hb (g/dL)</b>	28	10,15 (8,3 - 13,7)	50	10,4 (7,4 - 16,6)	0,47
<b>Neutrófilos (células/L)</b>	28	6,62 (0,02 – 16,62)	50	4,3 (0,95 - 16,61)	0,14
<b>Leucocitos (células/L)</b>	28	8,53 (0,02 – 18,7)	50	6,8 (2,3 - 19)	0,27
<b>Plaquetas (células/L)</b>	28	208,5 (10 – 608)	50	193,5 (22 - 721)	0,64
<b>PCR (mg/dL)</b>	27	6,3 (0,4 – 38,08)	34	5 (0,1 – 28,78)	0,47
<b>Procalcitonina (mg/dL)</b>	15	0,33 (0,05 – 19,57)	20	0,28 (0,05 - 9,28)	0,88

*n*: número de pacientes; **P25**: percentil 25, **P75**: percentil 75; **Cr**: creatinina sérica; **ClCr**: aclaramiento renal de creatinina; **BT**: bilirrubina total sérica; **BD**: bilirrubina directa sérica; **GOT**: Transaminasa glutámico oxalacética; **GPT**: Transaminasa glutámico-pirúvica; **FA**: fosfatasa alcalina; **LDH**: lactato deshidrogenasa; **GGTP**: gammaglutamiltraspeptidasa; **Hb**: hemoglobina; **PCR**: proteína C reactiva; **p**: probabilidad asociada al estadístico

#### 4. RESULTADOS

---

Cabe destacar que el percentil 75 de las variables relacionadas con la función hepática (bilirrubina y transaminasas), presentan cifras elevadas. Esto puede deberse, en parte, a aquellos pacientes que sufrieron hepatotoxicidad relacionada con administración de voriconazol.

Las variables farmacocinéticas quedan resumidas en la tabla 4.12. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

**Tabla 4.12. Variables farmacocinéticas de voriconazol. Población de estimación (n=82).**

	<b>Mediana (P25-P75)</b>
<b>Días de tratamiento</b>	15 (3 – 232)
<b>Nº de monitorizaciones</b>	1 (1-11)
<b>C<sub>min</sub> (µg/mL)</b>	3,25 (0,16 -14)
<b>Cl/F (L/h)</b>	4,50 (1,19 -104,16)
<b>Cl·F<sup>-1</sup>·peso real<sup>-1</sup> (L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)</b>	0,07 (0,02 - 1,48)
<b>Cl·F<sup>-1</sup>·peso justado 1<sup>-1</sup> (L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)</b>	0,07 (0,02 - 1,43)
<b>Cl·F<sup>-1</sup>·peso justado 2<sup>-1</sup> (L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)</b>	0,07 (0,02 - 1,42)

*P25: percentil 25, P75: percentil 75; Cl/F: aclaramiento oral aparente de voriconazol; Peso ajustado 1: estimado con el 40% del sobrepeso; Peso ajustado 2: estimado con el 25% del sobrepeso C<sub>min</sub>: concentración sérica basal de voriconazol; n: número de pacientes; n: número de pacientes*

La dosis media diaria de voriconazol administrada en los pacientes de la población de estimación fue 360,85 mg (DE 94,44

mg). El voriconazol fue administrado en todas las ocasiones por vía oral. En un 17,07% (n=14) de los pacientes como suspensión oral y en un 82,92% (n=68) como comprimidos orales.

Se recogió la co-medicación que estos pacientes recibían junto con voriconazol (tabla 4.13). Los fármacos con potencialidad de interacción farmacológica se agruparon en función de su efecto de la siguiente manera:

- fármacos considerados como inhibidores del metabolismo de voriconazol (FIH): fluconazol (administrado previo al inicio de voriconazol), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol), amiodarona y eritromicina
- fármacos considerados como inductores del metabolismo de voriconazol (FID): dexametasona, prednisona, ritonavir y rifampicina
- fármacos que aceleran el tránsito intestinal (procinéticos): cinitaprida y domperidona
- fármacos laxantes: lactulosa, *plantago ovata* e hidróxido de magnesio
- fármacos que pudieran interferir en la absorción de voriconazol (FIA): almagato, sucralfato y poliestireno sulfonato cálcico.

Tabla 4.13. Co-medicación. Población de estimación (n=82).

Co-medicación	n	%
<b>Antibióticos</b>	40	48,78
<b>FIH:</b>		
- Fluconazol	6	
- Inhibidores de la bomba de protones	30	45,12
- Amiodarona	1	
- Eritromicina	1	
<b>FID:</b>		
- Ritonavir	1	
- Dexametasona	2	17,07
- Prednisona	11	
- Rifampicina	1	
<b>Procinéticos:</b>		
- Cinitaprida	7	24,39
- Domperidona	13	
<b>Laxantes:</b>		
- Lactulosa	7	
- Hidróxido de magnesio	1	12,19
- <i>Plantago ovata</i>	2	
<b>FIA:</b>		
- Almagato	2	
- Sucralfato	2	6,09
- Poliestireno sulfonato cálcico	1	
<b>Otros antifúngicos</b>	2	2,43
<b>Antivirales</b>	1	0,12

*n*: número de pacientes; **FIH**: fármacos inhibidores del metabolismo de voriconazol; **FID**: fármacos inductores del metabolismo de voriconazol; **FIA**: fármacos que pueden interferir en la absorción de voriconazol

Otros fármacos recogidos entre la co-medicación fueron antibióticos como: vancomicina, linezólido, piperacilina-tazobactam, clindamicina, cotrimoxazol, levofloxacino. Asimismo, algunos de estos pacientes recibieron otros antifúngicos al mismo tiempo que voriconazol: nistatina y caspofungina. Y por último un paciente recibió tratamiento con aciclovir al mismo tiempo que voriconazol.

#### **4.2.1 Estimación del error de la técnica analítica para la cuantificación de voriconazol en suero**

De acuerdo a la metodología explicada en el capítulo 3 de este trabajo se calculó la ecuación de error para esta técnica.

El rango de concentraciones séricas valorado para estimar el error de medida fue de 0 a 13 µg/mL.

Tras ajustar los datos de concentración experimental frente a su desviación estándar se seleccionó, como el más adecuado para representar dicha relación, de acuerdo al principio de parsimonia, el polinomio de segundo grado que el valor del coeficiente de determinación obtenido ( $R^2=0,965$ ) fue similar al estimado para el polinomio de tercer grado ( $R^2=0,968$ ).

La ecuación 1 muestra la expresión matemática del polinomio seleccionado para la estimación del error de la técnica analítica para la valoración de voriconazol en muestras séricas:

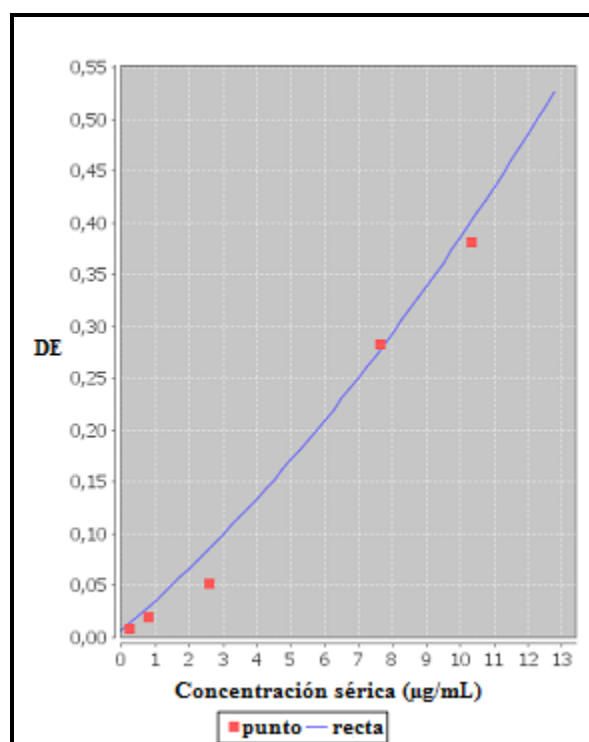
#### 4. RESULTADOS

---

$$DE (\mu\text{g/mL}) = 0,0665 + 0,02777C + 0,00102C^2 \quad (\text{Ecuación 1})$$

siendo *DE*: desviación estandar, *C*: concentraciones séricas basales.

En la figura 4.1 se muestra la representación gráfica del polinomio anteriormente descrito.



**Figura 4.1** Representación gráfica del polinomio de error de la técnica analítica para voriconazol. *DE*: desviación estándar

### **4.3 Fase Ia: Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional**

#### **4.3.1 Análisis farmacocinético**

Los modelos estructurales que se plantearon inicialmente fueron el modelo monocompartimental y el bicompartimental, ambos con cinética de eliminación del compartimento central no lineal, del tipo de Michaelis-Menten. Cada uno de ellos se planteó con 4 tamaños de malla diferentes (desde modelos de 10.007 puntos hasta modelos de 80.021 puntos). Entre todos los posibles modelos, se seleccionó el que presentó mejores valores para los criterios de selección descritos en el apartado de metodología.

#### **4.3.2 Selección del modelo poblacional**

En la tabla 4.14 se muestran los resultados de los criterios de selección de cada uno de los modelos farmacocinéticos planteados.

Los modelos monocompartimentales presentaron los mejores resultados para los criterios de información estadísticos (AIC, BIC, % información asociada al modelo y  $R^2$ ). De todos ellos el que presentó mejor comportamiento predictivo fue el señalado con el número 1, ya que presenta los resultados más bajos para AIC, BIC entropía y el mayor valor para el % de información asociada al modelo. Sin embargo, tal y como puede apreciarse en la tabla 4.14, las diferencias entre los ocho modelos valorados fueron pequeñas.



**Tabla 4.14. Resumen de los 8 modelos poblacionales propuestos inicialmente.**

Modelo	Mono/ bicompartimental	Puntos de malla	AIC	BIC	Entropía	% Información
1	Monocompartimental	10.007	118,07	134,91	4,67	124,33
2	Monocompartimental	20.011	119,29	136,13	4,78	119,84
3	Monocompartimental	40.009	118,77	135,61	4,75	117,93
4	Monocompartimental	80.021	118,15	134,99	4,81	115,49
5	Bicompartimental	10.007	136,04	168,53	4,63	124,8
6	Bicompartimental	20.011	135,64	168,13	4,81	119,45
7	Bicompartimental	40.009	134,43	166,92	4,78	117,66
8	Bicompartimental	80.021	132,71	165,20	4,73	116,33

***BIAS:** sesgo; **AIC:** criterio de Akaike; **BIC:** bayesian information criteria o criterio de Schwart; **% información:** porcentaje de información asociada al modelo.*

Los parámetros farmacocinéticos del modelo 1 se muestran en la tabla 4.15.

**Tabla 4.15. Parámetros farmacocinéticos poblacionales de voriconazol utilizando el modelo 1.**

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana (P25-P75)</b>	<b>CV (%)</b>
<b><math>k_a</math> (<math>h^{-1}</math>)</b>	82	3,3	3,7	1,4 (0,15-9,94)	110
<b><math>K_m</math> (<math>\mu g/mL</math>)</b>	82	4,8	2,9	4,3 (1,04-9,86)	60
<b><math>V_{max}</math> (<math>\mu g/h</math>)</b>	82	35,6	20,6	30,9 (15,04-91,45)	58
<b><math>V_c</math> (L)</b>	82	303,6	187,8	245,1 (106,27-806,5)	62

*$k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central;  $n$ : número de pacientes;  $DE$ : desviación estándar;  $P25$ : percentil 25;  $P75$ : percentil 75;  $CV$ : coeficiente de variación*

En las tablas 4.16 y 4.17, se describen las matrices de covarianza y correlación del modelo seleccionado como óptimo.

**Tabla 4.16. Matriz de covarianza del modelo 1.**

	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	$K_m$ ( $\mu g/mL$ )	$V_{max}$ ( $\mu g/h$ )	$V_c$ (L)
$k_a$ ( $h^{-1}$ )	13,5	-1,3	-26,4	102,2
$K_m$ ( $\mu g/mL$ )	-13	8,4	25,0	-85,5
$V_{max}$ ( $\mu g/h$ )	-26,4	25,0	424,4	1669,2
$V_c$ (L)	102,2	-85,5	1669,2	35287,2

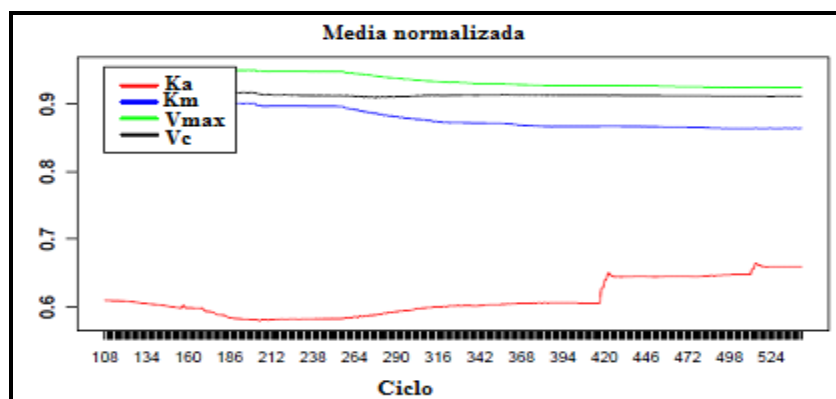
$k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central

**Tabla 4.17. Matriz de correlación del modelo 1.**

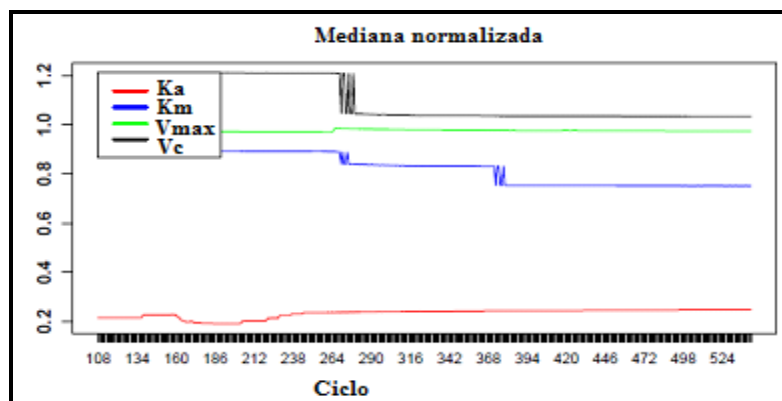
	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	$K_m$ ( $\mu g/mL$ )	$V_{max}$ ( $\mu g/h$ )	$V_c$ (L)
$k_a$ ( $h^{-1}$ )	1	-0,12	-0,35	0,15
$K_m$ ( $\mu g/mL$ )	-0,12	1	0,42	-0,16
$V_{max}$ ( $\mu g/h$ )	-0,35	0,42	1	0,43
$V_c$ (L)	0,15	-0,16	0,43	1

$k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central

Los gráficos de convergencia se muestran en las figuras 4.2 y 4.3. En ambas figuras se observa como los parámetros  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$  alcanzan la convergencia en ciclos muy tempranos, y sin embargo,  $k_a$  tarda en alcanzarla un número mayor de ciclos.



**Figura 4.2** Gráfico de convergencia de las iteraciones con las medias de los parámetros.  $k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central

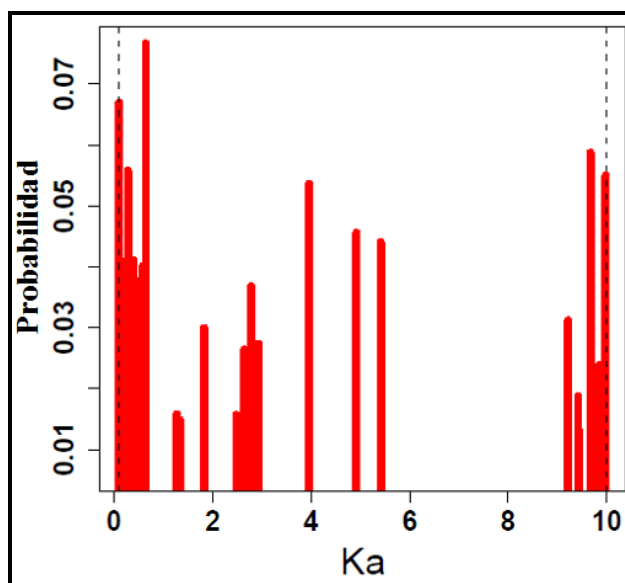


**Figura 4.3** Gráfico de convergencia de las iteraciones con las medianas de los parámetros.  $k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central

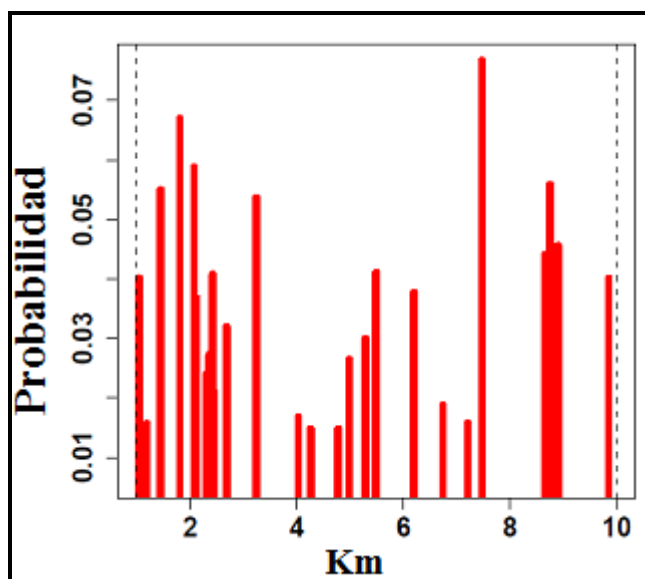
#### 4. RESULTADOS

---

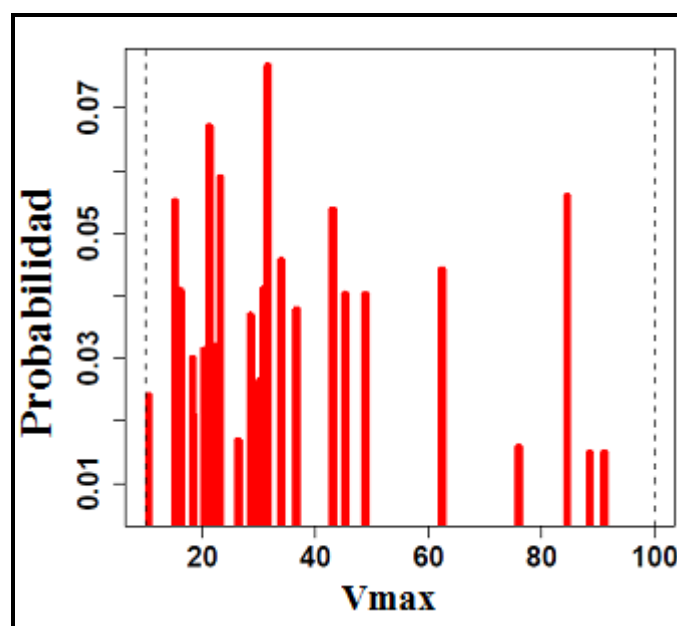
Las figuras 4.4 a 4.9, recogen los gráficos de densidad de probabilidad marginal de los parámetros  $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$  de la población calculadas por NPAG a partir de los datos de las concentraciones séricas obtenidas de los sujetos de este estudio.



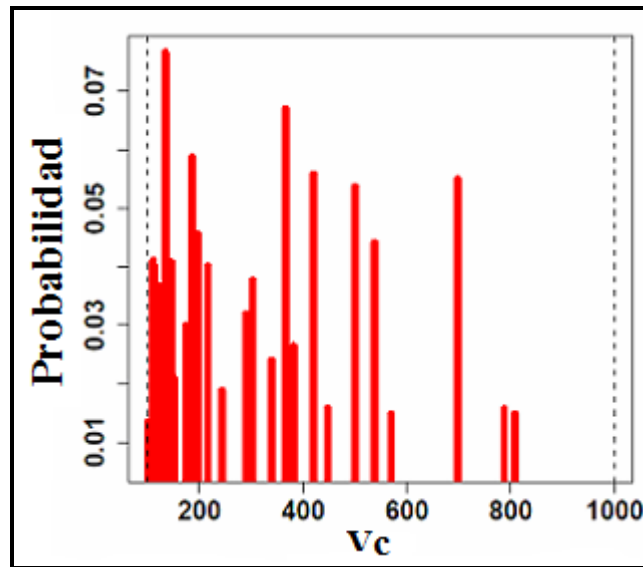
**Figura 4.4** Función de densidad de probabilidad marginal de la constante de velocidad de absorción ( $k_a$ ) ( $h^{-1}$ ) calculado por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol de los sujetos de este estudio.



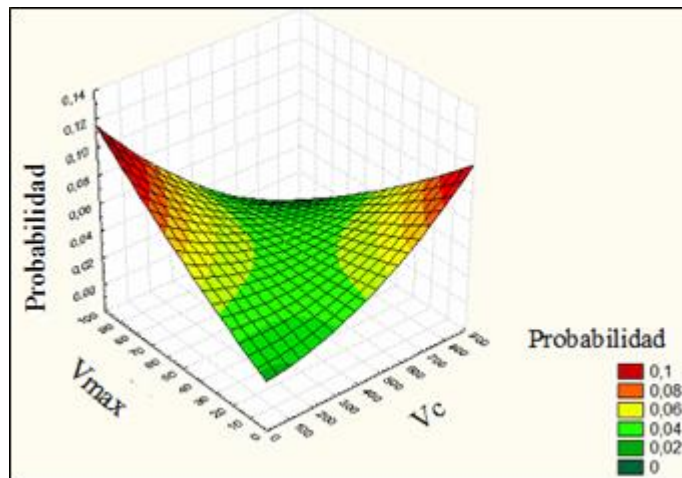
**Figura 4.5** Función de densidad de probabilidad marginal de la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ ) calculado por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol de los sujetos de este estudio.



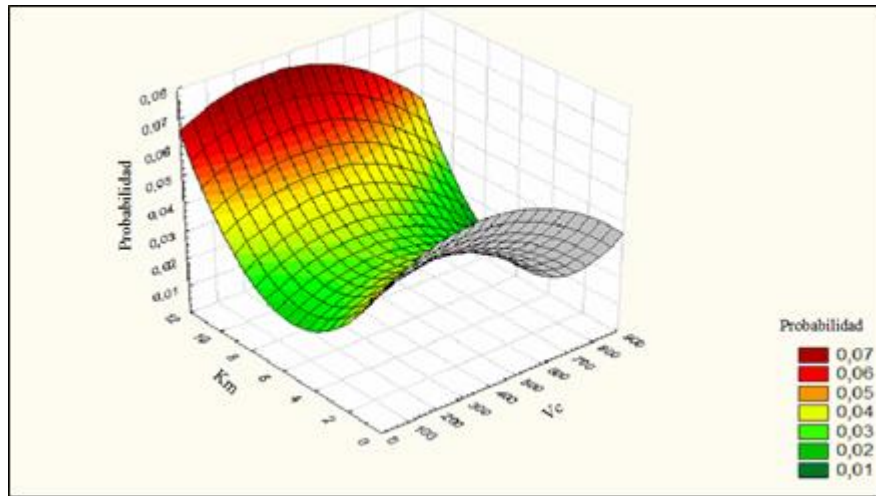
**Figura 4.6** Función de densidad de probabilidad marginal de la velocidad máxima de biotransformación ( $V_{\text{max}}$ ) ( $\mu\text{g/h}$ ) calculado por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol de los sujetos de este estudio.



**Figura 4.7** Función de densidad de probabilidad marginal del volumen de distribución del compartimento central ( $V_c$ ) (L) calculado por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol de los sujetos de este estudio.



**Figura 4.8** Gráfico tridimensional de densidad conjunta de probabilidad del volumen de distribución del compartimento central ( $V_c$ ) (L) y la velocidad máxima de biotransformación ( $V_{max}$ ) ( $\mu\text{g/h}$ ) calculado por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol de los sujetos de este estudio.



**Figura 4.9** Gráfico tridimensional de densidad conjunta de probabilidad del volumen de distribución del compartimento central ( $V_c$ ) (L) y la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ ) calculado por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol de los sujetos de este estudio.

### 4.3.3 Validación interna

Se realizó una doble validación interna: básica y avanzada. La validación interna básica se llevó a cabo por medio de dos técnicas: estimación de errores de predicción y gráfico ajustado de bondad de ajuste ( $R^2$ ). La validación interna avanzada fue desarrollada por medio de la técnica de "*Bootstrap*".

La primera se desarrolló siguiendo las recomendaciones de Sheiner y Beal, 1981 (teoría del error de predicción). De acuerdo a esta teoría, no sólo es importante que un modelo conduzca a una buena correlación entre los valores medidos y los predichos por el mismo, que tenga una buena correlación entre las muestras (coeficiente de determinación,  $R^2$ ), sino que debe presentar una buena



capacidad predictiva. Esta capacidad predictiva viene determinada por el sesgo y por la imprecisión.

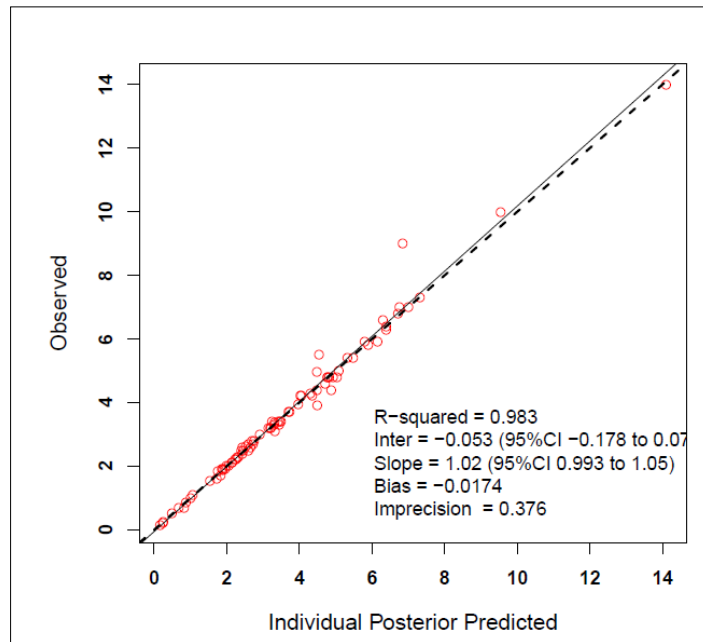
El sesgo (error cuadrático medio de predicción) y la imprecisión (error absoluto medio de predicción) proporcionados por el propio programa aparecen resumidos en la tabla 4.18.

**Tabla 4.18 Parámetros obtenidos de la relación observada entre las concentraciones séricas basales observadas y predichas.**

Parámetro	Valor
Sesgo (EAP)	-0,01
Imprecisión (EMP)	0,37

*EAP: error cuadrático medio de predicción; EMP: error absoluto medio de predicción*

La representación gráfica (gráfico de bondad de ajuste) de los valores de las concentraciones séricas basales observadas frente a las predichas calculadas con NPAG, así como el valor de  $R^2$  de dicho gráfico se muestran en la figura 4.10.



**Figura 4.10** Concentraciones séricas basales observadas frente a predichas mediante bayesianos en base a los parámetros farmacocinéticos calculados por NPAG. Población de estimación

Tal y como se observa en la figura 4.10, la pendiente de la recta presenta un intervalo de confianza del 95% que contiene al 1 y el IC95% de la ordenada en el origen incluye el cero.

La validación interna avanzada se realizó mediante la técnica de “*Bootstrap*”. Con los parámetros farmacocinéticos estimados para cada uno de los individuos introducidos en el estudio, se realizaron 1000 replicaciones mediante el programa STATA version 11.1. En la tabla 4.19 se resumen los datos obtenidos del modelado con *Bootstrap*.

**Tabla 4.19** Parámetros farmacocinéticos de voriconazol obtenidos por Bootstrap.

	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	$K_m$ ( $\mu g/mL$ )	$V_{max}$ ( $\mu g/h$ )	$V_c$ (L)
<b>Mediana</b>	0,63	4,89	30,52	228,26
<b>Límite inferior del IC90%, P5%</b>	-0,28	3,3	28,65	146,57
<b>Límite superior del IC90%, P95%</b>	1,5	6,48	32,9	309,95
<b>Error estándar</b>	0,46	0,81	0,95	41,67

*$k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central; IC90%: Intervalo de confianza del 90% de la mediana*

De la observación de la tabla 4.19 se deduce que el intervalo de confianza de la mediana por *Bootstrap* contenía la mediana de los parámetros poblacionales estimados por NPAG parametrizando por  $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$  (tabla 4.20).

**Tabla 4.20** Estimación de la mediana de los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos por NPAG.

	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	$K_m$ ( $\mu g/mL$ )	$V_{max}$ ( $\mu g/h$ )	$V_c$ (L)
<b>Mediana</b>	1,4	4,3	30,9	245,1

*$k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $K_m$ : constante de Michaelis-Menten;  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central*

En la tabla 4.21 se muestra que la exactitud para todos los parámetros calculados fue inferior al 14%.

**Tabla 4.21 Exactitud de los parámetros farmacocinéticos de voriconazol calculados por *Bootstrap*.**

	$k_a$	$K_m$	$V_{max}$	$V_c$
<b>Exactitud</b>	0,39	0,71	0,49	4,17

*k<sub>a</sub>*: constante de velocidad de absorción; *K<sub>m</sub>*: constante de Michaelis-Menten; *V<sub>max</sub>*: velocidad máxima de biotransformación; *V<sub>c</sub>*: volumen aparente de distribución del compartimento central

En base a estos resultados, se consideró validado internamente el modelo construido por NPAG parametrizando por  $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$ .

#### 4.3.4 Validación externa

##### 4.3.4.1 Comparativa de las poblaciones de estimación y validación

Al analizar las características de la población de estimación (n=82) y compararlas con las de la población de validación (n=25), se observaron importantes diferencias en el aclaramiento oral aparente (Cl/F) en un subgrupo de pacientes (n=6) de la segunda población. El aclaramiento oral aparente en estos seis pacientes fue de 17,39 (DE 11,44) L/h frente a 8,22L/h (DE 5,36) L/h del resto. Este elevado valor del aclaramiento está relacionado con cuadros de sospecha clínica de malabsorción, posibles polimorfismos en el CYP2C19 que confiere el

fenotipado de metabolizador ultrarrápido (\*17\*17) o interacciones farmacocinéticas.

Asimismo, se observaron diferencias en alguna de las comorbilidades y de los pesos de dosificación entre ambas poblaciones, pero no se consideró que condicionaran los resultados de la validación.

Se redujo por tanto el tamaño de la población de validación a 19 pacientes.

##### ***4.3.4.2 Descriptiva de la población de validación***

Para la validación externa del modelo desarrollado, se analizó la capacidad predictiva del mismo en una población externa de pacientes de características similares a los incluidos en el desarrollo del modelo. Las variables antropométricas, demográficas, fisiopatológicas, analíticas, y de tratamiento de la población usada para la validación externa del modelo se muestran en las tablas 4.22 a 4.29.

**Tabla 4.22. Variables antropométricas y demográficas. Población de validación femenina (n=6).**

	<b>Media (DE)</b>	<b>Mediana (P25-P75)</b>
<b>Edad (años)</b>	68,33 (8,59)	66 (62 – 85)
<b>Talla (cm)</b>	158,5 (3,98)	157 (155 – 164)
<b>Peso real (kg)</b>	78,51 (37,21)	60,75 (49 – 125,8)
<b>Peso ideal (kg)</b>	51,05 (3,62)	49,68 (47,86 – 56,05)
<b>Peso ajustado 1(kg)</b>	67,53 (22,13)	58,69 (48,54 – 95,35)
<b>Peso ajustado 2(kg)</b>	71,65 (27,77)	59,46 (48,71 – 106,77)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,39 (15,33)	22,80 (20,26 – 51,03)

*n*: número de pacientes; *DE*: desviación estándar; *P25*: percentil 25; *P75*: percentil 75; *Peso ajustado 1*: estimado con el 40% del sobrepeso; *Peso ajustado 2*: estimado con el 25% del sobrepeso; *IMC*: índice de masa corporal

**Tabla 4.23. Variables antropométricas y demográficas. Población de validación masculina (n=13).**

	Media (DE)	Mediana (P25-P75)
<b>Edad (años)</b>	65,61 (9,80)	59 (55 – 83)
<b>Talla (cm)</b>	177,23 (8,35)	181 (164 – 188)
<b>Peso real (kg)</b>	77,13 (13,36)	77 (51,9 – 96,3)
<b>Peso ideal (kg)</b>	72,59 (7,6)	76,02 (60,55 – 82,39)
<b>Peso ajustado 1(kg)</b>	75,32 (10,65)	75,71 (57,54 – 90,73)
<b>Peso ajustado 2(kg)</b>	76 (11,63)	75,63 (55,42 – 92,82)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,4 (2,84)	25,63 (17,95 – 28,62)

*n*: número de pacientes; *DE*: desviación estándar; *P25*: percentil 25; *P75*: percentil 75; *Peso ajustado 1*: estimado con el 40% del sobrepeso; *Peso ajustado 2*: estimado con el 25% del sobrepeso; *IMC*: índice de masa corporal

**Tabla 4.24. Clasificación de obesidad según criterio de la OMS. Población de validación (n=19).**

Grado de obesidad	Mujeres	Hombres	% total
	n (%)	n (%)	
<b>Bajo peso</b>	1 (5,26)	0	5,26
<b>Peso Normal</b>	2 (10,52)	6 (31,57)	42,1
<b>Sobrepeso</b>	3 (15,78)	5 (26,31)	42,1
<b>Obesidad</b>	0	2 (10,52)	10,52

*n*: número de pacientes; *OMS*: Organización Mundial de la Salud

**Tabla 4.25. Diagnóstico de base. Población de validación (n=19).**

<b>Patología inicial</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Infecciosa</b>	10	52,63
<b>Enfermedad oncohematológica</b>	4	21,05
<b>Pulmonar</b>	4	21,05
<b>Digestiva/hepatopatía</b>	1	5,26
<b>Quirúrgica</b>	0	0
<b>Cardiológica</b>	0	0
<b>Neurológica</b>	0	0

*n*: número de pacientes



**Tabla 4.26. Comorbilidades. Población validación (n=19).**

Comorbilidades	n	%
<b>HTA</b>	11	57,89
<b>Neoplasias:</b>		
- oncológicas	5	26,31
- hematológicas	5	26,31
<b>Dislipemia</b>	10	52,63
<b>Patología respiratoria</b>	7	36,84
<b>DM II</b>	5	26,31
<b>Cardiopatía</b>	4	21,05
<b>IRC</b>	3	15,78
<b>Transplante de órgano sólido</b>	2	10,52
<b>Hepatopatía</b>	1	5,26
<b>Infecciones respiratorias de repetición</b>	1	5,26

*n*: número de pacientes; *HTA*: hipertensión arterial; *DMII*: diabetes mellitus tipo II; *IRC*: insuficiencia renal crónica

Las localizaciones de infección fúngica más frecuentes quedan resumidas en la tabla 4.27.

**Tabla 4.27. Localización de la infección fúngica. Población de validación (n=19).**

<b>Localización de infección</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Pulmonar</b>	13	68,42
<b>Tracto urinario</b>	4	21,05
<b>Mucosas</b>	1	5,26
<b>Sistémica</b>	1	5,26

*n: número de pacientes*

En la tabla 4.28 se resumen los hongos aislados y la CMI del único organismo aislado que tenía disponible dicho dato, según los criterios de CLSI disponibles para algunos de ellos.

**Tabla 4.28. Microorganismos aislados. Población de validación (n=19).**

Microorganismos	n	%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	11	57,86
<i>Aspergillus spp.</i>	2	10,52
<i>Candida albicans</i>	2	10,52
<i>Candida glabrata</i>	1	5,26
<i>Candida tropicales</i>	1	5,26
<i>Candida krusei</i> *	1	5,26
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0
<i>Aspergillus terreus</i>	0	0
<i>Aspergillus flavus</i>	0	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	0

*n*: número de pacientes; \*: presentó una CMI de 0,5 mg/mL, en el resto de microorganismos aislados no fue posible recopilar dicho dato.

Las variables analíticas que presentaban los pacientes de la población de validación quedan resumidas en la tabla 4.29, expresadas mediante la mediana y los percentiles 25 y 75 (entre paréntesis). Se presentan de forma separada en hombres y mujeres.

Tabla 4.29. Variables analíticas. Población de validación (n=19).

	Mujeres (n)	Mediana (P25-P75)	Hombres (n)	Mediana (P25-P75)	p
Cr (mg/dL)	6	0,7 (0,6 – 3,5)	13	0,8 (0,4 - 3,1)	0,89
CICr (mL/min)	6	91,03 (11,89 – 194,69)	13	100,66 (20,53 – 244,68)	0,89
Urea sérica (g/L)	4	0,56 (0,18 – 1,76)	13	0,63 (0,12 - 1,48)	0,78
BT (mg/dL)	4	0,61 (0,37 - 2,41)	9	0,9 (0,22 – 1,78)	0,71
BD (mg/dL)	4	0,14 (0,09 - 2,11)	9	0,47 (0,1 – 1,44)	0,41
GOT (UI/L)	4	15,5 (12 - 248)	9	19 (8 – 27)	0,82
GPT (UI/L)	4	16,5 (9 - 32)	9	21 (6 - 105)	0,41
FA (UI/L)	4	64,5 (37 - 328)	9	90 (39 – 148)	0,60
LDH (UI/L)	2	462 (276 – 648)	7	524 (191 - 668)	0,88
GGTP (UI/L)	4	54,5 (20 - 243)	9	50 (12 – 546)	0,82
Hb (g/dL)	6	11,2 (10,5 - 13,8)	13	9,5 (8,1 - 14,4)	<b>0,01</b>
Neutrófilos (células/L)	6	4,12 (1,37 - 6,13)	13	4,94 (0,32 – 15,2)	0,57
Leucocitos (células/L)	6	6 (2,8 - 8,8)	13	6,7 (0,4 – 17)	0,70
Plaquetas (células/L)	6	184,5 (78 – 234)	13	122 (12 – 394)	0,17
PCR (mg/dL)	3	0,4 (0,14 – 6,4)	11	3,3 (0,6 – 33)	0,12
Procalcitonina (mg/dL)	2	0,72 (0,005 - 1,44)	6	1,93 (0,05 - 3,14)	0,42

*n*: número de pacientes; **P25**: percentil 25; **P75**: percentil 75; **Cr**: creatinina sérica; **CICr**: aclaramiento renal de creatinina; **BT**: bilirrubina total sérica; **BD**: bilirrubina directa sérica; **GOT**: Transaminasa glutámico oxalacética; **GPT**: Transaminasa glutámico-pirívica; **FA**: fosfatasa alcalina; **LDH**: lactato deshidrogenasa; **GGTP**: gammaglutamiltraspesptidasa; **Hb**: hemoglobina; **PCR**: proteína C reactiva; **p**: probabilidad asociada al estadístico

#### 4. RESULTADOS

---

Las variables farmacocinéticas quedan resumidas en la tabla 4.30.

**Tabla 4.30. Variables farmacocinéticas. Población de validación (n=19).**

	n	Mediana (P25-P75)
<b>Dias de tratamiento</b>	11	21 (6 – 42)
<b>Nº de monitorizaciones</b>	11	1 (1 – 5)
<b>C<sub>min</sub> VCZ (µg/mL)</b>	19	2,9 (0,9 – 5,3)
<b>Cl/F (L/h)</b>	19	5,74 (2,31 -13,88)
<b>Cl·F<sup>-1</sup>·peso real<sup>-1</sup> (L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)</b>	19	0,07 (0,04 – 0,19)
<b>Cl·F<sup>-1</sup>·peso justado 1<sup>-1</sup> (L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)</b>	19	0,08 (0,04 – 0,20)
<b>Cl·F<sup>-1</sup>·peso justado 2<sup>-1</sup> (L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)</b>	19	0,07 (0,04 – 0,20)

*n*: número de pacientes; *P25*: percentil 25; *P75*: percentil 75; *Cl/F*: aclaramiento oral aparente de voriconazol; *C<sub>min</sub>*: concentración sérica basal de voriconazo; *Peso ajustado 1*: estimado con el 40% del sobrepeso; *Peso ajustado 2*: estimado con el 25% del sobrepeso

La dosis media diaria de voriconazol en los pacientes de la población de validación fue de 368,42 (DE 133,55) mg. Fue administrado en todas las ocasiones por vía oral, siendo la forma galénica, suspensión oral, en un 36,84% (n=7) y en un 63,15% (n=12) comprimidos.

Siguiendo el mismo sistema de agrupación de fármacos aplicado en la población de estimación, en la tabla 4.31 se muestra la

co-medicación recibida por los pacientes de la población de validación.

**Tabla 4.31. Co-medicación. Población de validación (n=19).**

Co-medicación	n	%
<b>Antibióticos</b>	11	57,89
<b>FIH:</b>		
- <b>inhibidores de la bomba de protones</b>	7	36,84
<b>Procinéticos:</b>		
- <b>metoclopramida</b>	4	21,05
<b>FID:</b>		
- <b>dexametasona</b>	1	10,52
- <b>ritonavir</b>	1	
<b>Otros antifúngicos</b>	2	10,52
<b>Laxantes:</b>		
- <b>lactulosa</b>	1	5,26
<b>Antivirales</b>	1	5,26
<b>FIA</b>	0	0

*n*: número de pacientes; **FIH**: fármacos inhibidores del metabolismo de voriconazol; **FID**: fármacos inductores del metabolismo de voriconazol; **FIA**: fármacos que pueden interferir en la absorción de voriconazol

Al igual que en la población de estimación, entre la co-medicación destacó el uso de otros antiinfecciosos como: vancomicina, linezólido, piperacilina-tazobactam y levofloxacino.

Cinco pacientes además recibieron nistatina para casos de candidiasis orofaríngea.

#### 4.3.4.3 Validación externa

Empleando los parámetros poblacionales estimados en el modelo farmacostatístico final (tabla 4.15) se estimaron las concentraciones séricas basales predichas individuales de voriconazol en la población de validación. A partir de los valores individuales de concentración predicha de cada paciente y de las concentraciones reales observadas en estos pacientes se estimó el sesgo y la imprecisión.

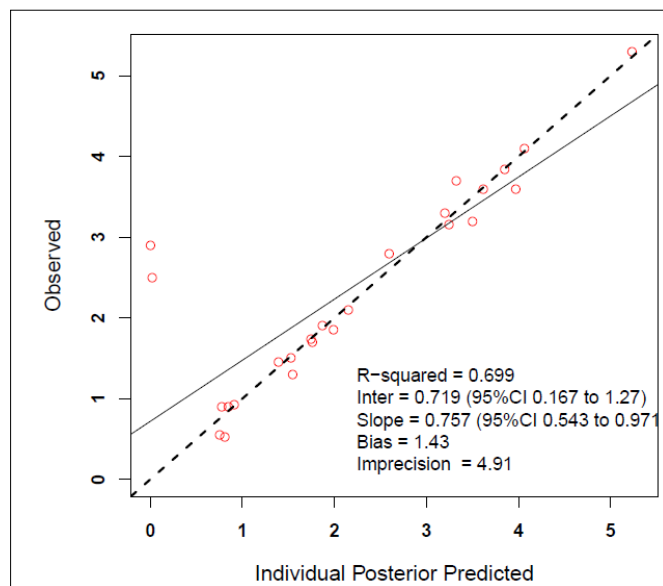
En la tabla 4.32 se recogen los valores de los  $R^2$ , sesgo e imprecisión. Como parámetro de tendencia central se empleó la mediana, por considerarse una medida más robusta frente a los valores extremos.

**Tabla 4.32: Validación del modelo farmacocinético poblacional.**

Parámetro	Valor
<b><math>R^2</math></b>	0,69
<b>Sesgo (EAP)</b>	1,43
<b>Imprecisión (EMP)</b>	4,91

*$R^2$ : coeficiente de determinación; EAP: error cuadrático medio de predicción; EMP: error absoluto medio de predicción*

En la figura 4.11 se muestra la representación gráfica de los valores de concentraciones séricas basales observadas frente a las predichas en la población de validación (n=19) tomando como parámetros farmacocinéticos poblacionales los estimados por NPAG en la población de estimación.



**Figura 4.11** Recta de validación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de voriconazol obtenidos a partir de la población de estimación por NPAG

#### 4.4 Fase Ib: Análisis de la relación entre diferentes variables y los parámetros farmacocinéticos de voriconazol

##### 4.4.1 Aclaramiento oral aparente de voriconazol (Cl/F)

Inicialmente las variables con una correlación estadísticamente significativa con el aclaramiento oral aparente de voriconazol fueron:



el recuento de neutrófilos en sangre ( $p=0,008$ ), las comorbilidades, como el hecho de padecer un proceso neoplásico ( $p=0,0003$ ), y el hecho de recibir tratamiento concomitante con fármacos que podrían inhibir el metabolismo del antifúngico ( $p=0,004$ ).

Se procedió entonces a establecer un modelo de regresión para el aclaramiento oral aparente mediante la técnica, ya explicada, de regresión lineal múltiple por el procedimiento secuencial.

En el análisis inicial de regresión lineal para el aclaramiento oral aparente de voriconazol se incluyeron 31 pacientes del total de 82 utilizados en el modelo farmacocinético poblacional, por ser los únicos que presentaban información completa sobre las variables de estudio.

Se identificaron 3 individuos como posibles *outliers*:

- Una mujer de 73 años con características antropométricas normales, que recibía tratamiento con voriconazol a dosis de 300 mg cada 12 h vía oral. Se le realizó una determinación sérica de voriconazol observando una  $C_{\min}$  de 0,68  $\mu\text{g/mL}$  equivalente a un  $\text{Cl/F}$  de 36,76 L/h. Entre la co-medicación que recibía la paciente en aquel momento, cabe destacar el uso concomitante de rifampicina. Además, debido a la situación clínica de la paciente fue necesario el uso de depuración extrarrenal, siendo sometida a un proceso de hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).
- Una mujer de 65 años con características antropométricas normales que recibía tratamiento con voriconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h. La determinación sérica de

voriconazol mostró una  $C_{\min}$  de 0,25  $\mu\text{g/mL}$ , equivalente a un  $\text{Cl/F}$  de 66,66 L/h. No se identificó ningún fármaco entre la co-medicación que recibía en el momento de la monitorización que hiciera pensar la existencia de una posible interacción farmacocinética. Aparentemente la paciente recibía la medicación correctamente y nada hacía sospechar la omisión de ninguna dosis. Sin embargo, al igual que la paciente anterior, debido a la evolución tórpida de la enfermedad, fue necesario el uso de técnicas de depuración extrarrenal, siendo sometida a HDFVVC.

- Una mujer, de nuevo de 65 años, con características antropométricas normales, que recibía voriconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h. Mostró una  $C_{\min}$  de voriconazol de 0,23  $\mu\text{g/mL}$  con un  $\text{Cl/F}$  de 72,46 L/h. Entre los fármacos que recibía de manera concomitante con voriconazol no fue posible identificar ninguno que hiciera pensar en una posible interacción farmacocinética. La paciente había recibido todas las dosis pautadas hasta el momento de la administración y aparentemente nada hacía sospechar que tuviera un problema de malabsorción. Ante estos resultados farmacocinéticos tan alejados de la mediana de nuestra población, se planteó un posible polimorfismo a nivel de alguna de las isoenzimas que metabolizan voriconazol. Únicamente en este caso se realizó la determinación, confirmándose dicha sospecha. Se trataba de una paciente que presentaba un fenotipado de

metabolizador ultrarrápido (\*17\*17) para la isoenzima CYP2C19.

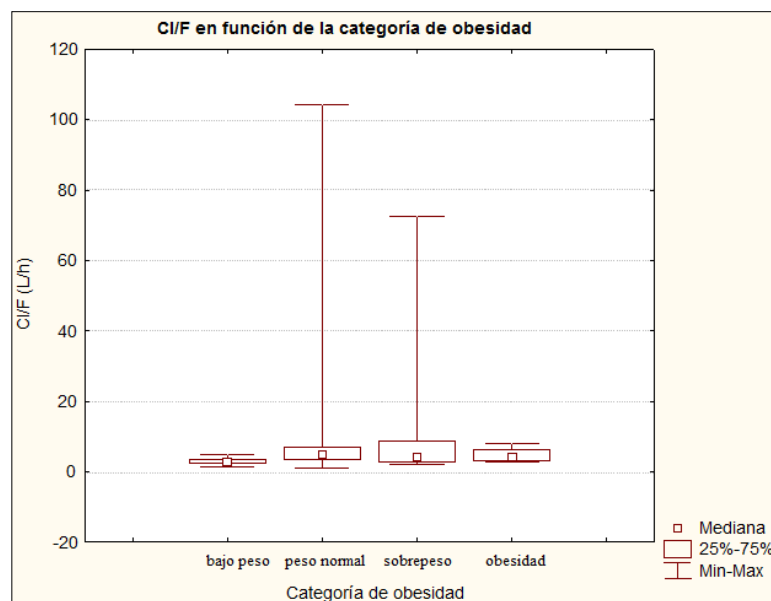
En el análisis de regresión lineal múltiple no fue posible llegar a identificar una o varias variables que explicaran la variabilidad del aclaramiento oral aparente del antifúngico de manera significativa. Esto puede ser debido a la reducción en el tamaño muestral exploratorio respecto al de los pacientes iniciales. Por tanto, no fue posible establecer un modelo de regresión para el Cl/F.

Debido a la enorme controversia ya comentada en torno a la influencia del IMC en la farmacocinética de voriconazol, se repitió el modelo de regresión de Cl/F incluyendo todos los pacientes que dispusieran las variable peso real corporal y/o IMC. De nuevo ninguna de las dos variables presentó una asociación estadísticamente significativa con el aclaramiento oral aparente de voriconazol.

##### ***4.4.1.1 Asociación entre el peso y/o IMC y el aclaramiento oral aparente de voriconazol***

Se analizó también la posible asociación entre los cuatro grupos de pacientes (catalogados según los criterios de obesidad dados por la OMS, basados en el IMC) y el Cl/F de voriconazol.

Se realizó un test de Kruskal-Wallis, con el fin de analizar las posibles diferencias a nivel de Cl/F entre los diferentes grupos de obesidad existentes en los pacientes incluidos en el estudio. Dicho análisis no detectó diferencias significativas en el Cl/F entre los grupos ( $p=0,051$ ). De hecho, si observamos los valores de la mediana y de los percentiles 25 y 75 del Cl/F de voriconazol de los distintos grupos identificados, vemos que son similares (figura 4.12).



**Figura 4.12** Aclaramiento oral aparente de voriconazol en los diferentes grupos de pacientes, definidos según la clasificación de obesidad de la OMS. *CI/F: aclaramiento oral aparente de voriconazol*

A pesar de este resultado, y teniendo en cuenta el valor de  $p$  obtenido para ese test ( $p=0,051$ ) y que los valores extremos para CI/F de voriconazol de las distintas categorías diferían significativamente, se analizó si existían diferencias entre parejas de categorías mediante un test de U de Mann-Whitney (tabla 4.33).

**Tabla 4.33. Probabilidad asociada al estadístico en el test de U de Mann-Whitney al comparar el aclaramiento oral aparente de voriconazol entre los diferentes grupos de pacientes, definidos según la clasificación de obesidad de la OMS.**

	p
<b>BP vs PN</b>	<b>0,006</b>
<b>BP vs SP</b>	<b>0,02</b>
<b>BP vs O</b>	<b>0,04</b>
<b>PN vs SP</b>	0,86
<b>PN vs O</b>	0,67
<b>SP vs O</b>	0,80

*BP: bajo peso; PN: peso normal; SP: sobrepeso; O: obesidad; p: probabilidad asociada al estadístico.*

Los resultados observados en la tabla 4.13 ponen de manifiesto la existencia de diferencias significativas ( $p < 0,008$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni) a nivel del Cl/F de voriconazol entre los pacientes con bajo peso y los que presentan peso normal. La diferencia entre los pacientes de bajo peso y aquellos con sobrepeso u obesidad los podemos considerar cercanos a la significación. Los pacientes con bajo peso presentaron una mediana (percentil 25 y 75) de Cl/F de voriconazol de 2,94 (1,43 - 5) L/h inferior al observado en los pacientes con peso normal de 4,93 (1,19 - 104,16) L/h o con sobrepeso 4,2 (1,95 - 72,46) L/h o con obesidad 4,38 (2,82 - 7,93) L/h. Estos resultados, refuerzan los hallazgos del análisis de regresión anterior y pone de manifiesto la importancia del IMC en la farmacocinética de voriconazol.

#### 4.4.2 Parámetros farmacocinéticos de voriconazol

Se realizó un análisis exploratorio de la correlación entre variables antropométricas y demográficas, analíticas, farmacocinéticas y de tratamiento con los parámetros farmacocinéticos de voriconazol estimados, distintos al aclaramiento oral aparente.

Únicamente se encontró correlación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre:

- $k_a$  y la coadministración de fármacos procinéticos ( $p=0,01$ )
- $K_m$  y la talla del paciente ( $p=0,04$ ), la concentración sérica basal de voriconazol ( $p=0,0001$ ) y el Cl/F de voriconazol ( $p=0,0006$ )
- $V_{max}$  y la concentración sérica de bilirrubina directa ( $p=0,028$ ), la fosfatasa alcalina ( $p=0,046$ ), la concentración sérica basal ( $p=0,0005$ ) y el aclaramiento oral aparente de voriconazol ( $p=0,0001$ )
- $V_c$  y la concentración sérica de bilirrubina total y directa ( $p=0,022$  y  $0,007$ , respectivamente) y la concentración sérica basal y el aclaramiento oral aparente de voriconazol ( $p=0,000007$  y  $0,00001$ , respectivamente).

Se desarrolló un modelo de regresión lineal múltiple para cada uno de los parámetros farmacocinéticos,  $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$ .

##### **4.4.2.1 Análisis de la constante de velocidad de absorción ( $k_a$ )**

A pesar de identificar únicamente el uso concomitante de procinéticos como variable relacionada con la absorción del antifúngico, se realizó un primer modelo de regresión incluyendo todas las variables predictoras antes citadas. Inicialmente se identificaron distintas variables antropométricas (peso, talla), demográficas (edad, sexo), analíticas (concentración sérica de GOT, GPT, hemoglobina, LDH y recuento celular en sangre de plaquetas, neutrófilos y leucocitos), de tratamiento (forma galénica de voriconazol, co-medicación) y clínicas (padecer una cardiomiopatía, patología respiratoria, disfunción renal crónica y diabetes mellitus tipo II) que mostraron un coeficiente estadísticamente significativo en el modelo con  $k_a$ .

En el análisis de regresión inicial para la constante de velocidad de absorción voriconazol se incluyeron 29 pacientes del total de 82 utilizados en el modelo farmacocinético poblacional, por ser los únicos que presentaban información completa sobre las variables de estudio.

Se realizó un análisis exploratorio de los posibles *outliers* existentes dentro de la muestra analizada, identificándose siete pacientes:

- Seis de estos pacientes presentaba un valor medio de  $k_a$  de  $8,42 \text{ h}^{-1}$  frente a  $3,3 \text{ h}^{-1}$  de la media poblacional. Todos ellos recibían voriconazol vía oral siguiendo las recomendaciones posológicas descritas en la ficha técnica del antifúngico.

- Otro paciente presentó un valor de  $k_a$  de  $0,19 \text{ h}^{-1}$  frente a  $3,3 \text{ h}^{-1}$  de la media poblacional. Este paciente también recibía voriconazol vía oral a las dosis recomendadas en la ficha técnica del producto.

En las historias clínicas de los pacientes no se evidenció ningún dato que justificara la diferencia a nivel de los valores de  $k_a$  observados. Asimismo, aunque no hemos visto que  $k_a$  esté correlacionado con CI/F de voriconazol, esta diferencia a nivel de la absorción pudo tener repercusión en los valores medios de CI/F ( $4,78 \text{ L/h}$  de estos siete pacientes frente a  $8,55 \text{ L/h}$  de la población total). Sin embargo, a nivel de  $C_{\min}$  se obtuvieron valores medios similares ( $3,61 \text{ } \mu\text{g/mL}$  de estos siete pacientes frente a  $4,01 \text{ } \mu\text{g/mL}$  de la población total). Estos hallazgos, junto con el elevado coeficiente de variación, 110% (tabla 4.15), dieron pie a postular la hipótesis de la existencia de dos posibles subpoblaciones. Este aspecto se analizará en profundidad posteriormente.

Asimismo, cabe comentar que no se hizo un análisis de regresión con la constante de velocidad de absorción para cada una de las subpoblaciones identificadas, porque el número de casos válidos para las variables predictoras se reducía de tal forma que imposibilitaba el desarrollo del modelo de regresión. Por ello, el análisis de regresión fue realizado de manera conjunta, y los *outliers* identificados fueron excluidos del análisis.

Finalmente, en el modelo de regresión lineal múltiple (realizado con 22 pacientes) se incluyeron como variables independientes o explicativas únicamente la edad y el valor sérico de



#### 4. RESULTADOS

GPT, lográndose explicar con dicho modelo aproximadamente un 65% de la variabilidad encontrada en la constante de velocidad de absorción.

La tabla 4.34 muestra el resultado del modelo de regresión lineal múltiple hallado. La ecuación 2 define dicho modelo.

**Tabla 4.34. Análisis mediante regresión lineal múltiple de la  $k_a$  de voriconazol (n=22).**

$R=0,81$                        $R^2=0,66$                        $R^2_{ap}=0,62$   
 $F(2,19)=18,532$                        $p<0,00004$                       Error estándar del estimado: 1,94

	Beta	Error estándar de Beta	Coefficiente B	Error estándar de B	p
<b>Intercept</b>			15,98	2,32	0,000001
<b>Edad (años)</b>	-0,82	0,13	-0,19	0,03	0,00001
<b>GPT (UI/L)</b>	-0,40	0,13	-0,04	0,01	0,009

*n*: número de pacientes; *k<sub>a</sub>*: constante de velocidad de absorción; *GPT*: Transaminasa glutámico-pirúvica; *R*: coeficiente correlación.; *R<sup>2</sup>*: coeficiente de determinación; *R<sup>2</sup><sub>ap</sub>*: coeficiente de determinación ajustado; *p*: probabilidad asociada al estadístico

$$k_a (h^{-1}) = 15,98 - 0,19 \cdot \text{Edad (años)} - 0,04 \cdot \text{GPT (UI/L)} \quad R^2=0,66$$

(Ecuación 2)

siendo *k<sub>a</sub>*: constante de velocidad de absorción; *GPT*: transaminasa glutámico-pirúvica; *R<sup>2</sup>*: coeficiente de determinación.

La tabla 4.35 muestra la estadística descriptiva de las variables que intervienen en el modelo de regresión en este grupo de pacientes (n=22).

**Tabla 4.35. Estadística descriptiva de las variables que intervienen en el modelo de regresión de  $k_a$  (n=22).**

	Media	DE
$k_a$ ( $h^{-1}$ )	2,05	3,16
Edad (años)	63,61	13,23
GPT (UI/L)	31,36	29,65

*n*: número de pacientes; *k<sub>a</sub>*: constante de velocidad de absorción; *GPT*: Transaminasa glutámico-pirúvica; *DE*: desviación estándar

Ante el escaso número de pacientes (n=22) que fue posible incluir en el análisis anterior, se repitió el modelo de regresión con todos los pacientes de la población de estimación de los que se disponía el dato de variables identificadas como significativas para explicar la variabilidad de  $k_a$  (edad y valor sérico de GPT), incluyendo únicamente esas variables en el modelo. El resultado de dicho modelo de regresión, incluyó un total de 67 pacientes e identificó la edad, como variable predictora de un 50% de la variabilidad de  $k_a$ . La ecuación 3 define el modelo de regresión obtenido.

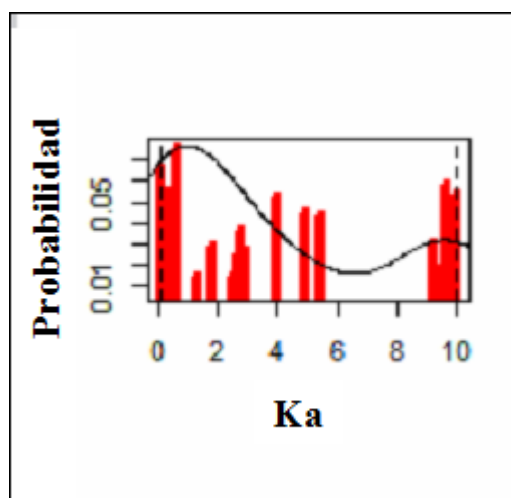
$$k_a \text{ (h}^{-1}\text{)} = 6,9 - 0,06 \cdot \text{Edad (años)} \quad R^2=0,49 \quad (\text{Ecuación 3})$$

siendo  $k_a$ : constante de velocidad de absorción;  $R^2$ : coeficiente de determinación.

Las ecuaciones de los modelos de regresión realizados para  $k_a$ , presentan coeficientes diferentes, además de estar definidas por un número de variables diferentes. Se analizaron qué variables podrían ser diferentes entre las poblaciones utilizadas para el desarrollo de los modelos. Se identificaron diferencias estadísticamente significativas a nivel de las pruebas de función hepática (valor sérico de bilirrubina total y directa y de GOT). Por tanto, los pacientes incluidos en el primer modelo de regresión para  $k_a$ , presentaban alteraciones hepáticas notables en comparación con los incluidos en el segundo modelo de regresión.

##### 4.4.2.1.1 Subpoblaciones en función de $k_a$

En base a los *outliers* identificados en el apartado anterior y al coeficiente de variabilidad asociado a  $k_a$  (110%), se analizó la posible existencia de dos subpoblaciones en función del valor de  $k_a$ . Tal y como se observa en la figura 4.13, donde queda representada la densidad marginal de  $k_a$  ( $\text{h}^{-1}$ ), se pueden distinguir dos grupos de pacientes, es decir, se observa que es una distribución bimodal.



**Figura 4.13** Función de densidad de probabilidad marginal de la constante de velocidad de absorción ( $k_a$ ) ( $h^{-1}$ ) calculado por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol en los sujetos de este estudio.

Se estableció como punto de corte para ambas subpoblaciones un valor de  $k_a$  de  $6 h^{-1}$  (punto que marca la diferencia entre las dos poblaciones identificadas en la figura 4.13). El grupo A estaba compuesto por 69 pacientes que presentaban una mediana (P25-P75) para  $k_a$  de  $0,54 (0,15-5,39) h^{-1}$  y el grupo B, constituido por 13 pacientes, presentaba una mediana (P25-P75) de  $k_a$  de  $9,61 (9,26-9,94) h^{-1}$ . La diferencia entre dichos valores es estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

Con objeto de encontrar un motivo que justificara dicho hallazgo, se realizó un test de U de Mann-Whitney para analizar en qué variables cuantitativas o cualitativas diferían significativamente entre ambos grupos. Se analizaron variables antropométricas y demográficas (edad, peso, talla, IMC), variables analíticas (pruebas de función renal y hepática y hemograma), variables clínicas

#### 4. RESULTADOS

---

(comorbilidades, patología de base) o farmacológicas (forma galénica en que se había administrado voriconazol o co-medicación recibida al mismo tiempo que el tratamiento con voriconazol).

Las tablas 4.36 y 4.37 destacan únicamente aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 4.36. Variables cualitativas con diferencias estadísticamente significativas entre las dos subpoblaciones identificadas (Grupo A, n=69; Grupo B, n=13).**

Variable	Grupo A	Grupo B	p
	n (%)	n (%)	
<b>Comorbilidades: cardiomiopatía</b>	17 (24,63)	7 (53,84)	<b>0,003</b>

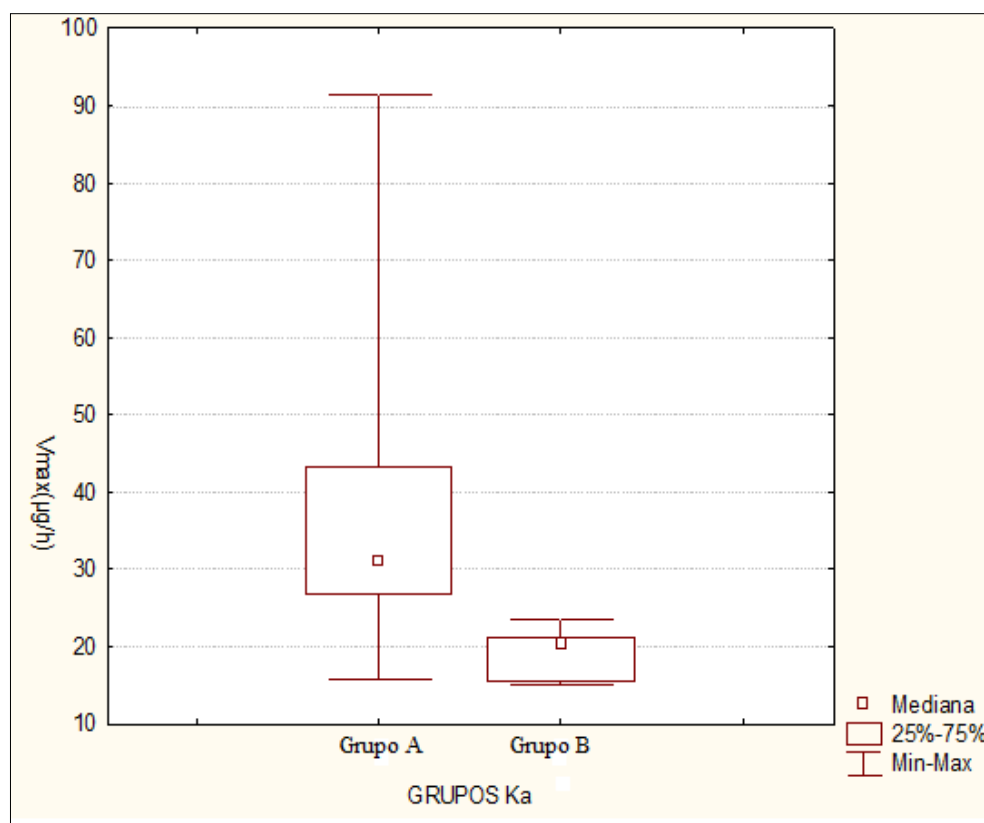
*Grupo A:  $k_a < 6 \text{ h}^{-1}$ ; Grupo B:  $k_a > 6 \text{ h}^{-1}$ ; n: número de paciente; p: probabilidad asociada al estadístico*

**Tabla 4.37. Variables cuantitativas con diferencias estadísticamente significativas entre las dos subpoblaciones identificadas (Grupo A, n=69; Grupo B, n=13).**

Variable	Grupo A	Grupo B	p
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
<b><math>V_{\max}</math> (<math>\mu\text{g/h}</math>)</b>	31,007 (15,85-91,45)	20,35 (15,04-23,83)	<b>0,00002</b>

*Grupo A:  $k_a < 6 \text{ h}^{-1}$ ; Grupo B:  $k_a > 6 \text{ h}^{-1}$ ; n: número de pacientes; P25: percentil 25; P75: percentil 7; p: probabilidad asociada al estadístico;  $V_{\max}$ : velocidad máxima de biotransformación*

La figura 4.14 confirma la diferencia a nivel de  $V_{\max}$  ya observada en los resultados de la tabla 4.37.



**Figura 4.14** Distribución de la velocidad máxima de biotransformación ( $V_{max}$ ) en ambas subpoblaciones

Variabes como la coadministración de un procinético o la forma galénica en la que se administra voriconazol (comprimidos o suspensión oral), no fueron identificadas como diferentes entre ambos grupos.

Aunque *a priori* la existencia de un polimorfismo a nivel de alguna de las isoenzimas que metabolizan voriconazol, no tendría porque tener repercusión en la  $k_a$  del antifúngico, cabe mencionar que el único paciente del cual se pudo disponer del dato del fenotipado de

CYP2C19 (comentado con anterioridad), presentó un valor de  $k_a$  de  $0,51 \text{ h}^{-1}$ .

Por último, aunque no era objetivo inicial del estudio de la  $k_a$ , se analizó si el hecho de mostrar un valor de  $k_a$  perteneciente al grupo A o B pudiera tener repercusión en la eficacia o toxicidad del tratamiento antifúngico. No se observaron diferencias significativas tampoco a ese nivel.

#### **4.4.2.2 *Análisis de la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ )***

Se realizó un primer análisis exploratorio de correlación entre las variables analizadas y  $K_m$ . Distintas variables resultaron estar correlacionadas con  $K_m$ : demográfica (sexo) y farmacocinéticas (concentración sérica basal y aclaramiento oral aparente de voriconazol). Todas ellas presentaron un valor de  $p < 0,01$ .

En el análisis inicial de regresión lineal para  $K_m$  de voriconazol se incluyeron 24 pacientes del total de 82 utilizados en el modelo farmacocinético poblacional, por ser los únicos que presentaban información completa sobre las variables de estudio.

A pesar de que solo 3 variables resultaron presentar una correlación con  $K_m$ , en este caso también se analizaron las variables citadas en un modelo de regresión múltiple. Inicialmente resultaron significativas variables demográficas (sexo), analíticas (concentración sérica de FA, GPT, LDH, urea, aclaramiento renal de creatinina y recuento celular en sangre de plaquetas, neutrófilos y leucocitos), de tratamiento (administración concomitante de procinéticos y laxantes),

farmacocinéticas (aclaramiento oral aparente de voriconazol) y clínicas (padecer una cardiomiopatía, patología respiratoria, disfunción renal crónica, hipertensión arterial, trasplante de órgano sólido, dislipemia, proceso neoplásico y diabetes mellitus tipo II).

Ante la imposibilidad de realizar un modelo de regresión múltiple con tal número de variables, se repitió dicho análisis únicamente con variables cuantitativas que habían resultado significativas en el test de correlación. Sin embargo ninguna de las tres variables a nivel individual, ni en su conjunto, consiguieron explicar de manera significativa la variabilidad de  $K_m$ .

Cabe destacar que únicamente la variable demográfica, sexo, resultó significativa en el primer análisis de regresión múltiple realizado, llegando a explicar ella sola un 20% de la variabilidad de  $K_m$ .

Se realizó también la identificación de posibles *outliers* presentes en dicho modelo. Únicamente se identificó un hombre de 75 años, que recibía voriconazol por vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h que presentó valores de  $C_{min}$ ,  $Cl/F$  y  $K_m$  similares a los del resto de población (2,4  $\mu\text{g/mL}$ , 6,94 L/h y 4,9 $\mu\text{g/mL}$  frente a 3,3  $\mu\text{g/mL}$ , 8,8 L/h y 4,8  $\mu\text{g/mL}$  del resto de la población). Pese a este hallazgo se decidió excluir del análisis. Se repitió todo el proceso descrito con anterioridad y de nuevo fue imposible el desarrollo del modelo.

Como ocurría en el parámetro anterior, ante la imposibilidad de desarrollar un modelo de regresión que identificara alguna variable que explicara la variabilidad de  $K_m$  de manera estadísticamente



significativa, se decidió repetir dicho análisis con todos los pacientes de la población de estimación con las variables sexo,  $C_{min}$  y Cl/F de voriconazol (el sexo fue una variable que resultó explicar en un 20% la variabilidad de voriconazol y las dos variables siguientes fueron las que resultaron estar correlacionadas con  $K_m$ ). El resultado de dicho análisis identifica el sexo y la  $C_{min}$  de voriconazol como responsables del 14% de la variabilidad de voriconazol. La ecuación 4 define el modelo de regresión obtenido.

$$K_m \text{ (h}^{-1}\text{)} = 5,1 + 0,38 \cdot C_{min} \text{ (}\mu\text{g/mL)} - 1,28 \cdot \text{Sexo} \quad R^2=0,14$$

(Ecuación 4)

siendo  **$K_m$** : constante de Michaelis-Menten;  **$C_{min}$** : concentración sérica basal de voriconazol;  **$R^2$** : coeficiente de determinación. La variable sexo, adquiere un valor de 1 cuando se trata de hombre y 0 cuando se trata de mujer

#### ***4.4.2.3 Análisis de la velocidad máxima de biotransformación ( $V_{max}$ )***

En el análisis exploratorio realizado inicialmente, resultaron estadísticamente significativas variables farmacocinéticas como el aclaramiento oral aparente de voriconazol ( $p=0,0001$ ), concentración sérica basal de voriconazol ( $p=0,00005$ ) y los valores séricos de bilirrubina directa y fosfatasa alcalina ( $p=0,02$  y  $0,04$  respectivamente).

En el análisis de regresión inicial para  $V_{\max}$  de voriconazol se incluyeron 25 pacientes del total de 82 utilizados en el modelo farmacocinético poblacional, por ser los únicos que presentaban información completa sobre las variables estudiadas.

En dicho análisis se incluyeron todas las variables estudiadas, con independencia de los resultados mostrados en el test de correlación realizado. Inicialmente resultaron significativas y responsables de hasta un 44% de la variabilidad de  $V_{\max}$ , las variables,  $C_{\min}$  del voriconazol y talla del paciente. Se repitió dicho análisis incluyendo únicamente las variables que habían resultado significativas en el test de correlación. De nuevo se identifica,  $C_{\min}$  de voriconazol, como la responsable de un 25% de la variabilidad de  $V_{\max}$ .

Al igual que en los parámetros anteriores, se realizó un análisis exploratorio de los posibles *outliers* existentes en el modelo. Se identificó, un paciente que presentaba un polimorfismo a nivel de CYP2C19 que le confería el fenotipado de metabolizador ultrarrápido (\*17\*17). Dicho paciente fue excluido del análisis final del modelo de regresión múltiple ya que el parámetro farmacocinético evaluado ( $V_{\max}$ ) está relacionado con la capacidad metabólica del individuo.

Finalmente en el modelo final de regresión múltiple se incorporó únicamente la concentración sérica basal de voriconazol, la cual explicaba, como ya se ha comentado, en un 25% la variabilidad de la  $V_{\max}$  de voriconazol.

#### 4. RESULTADOS

---

La tabla 4.38 muestra el resultado del modelo de regresión lineal múltiple hallado. La ecuación 5 representa dicho modelo de regresión desarrollado, el cual queda plasmado en la figura 4.15.

**Tabla 4.38. Análisis de regresión lineal múltiple de  $V_{max}$  de voriconazol (n=24).**

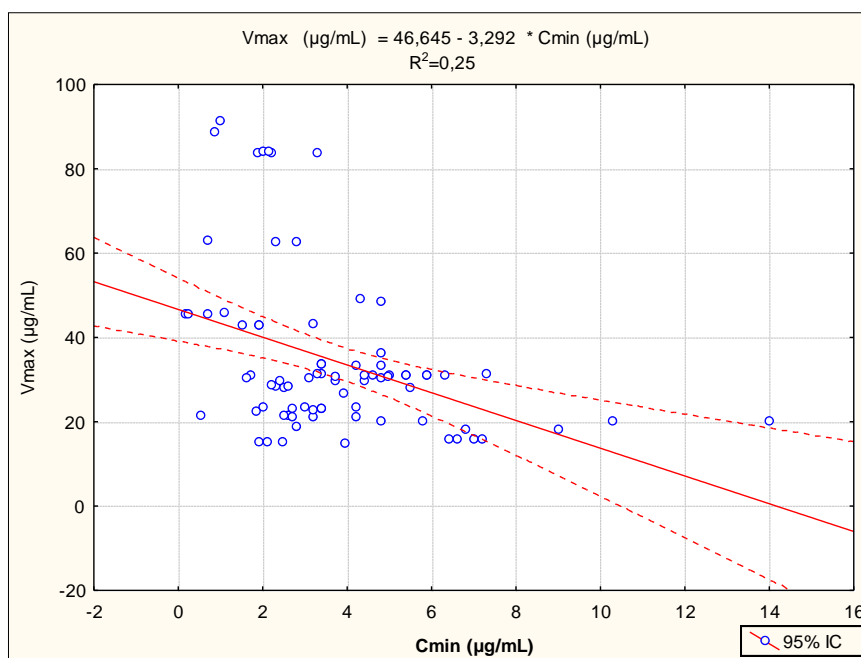
$R=0,50$        $R^2=0,25$        $R^2_{ap}=0,21$   
 $F(1,22)=7,36$   $p<0,001$       Error de estimación:14,28

	Beta	Error estándar de Beta	Coefficiente B	Error estándar de B	p
<b>Intercept</b>			46,69	6,18	<b>0,00001</b>
<b><math>C_{min}</math> (µg/mL)</b>	-0,5	0,18	-4,03	1,48	<b>0,01</b>

*n*: número de pacientes; *V<sub>max</sub>*: velocidad máxima de biotransformación; *C<sub>min</sub>*: concentración sérica basal de voriconazol; *R*: coeficiente correlación.; *R<sup>2</sup>*: coeficiente de determinación; *R<sup>2</sup><sub>ap</sub>*: coeficiente de determinación ajustado; *p*: probabilidad asociada al estadístico

$$V_{max} (\mu\text{g/h}) = 46,69 - 4,03 \cdot C_{min} (\mu\text{g/mL}) \quad R^2 = 0,25 \text{ (Ecuación 5)}$$

siendo *V<sub>max</sub>*: velocidad máxima de biotransformación; *C<sub>min</sub>*: concentración sérica basal de voriconazol; *R<sup>2</sup>*: coeficiente de determinación.



**Figura 4.15** Representación gráfica del modelo de regresión lineal de la velocidad máxima de biotransformación ( $V_{max}$ ) de voriconazol.  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $C_{min}$ : concentración sérica basal de voriconazol;  $R^2$ : coeficiente de determinación;  $IC95\%$ : intervalo de confianza del 95%

La tabla 4.39 muestra la estadística descriptiva de las variables que intervienen en el modelo de regresión de este grupo de pacientes ( $n=24$ ).

**Tabla 4.39.** Estadística descriptiva de las variables que intervienen en el modelo de regresión de  $V_{max}$  ( $n=24$ ).

	Media	DE
$V_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	31,88	16,14
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	3,67	2,00

$V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación;  $C_{min}$ : concentración sérica basal de voriconazol;  $DE$ : desviación estándar;  $n$ : número de pacientes

Ante el escaso número de pacientes (n=24) que fue posible introducir en el modelo de regresión de  $V_{max}$  descrito, se repitió dicho análisis incluyendo todos los pacientes de la población de estimación (n=82) y la variable  $C_{min}$  identificada como responsable del 25% de la variabilidad de  $V_{max}$  en esa muestra poblacional. El resultado de este nuevo modelo de regresión para  $V_{max}$ , mostró que  $C_{min}$  era capaz de explicar la variabilidad de  $V_{max}$  en casi un 18%, de una manera estadísticamente significativa. La ecuación 6 define el modelo de regresión obtenido.

$$V_{max} (\mu\text{g/h}) = 47,88 - 3,53 \cdot C_{min} (\mu\text{g/mL}) \quad R^2 = 0,17 \quad (\text{Ecuación 6})$$

siendo  $V_{max}$ : velocidad máxima de biotransformación,  $C_{min}$ : concentración sérica basal de voriconazol,  $R^2$ : coeficiente de determinación.

La similitud de esta ecuación obtenida con la del anterior modelo (ecuación 5), pone de manifiesto que las poblaciones incluidas en ambos modelos son similares.

#### ***4.4.2.4 Volumen aparente de distribución del compartimento central ( $V_c$ )***

Por último se realizó un análisis exploratorio inicial de correlación entre las variables estudiadas y  $V_c$ . Resultaron estar correlacionadas variables clínicas como el hecho de padecer un

proceso neoplásico ( $p=0,043$ ), variables analíticas como el valor sérico de bilirrubina total y directa ( $p=0,02$  y  $0,007$  respectivamente) y variables farmacocinéticas como  $C_{\min}$  y  $Cl/F$  de voriconazol ( $p=0,000007$  y  $0,00001$  respectivamente).

Como en los parámetros anteriores, en el análisis de regresión inicial para  $V_c$  de voriconazol se incluyeron 25 pacientes del total de 82 utilizados en el modelo farmacocinético poblacional, por ser los únicos que presentaban información completa sobre las variables estudiadas.

Tras el análisis de regresión lineal univariante realizado con las variables antes mencionadas, se identificaron como variables cuyos coeficientes del modelo eran estadísticamente significativos, la concentración sérica basal y el aclaramiento oral aparente de voriconazol. Estas variables fueron las que presentaron mayor capacidad explicativa de la variabilidad encontrada en el  $V_c$ .

El análisis exploratorio de los posibles *outliers* existentes en el modelo, identificó un paciente. Se trataba del paciente que presentaba un polimorfismo a nivel de CYP2C19 que le confería el fenotipado de metabolizador ultrarrápido (\*17\*17). Ante una posible interferencia en el resultado del análisis de regresión, se decidió excluir a este paciente.

Finalmente en el modelo final de regresión múltiple se incorporaron  $C_{\min}$  y  $Cl/F$  de voriconazol como variables explicativas del 37% de la variabilidad de la  $V_c$  de voriconazol.

#### 4. RESULTADOS

La tabla 4.40 muestra el resultado del modelo de regresión lineal múltiple hallado. La ecuación 7 representa dicho modelo de regresión desarrollado.

**Tabla 4.40. Análisis de regresión lineal múltiple de  $V_c$  de voriconazol (n=24).**

$R=0,6$        $R^2=0,34$        $R^2_{ap}=0,31$   
 $F(2,22)=6,27$     $p<0,007$       Error de estimación: 122,26

	Beta	Error estándar de Beta	Coefficiente B	Error estándar de B	P
<b>Intercept</b>			505,38	74,07	0,000001
<b><math>C_{min}</math> (µg/mL)</b>	-0,71	0,21	-52,55	15,48	0,002
<b>Cl/F (L/h)</b>	-0,58	0,21	-6,11	2,20	0,01

*$V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central,  $C_{min}$ : concentración sérica basal de voriconazol;  $Cl/F$ : aclaramiento oral aparente de voriconazol;  $R$ : coeficiente correlación.;  $R^2$ : coeficiente de determinación;  $R^2_{ap}$ : coeficiente de determinación ajustado;  $p$ : probabilidad asociada al estadístico;  $n$ : número de pacientes*

$$V_c (\mu\text{g/h}) = 505,38 - 52,55 \cdot C_{min} (\mu\text{g/mL}) - 6,11 \cdot Cl/F(L/h) \quad R^2 = 0,34$$

(ecuación 7)

siendo  $V_c$ : volumen de distribución del compartimento central;  $C_{min}$ : concentración sérica basal de voriconazol;  $Cl/F$ : aclaramiento oral aparente de voriconazol;  $R^2$ : coeficiente de determinación.

La tabla 4.41 muestra la estadística descriptiva de las variables que intervienen en el modelo de regresión de este grupo (n=24).

**Tabla 4.41. Estadística descriptiva de las variables que intervienen en el modelo de regresión de  $V_c$  (n=24).**

	Media	DE
$V_c$ (L)	258,76	147,66
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	3,67	2,00
CI/F (L/h)	8,74	14,08

*$V_c$ : volumen aparente de distribución del compartimento central;  $C_{min}$ : concentración sérica basal de voriconazol; CI/F: aclaramiento oral aparente de voriconazol; DE: desviación estándar; n: número de pacientes*

Al igual que ocurría en el modelo de regresión de  $V_{max}$ , ante el escaso número de pacientes que fue posible incluir en el modelo (n=24), se decidió repetir dicho modelo con las mismas variables seleccionadas ( $C_{min}$  y CI/F) en la población total de estimación (n=82). El resultado de dicho modelo de regresión, explicaría un 22% la variabilidad de  $V_c$  con ambas variables frente al 34% que observábamos en el modelo anterior. Aunque únicamente resulta estadísticamente significativa la variable  $C_{min}$  para explicar un 21,65% la variabilidad de  $V_c$ . La ecuación 8 que define este modelo es la siguiente:

$$V_c (\mu\text{g/h}) = 419,71 - 35,83 \cdot C_{min} (\mu\text{g/mL}) \quad R^2 = 0,24 \quad (\text{Ecuación 8})$$

siendo  $V_c$ : volumen de distribución del compartimento central;  $C_{min}$ : concentración sérica basal de voriconazol;  $R^2$ : coeficiente de determinación.



Las ecuaciones obtenidas en estos dos modelos de regresión para  $V_c$ , muestran coeficientes diferentes, además de estar definidas por diferente número de variables. Esto pondría de manifiesto, que la población incluida en el primer modelo ( $n=24$ ) no representa al total de la población. Se analizaron cuales eran las variables que diferenciaban ambos grupos de pacientes, resultando la patología de base y en concreto el hecho de padecer una enfermedad oncohematológica como la característica que difiere entre las poblaciones incluidas en ambos modelos. En el primero hay un mayor porcentaje de pacientes oncohematológicos con respecto al segundo (39,5% vs 23,17%). Este hecho resultó estadísticamente significativo ( $p<0,05$ ).

#### **4.4.3 Concentración sérica basal de voriconazol ( $C_{min}$ )**

El análisis exploratorio de correlación efectuado entre  $C_{min}$  de voriconazol y las distintas variables muestra como estadísticamente significativa la correlación de  $C_{min}$  con:

- variables clínicas como el hecho de padecer un proceso neoplásico o infecciones de repetición ( $p=0,01$  y  $0,046$  respectivamente)
- variables de tratamiento como la forma galénica en la que se administra voriconazol ( $p= 0,047$ ) o el hecho de recibir tratamiento concomitante con fármacos que puedan inhibir el metabolismo de voriconazol ( $p=0,039$ )
- variables analíticas como el recuento sanguíneo de neutrófilos ( $p=0,013$ ).

Asimismo, como en los apartados anteriores, se procedió a establecer un modelo de regresión para la  $C_{\min}$  de voriconazol mediante la técnica ya explicada de regresión lineal múltiple por el procedimiento de inclusión secuencial.

En el análisis inicial de regresión lineal para la concentración sérica basal de voriconazol se incluyeron 29 pacientes del total de 82 utilizados en el modelo farmacocinético poblacional, por ser los únicos que presentaban información completa sobre las variables de estudio.

De forma exploratoria se analizaron los 82 casos de pacientes incluidos en el estudio, resultando como variables asociadas con  $C_{\min}$  pero sin mostrar significación estadísticamente significativa: el sexo, peso, edad, el hecho de padecer una patología respiratoria, cardiopatía, trasplante de órgano sólido, neoplasia activa; asimismo con valores séricos de GOT y LDH; recuento de neutrófilos y leucocitos en sangre; el hecho de recibir tratamiento concomitante con fármacos inhibidores/inductores del metabolismo de voriconazol, laxantes; y la forma farmacéutica en la que se administra voriconazol.

Se repitió dicho análisis únicamente con las variables que habían resultado significativas en el test de correlación antes citado. De dicho análisis se concluyen que el recuento de neutrófilos en sangre, puede ser el parámetro explicativo de casi el 15% ( $R^2=0,14$ ) de la variabilidad de la concentración sérica basal del antifúngico. Sin embargo dicho modelo no resultaba estadísticamente significativo. Se intentó incorporar otras variables que consiguieran mejorar dicho modelo pero no fue posible.

En el análisis de *outliers* se identificaron cinco pacientes, todos ellos con  $C_{\min}$  muy elevadas respecto a la media poblacional (9,7 $\mu\text{g/mL}$  frente a 3,3 $\mu\text{g/mL}$  de la población) además de estar fuera del rango asumido para el estudio (1,5-5  $\mu\text{g/mL}$ ). Asimismo, presentaban una media de aclaramiento oral aparente de 2,23L/h frente a 8,4 L/h de la media poblacional). Se analizaron que posibles variables podrían haber conducido a la obtención de esos parámetros farmacocinéticos y se observó que:

- cuatro de ellos habían recibido tratamiento concomitante con un fármaco inhibidor del metabolismo de voriconazol (habían recibido fluconazol previo inicio de voriconazol o estaban recibiendo de manera concomitante tratamiento con omeprazol). Este hecho quedaría plasmado en un enlentecimiento en el Cl/F y por tanto en  $C_{\min}$  de voriconazol superiores a la media poblacional. Todos ellos recibieron voriconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h.
- el quinto paciente se trataba de una mujer con un IMC muy bajo (16,6  $\text{kg/m}^2$ ), que presentó  $C_{\min}$  de 9  $\mu\text{g/mL}$  y un Cl/F de 1,85 L/h. Estos resultados fueron relacionados con un cuadro de toxicidad visual con el que debutó la paciente transcurridos cinco días del inicio del tratamiento. La paciente había recibido voriconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h y entre la co-medicación recibida no se identificó ningún fármaco sugestivo de generar una interacción farmacocinética con voriconazol.

Finalmente se excluyeron dichos pacientes del análisis de regresión, repitiendo de nuevo el mismo método desarrollado hasta ahora. De nuevo no se consigue identificar una variable que de manera individual o a la que añadiendo otras, sea capaz de explicar la variabilidad de  $C_{\min}$  de manera significativa.

En este último análisis efectuado, se identificó el recuento de neutrófilos en sangre, junto con otras variables como la forma galénica o comorbilidades, como el hecho de padecer una miocardiopatía; como variables predictoras de la variabilidad de voriconazol en un 33%. Sin embargo pese a ese hallazgo, no fue posible llegar a identificar una o varias variables cuantitativas que explicaran la variabilidad del antifúngico de manera significativa. Esto fue debido a la reducción que sufre el tamaño muestral exploratorio de pacientes iniciales. Por tanto, no fue posible establecer un modelo de regresión en función de  $C_{\min}$  de voriconazol.

Al igual que ocurría en el caso del análisis de CI/F, debido a la controversia existente de la influencia de la categoría de obesidad en función del IMC del paciente, sobre el CI/F o  $C_{\min}$ , se decidió repetir el modelo de regresión de  $C_{\min}$  incluyendo todos los pacientes de la población de estimación ( $n=82$ ). En el modelo de regresión se incluyeron como posibles variables explicativas de la variabilidad de  $C_{\min}$ , el peso real corporal y el IMC. El resultado de dicho modelo, muestra la imposibilidad de ambas variables para explicar la variabilidad de  $C_{\min}$ . Se obtuvo un  $R^2$  de 0,009 y ninguna de las dos variables resultó estadísticamente significativa.

Por otro lado, debido a la identificación *outliers* se analizó si las  $C_{\min}$  que se habían obtenido se encontraban dentro o fuera del

#### 4. RESULTADOS

---

rango terapéutico asumido como eficaz y seguro para el estudio (1,5-5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). También se analizó la  $C_{\text{min}}$  obtenida en los pacientes que recibieron diferentes dosis de voriconazol, ya que la dosis total diaria administrada resulta un factor importante en el aclaramiento oral aparente de voriconazol. Se observó que un 30,48 % (n=25) se encontraban fuera de los límites del rango terapéutico asumido para este estudio (1,5 – 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y de los cuales un 36 % de las muestras presentaban concentraciones por debajo de 1,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y un 64% presentaban concentraciones superiores a 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (ver tabla 4.42).

**Tabla 4.42.  $C_{\text{min}}$  de voriconazol en función de la dosis de voriconazol recibida. Los datos se presentan como número de pacientes.**

Dosis total diaria de VCZ (mg)	n	$C_{\text{min}}$	$C_{\text{min}}$	$C_{\text{min}}$
		< 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1,5-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	> 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
100	3	1	2	-
150	1	-	1	-
200	6	1	3	2
240	1	-	1	-
300	13	-	12	1
400	55	6	37	12
600	3	1	1	1

*$C_{\text{min}}$ : concentración sérica basal de voriconazol; n: número de pacientes; VCZ: voriconazol*

En aquellos casos en los que las concentraciones séricas basales se consideraron infraterapéuticas se recomendaron aumentos en la posología respecto a la que recibían en ese momento, siendo aceptada la propuesta únicamente 4 de los 9 casos. Los cinco casos en los que no se realizó ajuste posológico, fue debido a que la evolución clínica del paciente estaba siendo adecuada. Sin embargo en aquellos casos en los que las concentraciones superaron el límite superior del rango, fueron aceptadas 15 sugerencias de reducción de dosis de los 16 casos en los que se propuso un cambio. En la tabla 4.43 se resumen los motivos por los cuales se hallaron 25 casos de pacientes con concentraciones séricas basales fuera del rango terapéutico asumido.

**Tabla 4.43. Motivos relacionados con concentraciones fuera de rango terapéutico.**

<b>Motivos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Interacción farmacológica (inducción/inhibición metabólica)</b>	18	72
<b>Interferencias a nivel de la absorción de VCZ</b>	4	16
<b>Fallo renal / técnica de depuración extrarrenal</b>	3	12

*n*: número de pacientes; *VCZ*: voriconazol

Los resultados de la tabla 4.43 muestran algunos de los motivos identificados a lo largo de este trabajo, que pueden justificar un cambio en la farmacocinética de voriconazol.

Se estudió, si la forma galénica condicionaba la concentración sérica basal de voriconazol alcanzada o el aclaramiento oral aparente. Todos los individuos incluidos en el estudio recibieron el antifúngico administrado por vía oral, siendo un 17,07% (n=14) en la forma galénica de suspensión oral.

Mediante la prueba de U de Mann-Whitney se observó que existían diferencias estadísticamente significativas en los valores de  $C_{\min}$  entre los pacientes que recibieron el voriconazol como suspensión o no ( $p=0,04$ ), sin embargo no se encontraron diferencias entre ambos en el Cl/F ( $p>0,05$ ). Teniendo en cuenta la relación existente entre Cl/F y  $C_{\min}$  y el grado de significación de la prueba realizada era muy cercano a 0,05, se analizó si existían diferencias a ese nivel en el Cl/F normalizado por el peso corporal del paciente, sin hallar diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en el Cl/F normalizado por el peso corporal del paciente ni en CDR ( $(C_{\min}/\text{dosis})/\text{peso corporal}$ ). Por tanto en nuestro grupo de pacientes la forma galénica en que se administra voriconazol no influiría en la farmacocinética del mismo.

Por último, al igual que se hizo con el análisis de Cl/F, debido a la controversia existente entre las categorías de IMC y su repercusión en la farmacocinética del antifúngico, se realizó una comparación entre las concentraciones séricas basales de los pacientes en función de la categoría de obesidad en base al IMC a la que pertenecía. Los resultados del test de Kruskal-Wallis efectuado no mostraron diferencias a nivel global entre la  $C_{\min}$  de los cuatro grupos analizados ( $p>0,05$ ). Sin embargo, en base a los resultados de un análisis similar efectuado en el Cl/F (tabla 4.33) se desdobló este

análisis en grupos de dos, y mediante el test de U de Mann-Whitney se observaron diferencias próximas a la significación ( $p < 0,008$ , probabilidad corregida por Bonferroni) en las concentraciones séricas basales obtenidas entre pacientes de bajo peso y los de peso normal (tabla 4.44).

**Tabla 4.44. Probabilidades halladas en las pruebas de comparación de la concentración sérica basal de voriconazol entre los diferentes grupos de pacientes clasificados según los criterios de obesidad de la OMS (en función del IMC).**

	<b>p</b>
<b>BP vs PN</b>	<b>0,01</b>
<b>BP vs SP</b>	0,13
<b>BP vs O</b>	0,67
<b>PN vs SP</b>	0,34
<b>PN vs O</b>	0,11
<b>SP vs O</b>	0,41

*IMC: índice de masa corporal; BP: bajo peso; PN: peso normal; SP: sobrepeso; O: obesidad.; p: probabilidad asociada al estadístico*



Los pacientes con bajo peso presentaron una mediana (percentil 25 y 75) de  $C_{\min}$  de voriconazol de 4,9 (2,5-9)  $\mu\text{g/mL}$  superior al observado en los pacientes con peso normal de 2,8 (0,16-14)  $\mu\text{g/mL}$  o con sobrepeso 3,8 (0,23 - 7,2)  $\mu\text{g/mL}$  o con obesidad 4,67 (2,1 - 5,9)  $\mu\text{g/mL}$ .

### **4.5. Fase II: Análisis PK-PD de voriconazol**

#### **4.5.1 Evaluación de eficacia terapéutica de voriconazol**

Se recopilaron las variables de eficacia de los pacientes incluidos en la fase de estimación de los parámetros farmacocinéticos (n=82). En la tabla 4.45 se resumen dichas variables.

Tabla 4.45. Variables de eficacia. Población de estimación (n=82)

Variable	n	Tiempo medio en resolver (días)	Resuelven (%)
Fiebre (temperatura oral)	10	6,1	6 (60)
Síntomas de proceso infeccioso (dolor de cabeza, postración disnea...)	50	5,94	43 (86)
Parámetros analíticos alterados (neutrofilia, leucocitosis, PCR, procalcitonina...)	45	10,64	34 (75,5)
Pruebas de imagen (si la tuviera)*	45	7,24	25 (55,5)

\* Hubo 59 pacientes con afectación infecciosa pulmonar y sólo 45 disponían de placa de tórax como prueba de seguimiento del proceso infeccioso. **PCR:** proteína C reactiva; **n:** número de pacientes. Un mismo paciente podía disponer de más de una de estas variables analizadas.

Tal y como se observa en la tabla 4.45, todas las variables de eficacia revisadas fueron resueltas en más de un 55% de los casos. El 45% restante no quedaron sin resolver, sino que no fue posible

continuar haciendo el seguimiento de la evolución de los mismos una vez finalizaron el tratamiento con voriconazol por diferentes motivos:

- fallecimiento del paciente (n=4)
- tratamientos ambulatorios, donde no es posible realizar un seguimiento tan exhaustivo de todas las variables de eficacia definidas (n=12)
- cambio a otro tratamiento antifúngico como fluconazol (n=3) o anfotericina liposomal (n=1) en base a cultivos microbiológicos informados. Esto es debido a que en esos casos el tratamiento con voriconazol había sido iniciado de manera empírica
- en el caso de las pruebas de imagen, en algunos casos de pacientes ingresados, no fue posible el seguimiento del proceso infeccioso en base a ellas, debido a que no se repitieron a lo largo del tratamiento como parámetro de control (n=3).

La categoría de respuesta asignada a cada paciente en este trabajo, fue realizada en base a los datos (signos y síntomas de infección) recopilados en la historia clínica del paciente. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de analizar los resultados de respuesta al tratamiento antifúngico. En base a los criterios definidos (basados en bibliografía ya comentada) la respuesta global al tratamiento se clasificaba en:

- respuesta parcial
- respuesta estable
- respuesta completa
- fracaso de tratamiento.

En la tabla 4.46 se describe el número de respuestas observadas y el tipo de las mismas.

**Tabla 4.46. Respuesta global al tratamiento en la población de estimación (n=82).**

<b>Respuesta</b>	<b>n (%)</b>
<b>Parcial</b>	40 (48,78)
<b>Estable</b>	9 (10,97)
<b>Completa</b>	4 (4,87)
<b>Fracaso de tratamiento</b>	29 (35,36)

*n: número de pacientes; %: porcentaje respecto al total de pacientes*

Se analizó también el tipo de respuesta mostrada en función del microorganismo aislado en los cultivos microbiológicos disponibles.

#### *Aspergilosis*

Durante el periodo de estudio se trataron 24 pacientes con aspergilosis probada (29,26%) todos ellos con afectación pulmonar. Se consiguió una respuesta completa en 2 pacientes (8,33%), parcial

en 8 pacientes (33,33%), estable en 2 pacientes (8,33%) y fracaso terapéutico en 12 pacientes (50%). Los pacientes que no respondieron al tratamiento con voriconazol en el periodo estudiado (14 días) continuaron el tratamiento hasta resolverse el cuadro infeccioso.

##### *Candidiasis*

Se trataron 44 pacientes con candidiasis (53,65%), de los cuales 22 fueron infectados por *Candida albicans*, 9 por *Candida glabrata*, 7 por *Candida krusei*, 4 por *Candida parapsilosis* y 2 por *Candida tropicalis*. Las principales localizaciones fueron a nivel pulmonar 25 pacientes (56,81%), a nivel de mucosas 7 pacientes (15,9%), en abscesos 4 pacientes (9,09%), a nivel biliar 4 pacientes (9,09%), de origen urinario 2 pacientes (4,54%) y a nivel sistémico 2 pacientes (4,54%). En cuanto a la respuesta al tratamiento, 2 pacientes experimentaron una respuesta completa al tratamiento (4,54%), 4 pacientes se mantuvieron estables (9,09%), 25 pacientes mostraron una respuesta parcial (56,81%) y en 13 pacientes se produjo un fracaso terapéutico (29,54%). En esta ocasión los pacientes que no respondieron al tratamiento, fueron tres que recibieron el tratamiento de rescate con fluconazol y uno con anfotericina liposomal (la *Candida glabrata* aislada se hizo resistente a voriconazol durante el tratamiento, el paciente había presentado  $C_{\min}$  dentro del rango terapéutico asumido). Finalmente este último paciente, falleció por diversas complicaciones.

Por último, en aquellos pacientes que no habían obtenido respuesta al tratamiento, se analizaron cuáles podían haber sido los

principales factores que podían haber contribuido a la falta de respuesta (tabla 4.47).

**Tabla 4.47. Principales factores que podían haber contribuido al fracaso terapéutico. Población de estimación.**

Factores	n (%)
<b>Interacción farmacológica</b>	14 (48,27)
<b>Resistencia microbiológica</b>	1 (3,44)
<b>HDFVVC</b>	2 (6,88)
<b>Polimorfismo CYP2C19 (*17*17)</b>	1 (3,44)
<b>Posible malabsorción</b>	11 (37,93)

*HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; n: número de pacientes; %: porcentaje respecto del total pacientes que sufrieron fracaso terapéutico*

Según los resultados observados en la tabla 4.47 alguno de los factores identificados como posible contribuyentes al fracaso terapéutico ya habían sido identificados con anterioridad como responsables de cambios en la farmacocinética del antifúngico. Este hecho pone de manifiesto que la alteración a nivel de la farmacocinética de voriconazol, puede dar como resultado el fallo en la terapia antifúngica, si no se ajusta la pauta posológica en el momento. Por otro lado, el único caso de fracaso terapéutico relacionado con el desarrollo de resistencia microbiológica en el microorganismo identificado, se trataba de un paciente que estaba recibiendo voriconazol de acuerdo a las recomendaciones posológicas

#### 4. RESULTADOS

---

descritas en ficha técnica y presentaba  $C_{\min}$  de voriconazol dentro del rango terapéutico asumido como eficaz y seguro (1,5-5  $\mu\text{g/mL}$ ). El único paciente en el que fue posible determinar la existencia de polimorfismos y resultó ser metabolizador ultrarrápido (*CYP2C19\*17\*17*), resolvió el cuadro infeccioso en un tiempo superior a los 14 días establecidos para catalogar la respuesta al tratamiento.

Se analizaron las características diferenciales entre los 4 grupos de respuesta (completa, estable, parcial y fallo). La tabla 4.48 y la 4.49 muestran las variables cualitativas y cuantitativas en las que difieren los cuatro grupos identificados en función de la respuesta al tratamiento.

**Tabla 4.48: Variables cualitativas con diferencias significativas entre los pacientes con diferentes tipo de respuesta al tratamiento antifúngico. Población de estimación (n=82).**

Variable	R. Completa (n)	R. Parcial (n)	R. Estable (n)	R. Fallo (n)	p
<b>Patología basal</b>					
- infeccioso	4	25	5	14	0,01
- quirúrgico	0	2	2	1	
- oncohematológico	0	11	0	8	
- digestivo/hepático	0	1	0	2	
- cardiovascular	0	0	0	3	
- neurológico	0	0	2	0	
- pulmonar	0	1	0	1	
<b>Neoplasia</b>	1	23	3	24	0,01
<b>Neoplasia</b>					
- oncológica	0	16	3	22	0,03
- hematológica	1	7	0	0	
<b>DM II</b>	0	15	2	0	0,00
<b>Transplante órgano sólido</b>	1	5	3	0	0,02
<b>FID</b>	0	11	2	1	0,04

*R: respuesta; DM II: diabetes mellitus tipo II; FID: fármacos que inducen el metabolismo de voriconazol; n: número de pacientes; p: probabilidad asociada al estadístico*



**Tabla 4.49: Variables cuantitativas con diferencias significativas entre los pacientes con diferentes tipo de respuesta al tratamiento antifúngico. Población de estimación (n=82).**

Variable	R. Completa mediana (P25-P75)	R. Parcial mediana (P25-P75)	R. Estable mediana (P25-P75)	R. Fallo mediana (P25-P75)	P
<b>Edad (años)</b>	63,75 (45-80)	66,72 (32-87)	69,55 (44-88)	60,24 (20-85)	<b>0,01</b>
<b>FA (UI/L)</b>	90 (90-90)	115,57 (38-326)	70,57 (28-172)	205,96 (60-934)	<b>0,01</b>
<b>GGTP (UI/L)</b>	66 (14-108)	134,48 (15-967)	67,98 (3,9-263)	267,46 (29-1010)	<b>0,007</b>
<b>Hb (g/dL)</b>	8,97 (8,3-9,6)	11,01 (8,8-15,7)	11,83 (8,5-16,6)	9,69 (7,4-12)	<b>0,002</b>
<b>PCR (mg/dL)</b>	16,09 (2,4-38,08)	7,02 (0,18-24,3)	2,35 (0,1-9,6)	13,35 (0,97-34,5)	<b>0,0037</b>

*P25: percentil 25; P75: percentil 75; R: respuesta; FA: fosfatasa alcalina; GGTP: gammaglutamiltraspeptidasa; Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reactiva; p: probabilidad asociada al estadístico en el test de Kruskal Wallis*

#### **4.5.1.1. Regresión logística de la respuesta al tratamiento**

Se analizaron aquellas variables cualitativas y cuantitativas que pudieran estar relacionadas con la respuesta al tratamiento. En la siguiente tabla 4.50 se resumen aquellas que resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), muy significativas ( $p < 0,01$ ) y altamente significativas ( $p < 0,001$ ), la mayoría de ellas habían sido identificadas anteriormente como características diferenciales de los 4

grupos de respuesta al tratamiento antifúngico. Hasta ahora esas cuatro posibles respuestas al tratamiento se habían definido como:

- respuesta completa: resolución de síntomas y signos infecciosos en 7 días
- respuesta parcial: mejora de al menos un 50% de todos los signos y síntomas clínicos de IFI y las pruebas de imagen en menos de 7 días
- respuesta estable: ausencia de empeoramiento clínico en al menos 7-14 días tras el inicio del tratamiento
- fracaso terapéutico: si transcurridos 14 días tras el inicio del tratamiento, el cuadro clínico haya empeorado o no se haya producido mejoría.

Sin embargo, este apartado consideramos como respuesta global al tratamiento, se consideraron como respuesta al tratamiento, la completa, la estable y la parcial. Dejando por tanto como fracaso terapéutico el cuarto tipo de respuesta definida inicialmente.

**Tabla 4.50. Variables correlacionadas ( $p < 0,05$ ) con la respuesta al tratamiento con voriconazol. Población estimación ( $n=82$ ).**

<b>Variables</b>	<b>p</b>
<b>Patología de base</b>	<b>0,01</b>
<b>Padecer una enfermedad oncológica o hematológica</b>	<b>0,01</b>
<b>Padecer DM tipo II</b>	<b>0,0003</b>
<b>Transplantado de órgano sólido</b>	<b>0,02</b>
<b>Recibir co-medicación inductora de metabolismo de voriconazol</b>	<b>0,04</b>
<b>Resolver los parámetros analíticos en tiempo establecido</b>	<b>0,00001</b>
<b>GGTP</b>	<b>0,00001</b>

*n*: número de pacientes; *DM*: diabetes mellitus; *GGTP*: gammaglutamiltranspeptidasa; *p*: probabilidad asociada al estadístico

Se analizaron estas variables en un análisis de regresión logística (tabla 4.51), siendo la variable dependiente la respuesta sí o no (englobando dentro de la respuesta afirmativa tanto a la respuesta global como a la parcial y también a la estable) y como opción negativa al fracaso al tratamiento.

**Tabla 4.51. Modelo de regresión logística de la respuesta al tratamiento con voriconazol. Población estimación (n=65).**

	Coefficiente	Error Standar	z	p>  z	OR	OR inf 95%	OR sup 95%
<b>FID</b>	2,17	1,50	1,45	0,14	8,79	0,46	166,62
<b>GGTP</b>	-0,003	0,001	-2,37	<b>0,01</b>	0,99	0,99	0,99

*n*: número de pacientes; **FID**: fármacos inductores del metabolismo de voriconazol; **GGTP**: gammaglutamiltraspeptidas; **OR**: odds ratio; **inf95%**: valor inferior del intervalo de confianza del 95%; **sup95%**: valor superior al intervalo de confianza del 95%; **p**: probabilidad asociada al estadístico; **z**: estadístico z

Se observa que la única variable predictora que resultó estadísticamente significativa, fue el valor sérico de GGTP. Con este resultado se entiende que aquellos pacientes que presentan valores más elevados para GGTP, es decir, peor función hepática, disminuye la probabilidad de respuesta al tratamiento. Es muy posible que estos pacientes, estén sujetos a un mayor número de monitorizaciones farmacocinéticas, para conseguir un ajuste poslógico adecuado que permita optimizar la terapia antifúngica lo antes posible.

Finalmente para comprobar que el modelo calculado se ajustaba efectivamente a los datos usados para estimarlo se realizó un test de bondad de ajuste. El resultado de dicho test se muestra en la tabla 4.52, la cual muestra que el modelo se ajustaba bien a los datos, ya que el test de Hosmer-Lemeshow resulta no significativo.

**Tabla 4.52. Resultado de test de bondad de ajuste.**

<b>valor de estadístico</b>	
<b>Número de observaciones</b>	65
<b>Número de grupos</b>	10
<b>Hosmer-Lemeshow chi2</b>	11,03
<b>Prob &gt; chi2</b>	0,2

#### **4.5.2 Evaluación de la toxicidad asociada a voriconazol**

El 91,46% (n=75) de los pacientes que recibieron voriconazol toleró bien el tratamiento, aunque se observaron distintos efectos adversos relacionados con el tratamiento en algunos pacientes. Estos resultados se muestran en la tabla 4.53.

**Tabla 4.53. Efectos adversos notificados más frecuentemente. Población de estimación (n=82).**

<b>Efectos adversos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Toxicidad hepática</b>	2	2,44
<b>Neurotoxicidad</b>	1	1,22
<b>Alteraciones visuales</b>	3	3,65
<b>Alteraciones en el ECG</b>	1	1,22
<b>Alteración renal</b>	0	0

*ECG: electrocardiograma; n: número de pacientes*

Las alteraciones visuales (como cambios en la percepción de los colores, fotofobia, visión borrosa o alucinaciones) y otras toxicidades neurológicas (como dolores de cabeza que no llegaban a interferir en la vida diaria pero si limitaban las actividades) desaparecieron al finalizar el tratamiento con el antifúngico.

Se analizó si existía relación entre las concentraciones séricas basales del antifúngico dentro o fuera del rango terapéutico asumido y la aparición de efectos adversos, tal y como muestra la tabla 4.54. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,79$ ) a nivel de aparición de efectos adversos entre los grupos de pacientes con concentraciones inferiores, dentro o superiores al rango terapéutico asumido para este estudio ( $1,5-5\mu\text{mL}$ ).

**Tabla 4.54. Relación entre las concentraciones séricas basales de voriconazol y la aparición de efectos adversos**

Efectos adversos	n	C <sub>min</sub>	C <sub>min</sub>	C <sub>min</sub>
		< 1,5 µ/mL	1,5-5 µ/mL	> 5 µ/mL
<b>Toxicidad hepática</b>	2	-	1	1
<b>Neurotoxicidad</b>	1	-	1	-
<b>Alteraciones visuales</b>	3	-	2	1
<b>Alteraciones en el ECG</b>	1	-	1	-

*n*: número de paciente; *ECG*: electrocardiograma; *C<sub>min</sub>*: concentración sérica basal de voriconazol

#### **Toxicidad hepática:**

- Uno de los pacientes que presentó toxicidad hepática era un hombre de 65 años, con características antropométricas normales. Se trataba de un paciente oncológico, diagnosticado de un hepatocarcinoma. Recibía voriconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h. Presentó C<sub>min</sub> de 6,8 µg/mL con un Cl/F de 1,22 L/h. Aparentemente no recibía ningún fármaco que hiciera pensar que esos resultados farmacocinéticos estuvieran relacionados con una posible interacción farmacológica. A nivel analítico, partía de unas pruebas de función hepática alteradas por su patología de base, pero en el momento que se inició el tratamiento antifúngico se observó un incremento en los niveles séricos de GPT de 15 a 34 UI/L, de bilirrubina directa de 0,34 a 0,92 mg/dL y de la fosfatasa alcalina de 175 a 419 UI/L.

Esto se corresponde con los criterios definidos inicialmente para considerar hepatotoxicidad (incremento del límite superior del valor normal de AST o ALT en más de 2,5 veces o en más de 3 veces el de fosfatasa alcalina o bilirrubina total). La evolución clínica del paciente no fue favorable por el avance de la enfermedad, pero a nivel infeccioso fue exitosa, aunque fueron necesarios más de 14 días de tratamiento para llegar a estabilizar el cuadro clínico (resolución de síntomas, pero las pruebas de imagen seguían siendo compatibles con aspergilosis pulmonar).

- El segundo paciente era un hombre que, en base a la clasificación de obesidad establecida por la OMS en función del IMC, se podría considerar obeso. Recibía tratamiento con voriconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h. Se observó una  $C_{\min}$  de 2,1  $\mu\text{g/mL}$  con un Cl/F de 7,93 L/h. Entre sus antecedentes destaca un trasplante hepático, de ahí que partiera con unas pruebas de función hepáticas ligeramente alteradas al inicio del tratamiento antifúngico. Durante el tiempo que recibió voriconazol, se observó un incremento en los niveles séricos de GPT de 42 a 75 UI/L, de bilirrubina directa de 2,1 a 5,28 mg/dL y de fosfatasa alcalina de 253 a 604 UI/L. Al igual que el paciente anterior, estos datos confirmaban los criterios definidos para considerar hepatotoxicidad. Se recomendó mantener la misma pauta, haciendo un seguimiento estrecho de las pruebas de función hepática. El paciente obtuvo una respuesta parcial al tratamiento, consiguiendo



la resolución del cuadro infeccioso en un tiempo de 10 días. Cabe destacar que tras la primera elevación en las pruebas de función hepática observadas, se mantuvieron esos niveles oscilantes, pero no siguieron elevándose a pesar de seguir con la misma pauta de dosificación.

#### **Toxicidad neurológica:**

- Se dio en un paciente varón con sobrepeso, que recibía voriconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h. Mostró una  $C_{\min}$  de voriconazol de 4,2  $\mu\text{g/mL}$  con un Cl/F de 3,96 L/h. El paciente no había sido diagnosticado previamente de ninguna patología a nivel neurológico, sin embargo, tras el inicio del tratamiento antifúngico el paciente padeció fuertes dolores de cabeza. Ante el resultado obtenido de la concentración sérica basal de voriconazol y en base a este posible cuadro de toxicidad neurológica, se recomendó una reducción de la pauta a 150 mg cada 12 h. Finalmente el paciente consiguió una respuesta parcial al tratamiento, logrando resolver el cuadro infeccioso en 9 días desde el inicio. Tras la reducción de dosis de voriconazol, desaparecieron los síntomas de toxicidad descritos.

#### **Toxicidad visual:**

- Dos de los pacientes que experimentaron dicho cuadro, presentaron  $C_{\min}$  de voriconazol (1,99 y 3,22  $\mu\text{g/mL}$ ) dentro del rango asumido como terapéutico (1,5 - 5  $\mu\text{g/mL}$ ) con Cl/F normales (8,77 y 5,22 L/h). Aparentemente no se observan posibles interacciones que pudieran dar como

resultado un cuadro de toxicidad visual. Ninguno de los otros medicamentos que recibieron tenían asociado ese tipo de toxicidad. Ambos pacientes cursaron con episodios de fotofobia, que se resolvieron al terminar el tratamiento antifúngico. En ninguno de los dos casos fue necesario un ajuste posológico. Uno de los pacientes había iniciado el tratamiento antifúngico de manera empírica y ante dicho cuadro tóxico y al disponer de los resultados de los cultivos, suspendió el tratamiento con voriconazol, resolviendo la fototoxicidad. El otro paciente, no realizó ajustes posológicos, completando el tratamiento durante 20 días y se resolvió el cuadro infeccioso. Cabe destacar que este último paciente debutó con toxicidad visual en los últimos días de tratamiento.

- El otro paciente era una mujer con  $IMC=16,6 \text{ kg/m}^2$ , la cual estaba recibiendo tratamiento con voriconazol a dosis de 200 mg cada 12 h vía oral. Mostró una  $C_{\min}$  de voriconazol de  $9 \mu\text{g/mL}$  con  $Cl/F$  de 1,85 L/h. La paciente había recibido fluconazol previo al inicio del tratamiento con voriconazol. La paciente cursó con un cuadro de alucinaciones visuales, hecho que, junto con la  $C_{\min}$  elevada que se había observado en la determinación efectuada; hizo que se recomendara una reducción de la dosis. Se consiguió así la resolución del cuadro visual. Finalmente la paciente falleció por una tórpida evolución de su enfermedad de base.

##### **Toxicidad cardíaca:**

- Se observó en una mujer de 32 años diagnosticada de cáncer de mama con antecedentes de patología cardíaca. Recibió tratamiento con voriconazol suspensión por vía oral con una dosis de 200 mg cada 12 h. Mostró una  $C_{\min}$  de voriconazol de 4,2  $\mu\text{g/mL}$  y un  $\text{Cl/F}$  de 3,96 L/h. Durante el tiempo que recibió dicho tratamiento mostró alteraciones en el ECG. En base a la  $C_{\min}$  obtenida y a la evolución favorable del cuadro infeccioso, permitieron reducir la dosis de voriconazol, consiguiendo normalizar de nuevo el ECG y permitiendo resolver la infección fúngica tras 12 días de tratamiento. Cabe mencionar que esta paciente mantuvo el tratamiento con voriconazol un total de 140 días, debido al estado de inmunosupresión que padecía y el riesgo de reinfección asociado que tenía. Durante ese tiempo no se observaron otras alteraciones de interés.

Ante el escaso número de pacientes que mostraron efectos tóxicos, no fue posible un análisis más exhaustivo. Por el mismo motivo no fue posible el desarrollo de una curva ROC que indicara el punto de corte de alguna de las variables analíticas o farmacocinéticas, con el fin de identificar qué pacientes presentaban alta probabilidad de sufrir un cuadro tóxico.



## **DISCUSIÓN**

---



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 Población

Entre los últimos antifúngicos desarrollados, voriconazol juega un papel muy importante en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. El incremento en la tasa de incidencia de este tipo de infecciones, el tipo de pacientes que con más frecuencia la padecen y la morbi-mortalidad que llevan asociadas, hacen que sea de mayor relevancia la elección de un antifúngico con un espectro de acción amplio y un perfil farmacocinético adecuado. Voriconazol ya ha demostrado un espectro de acción muy amplio que incluye *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* y otras especies. Además, se ha visto que llega a ser más eficaz incluso que el “*gold standard*” de la terapia antifúngica, la anfotericina B, que es un fármaco de rescate adecuado en infecciones refractarias a itraconazol. Todo ello hace que se haya producido un aumento creciente de su empleo en estos pacientes y que se haga necesario que se caracterice su comportamiento farmacocinético en la práctica clínica asistencial y se conozcan, tanto cualitativa como cuantitativamente, las variables que condicionan dicho comportamiento.

De las historias clínicas analizadas, se seleccionaron los primeros 95 pacientes para la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales según el tamaño muestral calculado.

Inicialmente se desarrollaron 8 posibles modelos farmacocinéticos y en todos ellos se detectaron trece *outliers*:

- tres pacientes que presentaban una posible interacción farmacocinética con un preparado natural llamado Pectomon®
- cinco pacientes que habían recibido de manera concomitante clindamicina, dando como resultado unos valores inexplicables para los parámetros farmacocinéticos calculados, en base a la bibliografía disponible en ese momento, salvo que se tratara de una posible interacción farmacocinética aún no descrita
- cinco pacientes que presentaron también unos valores inexplicables para los parámetros farmacocinéticos calculados, sin evidenciarse posibles interacciones ni cualquier otro motivo que justificara dicho comportamiento y pudiéndose confirmar una adecuada adherencia al tratamiento.

Peptomon® es un preparado natural, compuesto a base de hierbas que tradicionalmente se han utilizado para cuadros respiratorios bien de etiología infecciosa, alérgica o asmática. Entre sus componentes destacan: *glycyrrhizza glabra*, *malva silvestris*, *eucaliptus globulus*, *papaver rhoeas*, *plantago major* y *sambucus nigra*. A pesar de la escasa evidencia a nivel de interacciones farmacológicas entre fármacos y productos naturales, se analizó la posibilidad de una interacción entre los componentes antes citados y voriconazol. Se dispone de varios estudios (Chen M-F *et al.*, 2015; Feng X *et al.*, 2015), que analizan las interacciones farmacocinéticas de los componentes del extracto de regaliz (*glycyrrhizza glabra*). Se



han identificado dos principales metabolitos activos del regaliz: la glizirricina y el ácido glicirretínico, y ambos pueden modificar la actividad del citocromo P 450. Por un lado, la glizirricina ha mostrado que puede inhibir la actividad de CYP3A4. Asimismo, ambos compuestos pueden afectar al proceso de glucuronidación de voriconazol, tanto en humanos como en ratas. Además, un derivado de la glizirricina (18- $\beta$ -glicirricina) está considerado como un potente inhibidor de la glicoproteína P. De todo esto se puede presuponer que la farmacocinética y farmacodinamia de muchos fármacos puede verse alterada cuando se co-administran con extractos de regaliz. A pesar de estos hallazgos, se desconoce qué cantidad de extracto de regaliz es necesaria para originar dicho efecto. En el caso de los pacientes identificados en nuestro estudio, que recibían tratamiento concomitante con este preparado, se observaron concentraciones séricas basales por encima de los límites considerados como eficaces y seguros para este estudio (1,5-5  $\mu\text{g/mL}$ ) y un valor de aclaramiento oral aparente muy inferior al medio observado en el resto de pacientes (1,8 frente a 4,5 L/h). Este comportamiento podría ser explicado entonces por el uso del preparado medicinal.

Los cinco pacientes tratados de manera concomitante con clindamicina, fueron analizados de manera exhaustiva para hallar un motivo que justificara el comportamiento cinético que mostraban. Se plantearon dos supuestos: interacciones farmacocinéticas o estar ante casos de posibles metabolizadores lentos. Esta segunda hipótesis no fue posible confirmarla ya que no se pudo realizar una determinación de polimorfismos de las principales isoenzimas que metabolizan a

voriconazol. Se analizó la co-medición que recibían y todos ellos tenían en común, el uso de clindamicina al mismo tiempo que el tratamiento antifúngico. Se realizaron determinaciones séricas de voriconazol posteriores, mientras mantuvieron el tratamiento con clindamicina y una vez finalizado el tratamiento antibiótico. Se confirmó, que cuando el paciente recibía tratamiento concomitante con clindamicina, el aclaramiento oral aparente se incrementaba hasta 7 veces el habitual. Mientras el paciente recibía el tratamiento antibiótico, a pesar de los ajustes posológicos realizados, dicho aclaramiento se mantenía constante. Clindamicina es un antibiótico con un metabolismo hepático poco conocido. En 1999 se publicó un posible caso de interacción entre clindamicina y ciclosporina, en el cual un paciente tratado con este inmunosupresor requirió un incremento de casi un 350% de la dosis del inmunosupresor tras iniciar tratamiento con clindamicina. En este trabajo tampoco se logró concluir qué implicación puede tener la clindamicina sobre la glicoproteína P, aspecto que hubiera podido justificar los cambios en las concentraciones séricas de ciclosporina observadas. Interesa resaltar que la ciclosporina, es un fármaco cuya biodisponibilidad oral depende en gran parte de la actividad de la glicoproteína P (Saad AH *et al.*, 2006). Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol no es ni sustrato ni inhibidor de la glicoproteína P, por lo que podríamos pensar que esta interacción no debería darse al combinar voriconazol, por ejemplo, con digoxina. Sin embargo, en el estudio de Purkins L *et al.* (2003b), realizado en 12 sujetos sanos a los cuales se les administraba voriconazol vía oral (200 mg dos veces al día), se observaron alteraciones en la farmacocinética de la digoxina en el

estado de equilibrio estacionario (0,25 mg/día vía oral). Aunque, la digoxina, interaccione con otros azoles, se ha demostrado que no existe interacción con voriconazol. La digoxina se elimina principalmente por vía renal de manera prácticamente inalterada y en su mayoría a través de la glicoproteína P a través de la secreción tubular renal. Esto sugeriría que voriconazol no interfiere en el transporte de los fármacos que dependen para su eliminación de la glicoproteína P *in vivo* (Nivoix Y *et al.*, 2008). Por otro lado, varios opioides como la morfina y la metadona son sustratos de la glicoproteína P. Teóricamente si voriconazol pudiera inhibirla a nivel de la pared intestinal, se traduciría en un aumento de la biodisponibilidad oral de la oxicodona. Del mismo modo, una inhibición así pero a nivel de la barrera hematoencefálica aumentaría la penetración de oxicodona en el cerebro (Hagelberg NM *et al.*, 2009). Aunque existe controversia y la mayor parte de los investigadores (Zhou SF *et al.*, 2007) no relacionan el voriconazol con la glicoproteína P, algún autor como Weiss J *et al.* (2009), propugnan que la glicoproteína P, presente en la membrana de las levaduras, podría actuar como sustrato. En nuestro caso tampoco fue posible determinar si la influencia de la glicoproteína P podría justificar los cambios farmacocinéticos observados en el aclaramiento oral aparente del antifúngico. Pero ante dicha sospecha y en base a este aclaramiento mostrado por estos pacientes, se decidió eliminarlos de la muestra poblacional para la estimación de parámetros farmacocinéticos del modelo poblacional.

Los cinco pacientes restantes excluidos del estudio, se asumieron como supuestos casos de interacciones farmacocinéticas no descritas o posibles casos de malabsorción. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no fue posible asignarle una causa concreta a ese comportamiento farmacocinético observado, en base a los datos disponibles de la historia clínica del paciente.

Así pues, se redujo por tanto el tamaño muestral a 82 individuos, de tal manera que con una desviación estándar del volumen aparente de distribución del compartimento central del fármaco en la población de 173,49 L, de acuerdo al trabajo de Hope WW *et al.* (2012), era necesario aceptar una precisión en la determinación del mismo de  $\pm 37,6$  L en lugar de  $\pm 35$  L, manteniendo un nivel de confianza del 95%. Por estos motivos, el desarrollo del modelo farmacocinético poblacional, así como el análisis de las relaciones entre dichos parámetros y las distintas variables antropométricas, fisiopatológicas, clínicas y de tratamiento, se realizó con un número inferior de pacientes al calculado inicialmente.

En cuanto a la población de validación, no fue posible disponer de un tamaño muestral tan amplio, debido al tiempo de estudio tan limitado del que se disponía. Pese a todo ello, fue posible el reclutamiento de 25 pacientes. Al comparar las características de los pacientes de la población de estimación con las de los pacientes de la población de validación, se observó que alguna de las variables recogidas difería significativamente. Finalmente se realizó una validación externa con 19 pacientes.

### 5.2 Variables del estudio

#### 5.2.1 Descriptiva de la población de estimación.

Son muchos los factores de riesgo que pueden desencadenar un cuadro clínico como es una infección fúngica invasiva: cirugías mayores, tiempo de estancia en UCI prolongado, altos requerimientos de hemoderivados durante la cirugía, ventilación mecánica, técnicas de depuración extrarrenal, tratamiento prolongado con glucocorticoides, uso de antibiótico sobre todo de amplio espectro, infección viral activa (virus herpes o citomegalovirus), malnutrición... En nuestro estudio las patologías basales más relevantes fueron enfermedades infecciosas (58,53%), enfermedades oncohematológicas (23,17%) y patologías quirúrgicas (6,10%). Y dentro de las 10 comorbilidades que con más frecuencia se observaron en estos pacientes llama la atención que más de la mitad de los pacientes (62,19%) sufrían un proceso neoplásico (ver tablas 4.6 y 4.7). Éste tipo de patologías, generan un déficit en el sistema inmunitario del paciente, el cual en la mayoría de los casos le predispone a padecer una infección fúngica invasiva.

A nivel analítico no se observaron diferencias significativas en entre hombres y mujeres (salvo a nivel del valor de la bilirrubina sérica) y la mayoría de los pacientes presentaron una función renal y hepática normal (ver tabla 4.11).

En cuanto al espectro de acción de voriconazol, ha resultado ser 4-16 veces más activo que fluconazol y 2-8 veces más activo que

itraconazol frente a *Candida* incluyendo *C krusei* y *C glabrata*. Por la similitud estructural que presenta con fluconazol, puede darse resistencia cruzada en casos de infección por *Candida glabrata* (Li Y *et al.*, 2009). También es activo frente a hongos filamentosos como *Aspergillus*, de hecho, en el estudio de Herbrecht R *et al.* (2002), se demuestra que es más eficaz que anfotericina B como tratamiento de primera elección en aspergilosis. En nuestro estudio, entre los hongos que con más frecuencia fueron aislados en los cultivos destacan *Aspergillus fumigatus* (25,61% n=21), *Candida albicans* (26,83% n=22), *Candida glabrata* (10,97% n=9) y *Candida krusei* (8,53% n=7). Todos ellos con una CMI sensible para voriconazol (en aquellos cultivos en los que fueron testados). La mayoría de estos microorganismos fueron localizados a nivel respiratorio (ver tabla 4.8). Tan sólo se observó un caso en el que se aisló *Candida glabrata* con una CMI de 0,06 mg/L, sensible a voriconazol y que durante el tratamiento llegó a hacerse resistente al antifúngico alcanzando una CMI de 4 mg/mL. Este paciente recibió el tratamiento vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h, mostrando concentraciones séricas basales de voriconazol dentro del rango terapéutico asumido para este estudio ( $C_{\min} = 3,2 \mu\text{g/mL}$ ) así como un aclaramiento oral aparente de 5,2 L/h.

La co-medicación es otro de los factores que influyen de manera significativa sobre la variabilidad inter/intraindividual de voriconazol. Tal y como vemos en la tabla 4.13, los pacientes incluidos en el estudio, recibían de manera concomitante tratamiento con fármacos que podían ejercer una inhibición enzimática sobre el metabolismo de voriconazol. Entre ellos destacan el uso de fluconazol

(previo al inicio del tratamiento con voriconazol), inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, amiodarona y eritromicina. Todos ellos podían dar lugar a un incremento en las concentraciones séricas basales de voriconazol.

Cinco de los pacientes incluidos en el estudio, antes de iniciar tratamiento con voriconazol, habían recibido de manera empírica tratamiento con **fluconazol**. Éste ejerce una inhibición potente a nivel de CYP2C9, moderada a nivel de CYP3A4 y además tiene efecto sobre CYP2C19. Aunque en el momento de la monitorización, los pacientes ya no lo estaban recibiendo, el hecho de haberlo recibido con anterioridad fue tenido en cuenta, ante la posible aparición de una interacción farmacocinética, debido a su larga semivida de eliminación. Fluconazol, es un antifúngico con una semivida de eliminación muy larga, hecho que puede hacer que la inhibición enzimática ejercida a nivel de alguna de las isoformas citadas, pueda persistir hasta 4-5 días después de suspender el tratamiento (AEMPS, 2015a). En los estudios precomercialización, se observó que la coadministración por vía oral de voriconazol, 400 mg cada 12 horas durante 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días y fluconazol 400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días, a 8 voluntarios sanos varones, incrementó la  $C_{max}$  y el AUC de voriconazol de media (IC90%) el 57% (20% - 107%) y el 79% (40% - 128%), respectivamente.

Otros fármacos identificados como posibles inhibidores del metabolismo del antifúngico fueron los inhibidores de la bomba de

protones, como por ejemplo omeprazol. **Omeprazol**, en concreto, es un inhibidor competitivo de la CYP2C19 y responsable de las interacciones con numerosos fármacos metabolizados por el sistema de citocromo P450. El omeprazol es esencialmente metabolizado *in vivo* a para-hidroxi-omeprazol, con la formación de metabolitos inactivos en gran medida mediados por CYP2C19 y CYP3A4. En el estudio de Wood N *et al.* (2003), la concentración máxima y el área bajo la curva en estado de equilibrio estacionario de voriconazol fueron un 15% y 41% superiores a las observadas en los pacientes que recibían omeprazol respecto a las observadas en pacientes en tratamiento con placebo. Asimismo, no se puede excluir un efecto del voriconazol sobre el metabolismo de omeprazol ya que es metabolizado por CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4. Los efectos adversos fueron similares en los pacientes tratados con y sin omeprazol, aunque en algunos pacientes se llegó a retirar el tratamiento con omeprazol debido a la alteración en las pruebas de función hepática. De los pacientes de nuestro estudio tratados de manera concomitante con omeprazol, un paciente desarrolló una importante inhibición enzimática. Éste presentó una concentración sérica basal de 7,3 µg/mL y un aclaramiento oral aparente de 2,2 L/h. Ambos difieren de la mediana de esas variables observadas en el resto de pacientes de este estudio (3,25 µg/mL y 4,5 L/h). Este paciente requirió un ajuste de dosis, pero, según los datos disponibles en la historia clínica del paciente, no mostró signos de toxicidad asociada al uso de voriconazol. El resto de pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones no mostraron  $C_{\min}$  de voriconazol fuera del rango terapéutico asumido.



**Amiodarona** es conocido por su potente efecto inhibitor sobre la isoforma CYP3A4. Además, tanto el propio fármaco como su metabolito (desmetilamiodarona) tienen la capacidad de inhibir CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y la P-gp. Esto puede generar un incremento en los niveles de los sustratos de estas isoenzimas, como podría ser el caso de voriconazol. Este efecto perdura en el tiempo, aun suspendido el tratamiento antiarrítmico, pudiendo dar lugar a interacciones farmacocinéticas meses después de dicha suspensión (AEMPS, 2015b). Entre las historias de pacientes recogidas para la construcción del modelo poblacional, se dispone del caso de un paciente que recibía voriconazol de manera concomitante con amiodarona. Este paciente presentó una concentración sérica basal de 13,3 µg/mL y un aclaramiento oral aparente de 1,7 L/h. Estos valores son marcadamente inferiores a la mediana de estos parámetros farmacocinéticos mostrada en los pacientes sin co-medición con interacción significativa (3,25 µg/mL y 4,5 L/h). En este caso, el paciente si manifestó efectos adversos en forma de toxicidad neurológica, que revirtieron al finalizar el tratamiento con el antifúngico.

Otro paciente del estudio recibió de manera concomitante tratamiento con **eritromicina**. Dicha combinación fue considerada como una posible interacción farmacocinética, para su análisis posterior, basándonos en las interacciones descritas en la ficha técnica de voriconazol. Sin embargo, esta combinación no tuvo repercusiones en la  $C_{\min}$  o el Cl/F de voriconazol (3,4 µg/mL y 4,9 L/h) que no difieren significativamente de la media poblacional (3,25 µg/mL y 4,5

L/h). Tal y como cabría esperar con los resultados obtenidos, el paciente no experimentó efectos tóxicos y la evolución clínica fue adecuada. Sin embargo, en el estudio de Purkins *L et al.* (2003c) observaron que la coadministración de eritromicina o azitromicina con voriconazol no tenía efectos clínicamente significativos en los sujetos sanos masculinos que participaron en el estudio, pero dicha combinación sí tenía repercusión en la farmacocinética del antifúngico. Cuando se recibía tratamiento concomitante con eritromicina, la concentración máxima alcanzada tras la administración del antifúngico y el área bajo la curva aumentaban en un 8 y 1% respectivamente, respecto de los de placebo. Esto asociado a su intervalo de confianza no suponía un efecto clínicamente relevante en la exposición de voriconazol. Los efectos adversos experimentados por los pacientes fueron bien tolerados. No hubo diferencias significativas con los que sufrieron los pacientes que tomaron voriconazol con placebo. Concluyen que los datos recogidos en este estudio indican que no hay ningún efecto clínicamente significativo cuando se coadministran dichos fármacos junto con voriconazol por vía oral, pese a que los 3 fármacos son metabolizados extensamente por la misma vía metabólica, CYP3A4. Es cierto que, en ese estudio, las concentraciones que se determinaron fueron las máximas, con lo que podríamos considerar que las previas a la dosis fueron inferiores a éstas. Por tanto, no son concentraciones elevadas que pudieran estar correlacionadas con efectos adversos, como se describen en otros estudios con concentraciones superiores a 5-5,5 µg/mL.

Así como hay fármacos que pueden inhibir el metabolismo del antifúngico, existen otros, bien conocidos, que inducen el metabolismo del mismo. La **rifampicina**, por ejemplo, es un inductor del metabolismo mediado por isoenzimas de citocromo P450 y se ha visto que puede generar una disminución hasta del 96% en el área bajo la curva de voriconazol. Esto podría dar lugar a concentraciones infraterapéuticas, y es bien conocido que la falta de respuesta al tratamiento es mas probable cuando las concentraciones séricas previas a la dosis están por debajo de 1 µg/mL (Ikeda Y *et al.*, 2004). Se identificó, el caso de una mujer de 73 años con características antropométricas dentro de la normalidad, que recibía tratamiento con voriconazol a dosis de 300 mg cada 12 h vía oral. Se le realizó una determinación sérica de voriconazol observando una  $C_{\min}$  de 0,68 µg/mL con un Cl/F de 36,76 L/h. Entre la co-medicación que recibía la paciente en aquel momento destacaba el uso concomitante de rifampicina. Además, debido a la situación clínica de la paciente fue necesario el uso de depuración extrarrenal, siendo sometida a un proceso de hemodiafiltración venovenosa continua. Ante tales parámetros farmacocinéticos observados y la imposibilidad de suspender el tratamiento con rifampicina, se recomendó acortar el intervalo de dosificación con el fin de alcanzar concentraciones séricas eficaces. Las consecuencias de esta infradosificación, así como de esta potente interacción, se tradujeron en la persistencia de *Aspergillus* en los cultivos posteriores y una tórpida evolución clínica de la paciente que desencadenó el fallecimiento de la misma.

Se identificó el caso de otro paciente que recibía tratamiento concomitante con **ritonavir**. Se trata de un varón de 56 años diagnosticado de VIH en tratamiento con antirretrovirales. Dicho paciente recibía voriconazol vía oral en dosis de 200 mg cada 12 h al mismo tiempo que recibía ritonavir a dosis de 100 mg cada 12 h. Ritonavir es metabolizado extensamente a nivel del citocromo P 450. En concreto, ejerce una inducción metabólica a nivel de las isoformas CYP3A4 y CYP2C19. En base al metabolismo que presentan ambos fármacos y ante la posibilidad que existía de que ambos fueran coadministrados, Liu P *et al.* (2007b) desarrollan dos estudios para evaluar la posible interacción farmacocinética. El estudio A está constituido por dos fases. La primera, consiste en un ensayo, de grupos paralelos, aleatorio controlado con placebo (n= 34). El estudio B tenía el mismo diseño que el anterior pero sin el grupo placebo (n=17). En la primera fase del estudio, los sujetos recibieron 200 mg de voriconazol (sólo estudio B) o placebo dos veces al día durante 3 días (400 mg dos veces en el día 1). En la segunda fase, después de un período de lavado de 7 días, los sujetos recibieron ritonavir solo a 400 mg dos veces al día (estudio A) ó 100mg dos veces al día (estudio B) durante 10 días (estudio A). En los días 11 a 20, se coadministró voriconazol a dosis de 200 mg dos veces al día en ambos estudios. Se observó una menor exposición (AUC) de voriconazol en los pacientes con dosis altas de ritonavir, probablemente debido a la inducción de CYP2C19 y CYP2C9 por el antirretroviral. Debido a los resultados de este estudio, se tuvo en consideración esta posible interacción. Sin embargo, en el caso de nuestro paciente, se obtuvo una  $C_{\min}$  de 3,6  $\mu\text{g/mL}$  cercano a la mediana poblacional (3,25  $\mu\text{g/mL}$ ) y lo mismo

ocurría a nivel del Cl/F observándose un valor de 4,65 L/h frente a 4,5 L/h. Por tanto, en nuestro caso, no se observó dicha interacción y, además, la evolución clínica de este paciente fue satisfactoria obteniendo una respuesta parcial al tratamiento en 7 días.

Por último, los **corticoides**, como la prednisona y la dexametasona, son conocidos por su actividad inductora del metabolismo de algunos fármacos. En concreto, la prednisona se cree que induce la isoforma CYP2C19 y la dexametasona ejerce esa acción a nivel de la isoforma CYP3A4 y además sobre la CYP2D6. Debido a la posibilidad de que pacientes que padecen una IFI y recibían tratamiento con voriconazol puedan recibir tratamiento concomitante con corticoides, se analizaron estas posibles interacciones. Ninguna de éstas está descrita como tal en la ficha técnica de voriconazol. Aunque existe la posibilidad de que voriconazol, al igual que se ha visto con ketoconazol o fluconazol, ejerza un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de los corticoides. De hecho, los valores de  $C_{\min}$  y de Cl/F de voriconazol de los pacientes que recibieron ambos fármacos al mismo tiempo fueron cercanos a los valores medios poblacionales comentados (3,25  $\mu\text{g/mL}$  y 4,5 L/h, respectivamente).

Por otro lado, la coadministración de procinéticos, laxantes o fármacos que interfieran en la absorción del antifúngico, pueden dar lugar a otro tipo de interacciones farmacocinéticas. La influencia de estos fármacos sobre la absorción o la cinética de voriconazol se discute en un apartado posterior, aunque cabe adelantar que en nuestro

caso no se observó una relación entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos y la coadministración de dichos fármacos.

### **5.2.1 Técnica analítica y su error.**

Para que la estimación óptima del polinomio de error del ensayo sea verdaderamente representativa del error de medida de las muestras en la práctica diaria, lo idóneo es determinar dicho polinomio de error con medidas repetidas de concentraciones séricas reales y empleadas diariamente como control de calidad de las determinaciones. Además, es necesario emplear muestras séricas que abarquen todo el rango de concentraciones factibles en su uso asistencial para determinar correctamente la incertidumbre con la que han sido analizadas (figura 4.1). De este modo, cada concentración tiene asignado su criterio de información de Fisher, el recíproco de su varianza, como medida de incertidumbre.

La ecuación de error estimada en este trabajo se construyó considerando todos los supuestos mencionados y permitió una correcta ponderación de las concentraciones séricas medidas tanto para la población de estimación como para la de validación.

### **5.3 Modelo farmacocinético poblacional**

#### **5.3.1 Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de voriconazol.**

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de voriconazol han sido bien establecidas. Se dispone de información sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación en varias poblaciones de pacientes en los trabajos publicados en la literatura científica, así como de diferentes estudios sobre la actividad antifúngica de voriconazol *in vitro* e *in vivo*. La vinculación de la información farmacocinética y farmacodinámica proporciona los conocimientos básicos para la definición óptima de los regímenes de dosificación de los antimicrobianos y la predicción de la eficacia del tratamiento antifúngico.

Sin embargo, a día de hoy, sólo se dispone un modelo poblacional de voriconazol en sujetos enfermos adultos que esté validado interna y externamente. El trabajo de Han K *et al.* (2011) describe un modelo de voriconazol desarrollado en pacientes adultos transplantados hepáticos que reciben el antifúngico como tratamiento en el postransplante. Sin embargo, en nuestro trabajo, la muestra es más heterogénea.

Voriconazol se caracteriza por un metabolismo principalmente hepático y una cinética de eliminación no lineal, del tipo de Michaelis-Menten. Estas características fueron la base para el desarrollo de nuestro modelo. Inicialmente se plantearon 8 posibles modelos, cuatro

modelos monocompartimentales no lineales y otros cuatro modelos bicompartimentales no lineales. La característica diferencial dentro de cada grupo (mono o bicompartimental) estuvo a nivel del tamaño de malla. Todos los modelos propuestos fueron parametrizados por  $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$  y en el caso de los modelos bicompartimentales además se añadieron los parámetros  $k_{12}$  y  $k_{21}$ .

Tanto en los modelos mono como en los bicompartimentales, se obtuvieron coeficientes de determinación  $R^2$  entre 0,97 y 0,99, por lo que basándonos en ese coeficiente no fue posible discernir cual de ellos podía ser el que mejor se ajustaba a nuestra población. El coeficiente de determinación sólo proporciona una descripción pobre del resultado predictivo. Sin embargo, el error cuadrático medio de predicción (sesgo) y el error absoluto medio de predicción (imprecisión) proporcionan mejores descripciones del resultado predictivo. Siguiendo la teoría descrita por Sheiner y Beal (1981), se evaluaron dichas variables (sesgo e imprecisión). En nuestro caso todos los modelos desarrollados presentaban valores para ambas variables entre -0,01 a 0,8; lo cual no resultó decisivo para la elección del modelo. Por último, considerando el valor del criterio de Akaike y de Schwartz se analizaron los valores que presentaban cada grupo de modelos, siendo los monocompartimentales los que menor valor presentaron para estos criterios. Dentro del grupo de los monocompartimentales se reevaluaron dichas variables predictivas y se eligió un modelo compuesto por un tamaño de malla de 10.007 puntos. La mayoría de los modelos farmacocinéticos descritos en la literatura, suelen estar desarrollados en base a modelos de dos



compartimentos. En nuestro trabajo, teniendo en cuenta la escasez de concentraciones séricas por paciente, escogimos un modelo menos complejo, como es el monocompartimental. Finalmente la evaluación de las variables predictivas nos condujo a la elección de un modelo como el que se intuía *a priori*.

Volviendo al trabajo de Han K *et al.* (2011), como único modelo desarrollado en individuos adultos y enfermos, se observa que plantea un modelo monocompartimental como el seleccionado en nuestro estudio, pero parametrizado por aclaramiento oral aparente, tiempo de absorción, volumen aparente de distribución del compartimento central y constante de velocidad de absorción. Por su parte, en el modelo farmacocinético construido por Hope WW *et al.* (2012), de dos compartimentos y desarrollado en una población mixta de sujetos sanos y enfermos, los parámetros estimados ( $k_a$ ,  $V_c$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$ ,  $k_{12}$  y  $k_{21}$ ) son algo más similares a los de nuestro estudio teniendo en cuenta la diferencia existente a nivel del número de compartimentos. En cuanto a los software utilizados, el estudio de Hope WW *et al.* (2012) y el nuestro han sido desarrollados a través de un método no paramétrico (NPAG), sin embargo, el modelo de Han K *et al.* (2011) ha sido desarrollado a través de un modelo paramétrico (NONMEM). Los métodos no paramétricos surgen de la imposibilidad de poder caracterizar adecuadamente los parámetros poblacionales de las muestras con distribuciones paramétricas. Pueden aplicarse a cualquier tipo de distribución, es decir, no tendríamos que asumir un tipo de distribución *a priori*. En este caso hablamos de la probabilidad de que una serie de valores de los parámetros estudiados

expliquen el proceso que se pretende conocer. Por ello, nuestros parámetros los comparamos con los parámetros obtenidos en el modelo de Hope WW *et al.* (2012) que también utilizó métodos no paramétricos. Los parámetros obtenidos en ambos estudios muestran, en algunos casos, valores cercanos. Por ejemplo, a nivel de  $k_a$ , los sujetos enfermos de la población de Hope WW *et al.* (2012) muestran valores medios de 12,65 (DE 9,02)  $h^{-1}$  frente a los observados en nuestro estudio de 3,3 (DE 3,7)  $h^{-1}$ . A nivel de  $K_m$ , los sujetos enfermos de la población de Hope WW *et al.* (2012) muestran valores medios de 2,31 (DE 2,6)  $\mu g/mL$  frente a los observados en nuestro estudio de 4,8 (DE 2,9)  $\mu g/mL$ . A nivel de  $V_{max}$ , los sujetos enfermos de la población de Hope WW *et al.* (2012) muestran valores medios de 34,7 (DE 10)  $\mu g/h$  frente a los observados en nuestro estudio de 35,6 (DE 20,6)  $\mu g/h$ . Y finalmente a nivel del volumen aparente de distribución del compartimento central, los sujetos enfermos de la población de Hope WW *et al.* (2012) muestran valores medios de 185,88 (DE 182,04) L frente a los observados en nuestro estudio de 303,6 (DE 187,8) L.

Las diferencias observadas entre los valores de cada uno de los parámetros pueden deberse en parte, al diseño del modelo. En el estudio de Hope WW *et al.* (2012) se trata de un modelo de dos compartimentos y se estima el valor del volumen aparente de distribución del compartimento central y el periférico. Sin embargo, en el nuestro, al tratarse de un modelo monocompartimental, todo el volumen de distribución estimado estaba en un único compartimento, el central. A nivel de la constante de velocidad de absorción también

observamos diferencias en los valores obtenidos, esto puede estar relacionado con el alto coeficiente de variación observado en el proceso de absorción. Y las diferencias observadas en su conjunto pondrían de manifiesto la amplia variabilidad interindividual que caracteriza a los pacientes tratados con voriconazol. No se compararon los resultados obtenidos con los de otros estudios, como el de Friberg LE *et al.* (2012) o los de precomercialización llevados a cabo por Pfizer (EMA, 2009), puesto que ambos fueron desarrollados en individuos sanos. Dichas comparaciones no serían posibles, puesto que tal y como queda reflejado en el estudio de Hope WW *et al.* (2012), los valores de los parámetros farmacocinéticos ( $K_m$ ,  $k_a$  y  $V_c$ ) estimados en pacientes sanos y en pacientes enfermos, difieren de manera estadísticamente significativa. En cuanto a los estudios realizados *in vitro*, podemos encontrar trabajos como el realizado por Li Y *et al.* (2009), en el cual se estiman los parámetros farmacocinéticos teniendo en cuenta que se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario y asumiendo de nuevo un modelo de 2 compartimentos. Si comparamos los datos obtenidos en nuestro estudio en cuanto a volumen aparente de distribución del compartimento central (128 L vs 303,6 L) frente al observado en nuestros pacientes vemos que difieren notablemente. Esta diferencia podría estar basada en la realización de un estudio *in vitro* o *in vivo*, además del diseño del modelo (mono o bicompartimental). También se hallaron modelos farmacocinéticos desarrollados en población pediátrica, como los llevados a cabo por Neely M *et al.* (2012) y por Karlsson MO *et al.* (2009). Ambos están desarrollados sobre modelos de dos compartimentos utilizando una población pediátrica enferma,

pero la comparación con éstos tampoco es posible, puesto que el factor "edad" condiciona notablemente el comportamiento cinético de voriconazol. Teniendo en cuenta la diferencia de edad entre los pacientes del trabajo de Neely M *et al.* (2012) y los incluidos en el nuestro (pediátricos frente a adultos), se compararon ambos resultados, con el fin de verificar dicha afirmación. A nivel de  $k_a$ , los sujetos de la población de Neely M *et al.* (2012) muestran valores medios de  $0,51 \text{ h}^{-1}$  frente a los observados en nuestro estudio de  $3,3 \text{ h}^{-1}$ . A nivel de  $K_m$ , los sujetos de la población de Neely M *et al.* (2012) muestran valores medios de  $5,16 \text{ } \mu\text{g/mL}$  frente a los observados en nuestro estudio de  $4,8 \text{ } \mu\text{g/mL}$ . Y finalmente a nivel del volumen aparente de distribución del compartimento central, los sujetos de la población de Neely M *et al.* (2012) muestran valores medios de  $0,27 \text{ L/kg}$  frente a los observados en nuestro estudio de  $4,3 \text{ L/kg}$ . Estas diferencias confirman nuestra hipótesis inicial, y ya demostrada por el laboratorio de que el comportamiento cinético de voriconazol difiere en función de la edad del paciente.

### **5.3.2 Validación del modelo farmacocinético poblacional de voriconazol**

Como ya se ha comentado, a día de hoy el único modelo farmacocinético poblacional desarrollado en pacientes adultos y enfermos que ha sido validado es el elaborado por Han K *et al.* (2011). Sin embargo, el método con el que se ha realizado es diferente, esto ha supuesto que los datos obtenidos no hayan podido

ser comparados con otros ya observados y la evaluación de los mismos ha sido desarrollada basándonos en principios generales de modelado farmacocinético.

### ***5.3.2.1 Validación interna***

Se llevó a cabo la validación interna del modelo seleccionado, tanto básica como avanzada, además de la validación externa.

#### *5.3.2.1.1 Validación interna básica del modelo farmacocinético*

En la gráfica de bondad de ajuste del modelo, empleando las medias y medianas poblacionales, tal y como muestra la figura 4.10, se obtuvo un coeficiente de determinación cercano a uno ( $R^2=0,983$ ) y altamente significativo en la predicción de las concentraciones de voriconazol. En la validación interna básica únicamente se muestran los gráficos de los valores observados frente a los predichos por el método bayesiano a posteriori. Los gráficos de la predicción poblacional del modelo no se muestran debido a un defecto de funcionamiento en la versión empleada del software farmacocinético (Pmetrics<sup>TM</sup> versión 0.3). Según el responsable del diseño es un dato que no tiene relevancia y sólo debe ser tenido en cuenta el valor de  $R^2$  de la gráfica de concentraciones séricas individuales predichas frente a las observadas.

#### 5.3.2.1.2 Validación interna avanzada del modelo farmacocinético

Con el programa de estadística STATA® versión 11.1 se realizó una validación interna, independiente de este modelo, utilizando los criterios habituales de validación interna por metodología de *bootstrap* no paramétrico. Para evaluar el efecto que la optimización farmacoterapéutica puede tener en la individualización de pautas posológicas de voriconazol, se determinó la capacidad predictiva del modelo seleccionado en términos de exactitud e imprecisión. El intervalo del 90% incluyó la mediana de los parámetros poblacionales obtenidos por NPAG y el modelo cumplió la exactitud del 14% requerida (tablas 4.19 y 4.21).

Por tanto, los resultados de la validación interna, realizada mediante *bootstrap* no paramétrico, confirman que el modelo seleccionado describe adecuadamente la evolución temporal de las concentraciones de voriconazol y su variabilidad y, por lo tanto, puede utilizarse para la optimización farmacoterapéutica de los tratamientos antifúngicos con voriconazol.

#### 5.3.2.2 Validación externa

Se analizaron 25 muestras séricas de pacientes que recibían tratamiento con voriconazol. En las tablas 4.22 a 4.31 se detallan las características que define a este grupo de pacientes. Se compararon con las de la población de estimación del modelo poblacional para verificar que eran similares y permitir así la validación externa del

modelo farmacocinético. Se identificaron 6 pacientes que mostraban un valor para Cl/F que difería del resto ((17,39 (DE 11,44) L/h frente a 8,22 (DE 5,36) L/h del resto)). Se plantearon diferentes motivos que justificaran este elevado valor en el Cl/F, en base a estudios existentes en la bibliografía disponible. Los trabajos desarrollados por Wang T *et al.* (2014) o Dolton MJ *et al.* (2014), analizan cuáles son los factores que influyen en la farmacocinética del antifúngico. En el estudio realizado por Wang T *et al.* (2014) en un grupo de pacientes con infección fúngica activa, desarrollaron un posible modelo farmacocinético poblacional, observando que factores como la edad, la concentración sérica de la fosfatasa alcalina y el genotipo de CYP2C19, influyen de manera estadísticamente significativa sobre el aclaramiento oral aparente del antifúngico. Dolton MJ *et al.* (2014) además de factores como la co-medicación (fármacos que inducen el metabolismo de voriconazol pueden llegar a incrementar su aclaramiento oral aparente un 50% sobre el basal), identifican el genotipo de CYP2C19 como un determinante intrínseco de la exposición del fármaco. Estos, a diferencia de lo observado en el estudio de Wang T *et al.* (2014), no hallan relación entre la farmacocinética de voriconazol y el peso corporal del paciente por lo que este hallazgo no apoyaría la práctica de regímenes de dosificación basados en el peso de dosificación. Además de sospechar que estos seis pacientes podrían tener este tipo de polimorfismo comentado, o interacciones farmacocinéticas, se planteó como posible causa también la malabsorción. Ninguno de los pacientes recibía de manera concomitante fármacos que pudieran sugerir la presencia de una interacción farmacocinética. Por otra parte, ni los polimorfismos a

nivel de CYP2C19 ni un cuadro de malabsorción intestinal pudieron ser confirmados *a posteriori* ni quedaban reflejados en la historia clínica del paciente. Finalmente, se excluyeron estos seis pacientes identificados para la validación externa del modelo poblacional desarrollado.

El coeficiente de determinación en la validación externa del modelo, tal y como se observa en la figura 4.11 adquirió un valor de 0,699, el cual muestra un ajuste que se puede considerar adecuado para los datos disponibles. Los datos de sesgo e imprecisión difieren de los obtenidos en la población de estimación (1,43 frente a -0,017 y 4,91 frente a 0,376 respectivamente). Es muy probable que, teniendo en cuenta la enorme variabilidad interindividual que caracteriza al voriconazol, hubiera sido necesario un tamaño muestral superior al utilizado en la validación externa del modelo, para obtener unos parámetros predictivos mejores.

## **5.4 Determinantes de los parámetros farmacocinéticos**

### **5.4.1 Aclaramiento oral aparente de voriconazol (Cl/F)**

Ya se ha ido comentando la importancia de algunos factores que influyen en la farmacocinética de voriconazol, por lo que se analizaron qué variables, tanto cuantitativas como cualitativas, estaban directamente relacionadas con el aclaramiento oral aparente de voriconazol y de qué forma influían sobre el mismo. Variables como el recuento de neutrófilos en sangre, padecer una neoplasia y la



coadministración de fármacos inhibidores del metabolismo de voriconazol; presentaron una correlación estadísticamente significativa con el aclaramiento oral aparente.

La co-medicación, es un factor altamente importante por varias razones, en especial por las interacciones farmacocinéticas. Ya se ha ido comentando a lo largo de este trabajo la importancia de las interacciones mediadas por isoenzimas del citocromo P450. Pero, además de la influencia de la co-medicación en la actividad que presentan estas isoenzimas, la presencia de determinados genotipos (metabolismo rápido o lento) está relacionada con la variabilidad interindividual ya comentada. CYP2C19 es una enzima polimórfica que en el 5% de los caucásicos y en el 15 al 20% de los sujetos japoneses está deficiente o ausente (Chen W *et al.*, 1996). Debido a que el genotipo de CYP2C19 solo explica una parte del total de la varianza, la administración no puede ser individualizada solo en base a los datos de la farmacogenética (Hope WW *et al.*, 2008). Existe también una considerable variabilidad interindividual en los niveles de expresión de CYP3A4. A nivel hepático, la isoforma CYP3A4, presenta en su expresión una enorme variabilidad tanto poblacional como a nivel individual, variabilidad que puede superar el 40% (DeWaziers I *et al.* 1990; Shimada T *et al.*, 1994). Estudios como el desarrollado por Hyland R *et al.* (2003), en el que se incluyen individuos de raza asiática, observan que además de los factores raciales, el genotipo de la isoenzima CYP2C19, puede ser el principal responsable de esa variabilidad farmacocinética. Los pacientes asiáticos, parecen tener un mayor aclaramiento oral aparente y

volumen aparente de distribución del compartimento central. Asimismo, al igual que también ocurre en nuestro estudio, la influencia de la co-medicación tiene repercusión en el aclaramiento oral aparente de voriconazol (coadministración con omeprazol). Entre los pacientes identificados como posibles *outliers* en el estudio de Hyland R *et al.* (2003), se dispone de dos casos de pacientes que por la presencia de un polimorfismo a nivel de CYP2C19 (\*17\*17) uno y otro por recibir tratamiento concomitante con rifampicina (inductor potente del metabolismo de voriconazol), tuvieron que ser excluidos del análisis de regresión lineal realizado. Ambos motivos generan un incremento en la velocidad de metabolismo del antifúngico dando como resultado, valores de  $C_{\min}$  casi indetectables y valores de Cl/F muy elevados (72,46 y 36,76 L/h respectivamente).

El recuento de neutrófilos en sangre también fue identificado como un factor relacionado con el aclaramiento oral aparente pero se descartó del análisis global porque contribuía en un porcentaje muy bajo (un 1%) a la variabilidad del aclaramiento, además de no resultar estadísticamente significativo en el análisis de regresión lineal.

El hecho de padecer un proceso neoplásico puede alterar el aclaramiento oral aparente de un fármaco por múltiples motivos:

- pacientes polimedicados (riesgo de múltiples interacciones)
- alteraciones anatómicas a nivel gastrointestinal, debido a cirugía o radioterapia
- la propia enfermedad en muchos casos lleva asociado un metabolismo acelerado de fármacos como voriconazol,

como es el caso de los pacientes con patología hematológica.

En el trabajo de Han K *et al.*( 2011), demuestran que entre los factores más importantes asociados a la farmacocinética de voriconazol, está el tiempo postoperatorio. Observan como el aclaramiento oral aparente, volumen aparente de distribución del compartimento central y el tiempo de absorción del fármaco; disminuyen a medida que aumenta el tiempo postoperatorio y eventualmente convergen a niveles estables al cabo de 7 días aproximadamente. Se cree que la razón de este fenómeno es, que a medida que el tiempo postoperatorio transcurre, aumenta la biodisponibilidad debido a una mejora en la función gastrointestinal y en la funcionalidad hepática. Y es que son los factores fisiológicos, los que determinan la farmacocinética de voriconazol (por ejemplo, la función hepática, la función gastrointestinal). Éstos presentan valores muy oscilantes en la primera fase después del trasplante, pero se recuperan y mejoran con el tiempo, hasta alcanzar valores normales como los presentes en el resto de la población. Esto podría tener relación con el hecho de que, en nuestro estudio, pacientes diagnosticados de patología neoplásica, podrían haber sido sometidos a una intervención quirúrgica reciente y este hecho sería el responsable, al menos en parte, de la variabilidad del aclaramiento oral aparente. Asimismo, como se verá posteriormente, el volumen aparente de distribución del compartimento central muestra relación con el hecho de padecer una enfermedad oncohematológica.

En el estudio de Trifilio S *et al.* (2007) podemos observar como pacientes con patología oncohematológica alcanzan niveles de voriconazol en sangre muy por debajo de los considerados como rango terapéutico. Este hecho puede estar relacionado con un aclaramiento oral aparente de voriconazol muy por encima de la media, entre otros motivos. De la misma forma, Hoenigl M *et al.* (2013), desarrollan un estudio prospectivo en pacientes con enfermedad oncohematológica y pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, cuyo objetivo es identificar los factores que influyen en la variabilidad de la farmacocinética del voriconazol. Observan que variables como la edad, índice de masa corporal, padecer una enfermedad hematológica o cursar un cuadro de diarreas, tienen influencia en la concentración sérica basal de voriconazol alcanzada. Se observa como pacientes que sufren procesos hematológicos y recibiendo dosis habituales de voriconazol, alcanzan concentraciones séricas por debajo de las consideradas como eficaces. En nuestro estudio se dispone de datos de pacientes con enfermedad hematológica, con un valor medio de aclaramiento oral aparente muy por encima del habitual (17 L/h vs 4,5 L/h).

En análisis de regresión lineal efectuado para la identificación de los factores antes citados, se identificaron 3 pacientes como posibles *outliers*:

- dos de ellos tienen en común el hecho de estar sometidos a un proceso de HDFVVC al mismo tiempo que reciben voriconazol

- uno de ellos además recibe tratamiento con rifampicina (ya comentado) ejerciendo una inducción muy potente a nivel del metabolismo de voriconazol
- en el caso del tercer paciente, tras un análisis exhaustivo de la historia clínica y no evidenciar nada que justificara el comportamiento cinético que presentaba, se planteó la posibilidad de realizar un análisis de posibles polimorfismos de las isoenzimas responsables del metabolismo de voriconazol. Los resultados ponen de manifiesto una mutación a nivel de la isoenzima CYP2C19 (\*17\*17) dando como resultado el fenotipo de metabolizador ultrarrápido.

En relación con la administración de voriconazol en pacientes con técnicas de depuración extrarrenal, las recomendaciones posológicas descritas, indican que no son necesarios ajustes posológicos. Asimismo, afirman que es un fármaco que es hemodializado con un aclaramiento oral aparente 121 mL/min (7,26 L/h) y una sesión de cuatro horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol como para justificar un ajuste de dosis. Sin embargo, los 2 pacientes identificados en nuestro estudio muestran un aclaramiento oral aparente de 36,76 y 66,66 L/h, valores muy superiores a los que en teoría cabría esperar. Los estudios farmacocinéticos de antifúngicos en pacientes críticos y sometidos a HDFVVC son muy escasos y la mayoría están desarrollados sobre pacientes que reciben el fármaco vía intravenosa. Por ejemplo, Fhurmann V *et al.* (2007) o Robatel C *et al.* (2004), describen casos

clínicos en los que se administra voriconazol por vía intravenosa a pacientes adultos críticos que requieren la ayuda de HDFVVC. En ambos casos, los pacientes presentan un aclaramiento oral aparente entre 14 y 20 L/h, muy superior al observado en pacientes que no están dializados, y al igual que ocurre en nuestros pacientes, muy superiores a los límites esperados, según lo reflejado en la ficha técnica del fármaco. En ambos casos fueron necesarios incrementos en la dosis habitual de voriconazol para alcanzar concentraciones dentro del rango terapéutico asumido (1,5-5 µg/mL). Uno de ellos consiguió así una respuesta favorable al tratamiento consiguiendo la resolución completa del cuadro infeccioso. Sin embargo, el otro paciente falleció por complicaciones derivadas de su patología basal además de una tórpida evolución en el proceso infeccioso.

Pese a la exclusión de los tres pacientes ya comentados, no fue posible el desarrollo del modelo de regresión lineal múltiple que identificara una o varias variables como predictoras de la variabilidad de Cl/F. Se repitió dicho análisis incluyendo los 82 pacientes que formaban la población de estimación y usando como variables predictoras el peso y el IMC (debido a la controversia existente en pacientes obesos y el uso habitual de voriconazol) y de nuevo fue imposible identificar alguna variable que represente la variabilidad de Cl/F de manera estadísticamente significativa. Esto puede ser debido a la enorme variabilidad intrínseca que caracteriza la farmacocinética del antifúngico.

### 5.4.2 Parámetros farmacocinéticos de voriconazol

Se analizó con qué variables estaban relacionados los parámetros farmacocinéticos estimados en el modelo poblacional desarrollado.

#### 5.4.2.1 Constante de velocidad de absorción ( $k_a$ )

La absorción oral de fármacos se puede ver afectada por factores tales como la motilidad gastrointestinal, la circulación esplácnica, el tamaño de partícula, la formulación del agente, y los factores fisicoquímicos (por ejemplo, contacto con los jugos gástricos). Además, en aquellos fármacos que sufren metabolismo en el tracto gastrointestinal, puede verse reducida la disponibilidad del medicamento, y limitar la cantidad de fármaco que entra en la circulación sistémica. Sin embargo, un fármaco debe atravesar la superficie de la mucosa gastrointestinal antes de entrar en la circulación sistémica. Aunque el sistema de transporte, mediado por un transportador puede ser responsable de la transferencia de grandes moléculas (peso molecular  $> 500$  Da) de fármacos insolubles en lípidos, que se asemejen a metabolitos fisiológicos naturales (por ejemplo, 5-fluorouracilo); el flujo de salida de xenobióticos a través del tracto gastrointestinal también ocurre. En este sentido, la ubicación de transportadores de fármacos en la membrana celular también define su contribución al proceso de absorción.

En el caso de los antifúngicos, la absorción puede estar fuertemente afectada por condiciones tales como la inmunosupresión, hipoclorhidria y la quimioterapia concomitante. Asimismo, la absorción también puede variar entre los individuos sanos, incluso con las mismas condiciones de alimentación. Pacientes con condiciones subyacentes y regímenes de tratamiento similares han demostrado también una alta variabilidad (coeficiente de variación hasta del 50%). En los perfiles farmacocinéticos de estos fármacos administrados por vía oral, destaca una vez más la importancia clave de la posible variación genética. Sin embargo, no hay estudios que analicen el papel de la variación genética en la absorción del antifúngico (Meletiadis J *et al.*, 2012).

En los estudios precomercialización de voriconazol, se observó que cuando se administra por vía oral en un individuo en ayunas la absorción es muy rápida, y la biodisponibilidad oral superior al 90%, produciendo una concentración máxima a las 2 h de la administración. Sin embargo, los alimentos grasos reducen esa biodisponibilidad, la concentración máxima y el área bajo la curva significativamente, por lo que se recomienda administrar el voriconazol 1 h antes o después de las comidas. A diferencia de itraconazol, esta absorción no se ve afectada por los cambios en el pH gástrico. Los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos muestran gran variabilidad inter/intraindividual a nivel de las concentraciones séricas de voriconazol. Así, a diferencia de itraconazol, esta variabilidad se creía que no estaba asociada mayoritariamente con la absorción (AEMPS, 2003). Estudios posteriores demostraron que esa



variabilidad farmacocinética está ligada a las diferencias en la capacidad de metabolizar a nivel del citocromo P450. Los pacientes con fibrosis quística pueden presentar una posible falta de absorción a nivel intestinal. Se ha encontrado un alto nivel de variabilidad en la farmacocinética de voriconazol, entre estos pacientes (Berge M *et al.*, 2009).

A nivel de la absorción, se vio que los fármacos procinéticos estaban directamente relacionados con la constante de velocidad de absorción. Este tipo de fármacos incrementan la motilidad intestinal para facilitar el tránsito a este nivel. Esto se traduce en menor tiempo del fármaco en contacto con la superficie intestinal y, por tanto, menos tiempo para absorberse. Se analizó si aquellos pacientes que recibían este tipo de fármacos, presentaban valores de  $k_a$ ,  $C_{min}$  y  $Cl/F$  que difirieran significativamente de aquellos que no los recibían. Al contrario de lo que cabría esperar, se observaron diferencias a nivel del valor de  $k_a$  pero no de concentración sérica basal ni aclaramiento oral aparente de voriconazol. Este hecho corroboraba la relación entre la coadministración de este tipo de fármacos y la constante de velocidad de absorción de voriconazol, pero no llega a tener un efecto tan significativo como para llegar a repercutir en la respuesta al tratamiento. Por tanto la coadministración de este tipo de fármacos, es un factor a tener en cuenta, aunque en principio no determinante de la exposición del fármaco en el organismo. En los modelos farmacocinéticos disponibles no se analiza de manera concreta la constante de velocidad de absorción oral de este fármaco, pero si la biodisponibilidad observada.

El análisis de regresión lineal final identifica a variables como la edad y el valor sérico de GPT, como responsables del 66% de la variabilidad asociada al antifúngico. La **edad** es un factor condicionante a nivel de la absorción, sobre todo debido al desarrollo anatómico de la superficie de absorción a nivel intestinal. Ya se veía, en la comparación con los modelos farmacocinéticos poblacionales disponibles, cómo difieren de manera significativa los resultados obtenidos en el trabajo de Neely M *et al.* (2010) y el observado en nuestra población ( $0,51 \text{ h}^{-1}$  frente a  $3,3 \text{ h}^{-1}$ ). Además, ya en la ficha técnica de voriconazol, las recomendaciones posológicas son diferentes en el caso de niños que en adultos. Es cierto que en nuestro estudio no había pacientes pediátricos incluidos, pero el abanico de edades de los pacientes incluidos era muy amplio (20-88 años). Además, a medida que avanza la edad, el proceso de absorción también puede verse afectado, por cambios anatómicos fruto del deterioro que sufre en el proceso de envejecimiento. Como ya se ha comentado con anterioridad el estudio realizado por Hoenigl M *et al.* (2013) se realiza con objeto de identificar qué factores influyen en la obtención de concentraciones séricas de voriconazol inadecuadas. Entre los resultados obtenidos destacan factores como la edad. Por tanto, vemos que la edad sí es un factor que puede alterar la farmacocinética de voriconazol. No fue posible un análisis de CI/F en función de diferentes subgrupos poblacionales catalogados por la edad, debido a que el número de casos para alguno de los grupos planteados se quedaba muy escaso (se disponía de pocos pacientes con edades extremas como 20 u 88 años).

Por su parte, el valor sérico de **GPT** fue otra de las variables predictoras de la variabilidad de  $k_a$ . Entre los estudios disponibles a nivel de la absorción las pruebas de función hepáticas no se relacionan con el proceso de absorción sino más bien con el metabolismo del antifúngico. Sin embargo, GPT es una de las enzimas utilizadas como parámetro de seguimiento de la función hepática. En pacientes con insuficiencia hepática, cuando la capacidad funcional del citocromo P 450 está disminuida, se producirá un incremento de la biodisponibilidad. Ésta se puede ver incrementada de manera notable, por la presencia de derivaciones portosistémicas que evitan el paso del flujo portal por el hígado. En relación a este aspecto, hay algunos fármacos que presentan un aumento muy importante de la biodisponibilidad como por ejemplo la lidocaína, meperidina, propanolol, labetalol o verapamilo. Este podría ser una justificación indirecta de la capacidad de GPT para dar información sobre la variabilidad de  $k_a$ . Aunque volviendo al análisis del modelo de regresión, cabe destacar que GPT a nivel individual no tenía significación.

En el estudio de Wang T *et al.* (2014) analizan qué covariables pueden estar directamente relacionadas con este parámetro, sin hallar resultado alguno, aunque presuponen que factores como el estado de enfermedad, función gastrointestinal y estado nutricional del paciente son factores importantes en la absorción del antifúngico. Al igual que en nuestro estudio, podemos presuponer que la ausencia de más factores influyentes, o relacionados directamente con este parámetro, puede estar relacionado con el hecho de que hemos realizado un

estudio retrospectivo con la limitación que implica en cuando a disponibilidad y recogida de datos. No obstante, la constante de velocidad de absorción fue uno de los parámetros que mayor variabilidad interindividual presentó (110%) y, por dicho motivo, fue objeto de un estudio más exhaustivo, como se comenta más adelante. Asimismo, se identificaron siete posibles *outliers*, los cuales presentaban valores muy extremos para  $k_a$ . No se halló un motivo que justificara dicho comportamiento, pero ante la posibilidad de que entorpecieran el análisis de regresión se excluyeron para el desarrollo del modelo. Este hecho de nuevo ponía de manifiesto la enorme variabilidad de  $k_a$  y la posibilidad de que existieran dos subpoblaciones.

A pesar del resultado obtenido en el modelo de regresión realizado en 24 pacientes, se repitió dicho modelo en el total de la población de estimación ( $n=82$ ) incluyendo como variables independientes las identificadas en el análisis anterior. El resultado, muestra únicamente la edad como la variable que mejor explica la variabilidad de  $k_a$ . Al comparar la ecuación de este modelo (ecuación 3) con la del modelo anterior (ecuación 2) observamos que ambas poblaciones no son homogéneas. El primer modelo está realizado en individuos con una función hepática algo deteriorada, a diferencia de lo que se observa en la segunda. Esta diferencia hace que ambos modelos nos sean igualmente aplicables a toda la población, aunque la influencia que el factor "edad" ejerce sobre  $k_a$  tiene la misma dirección en mayor o menor cuantía.

### 5.4.2.1.1 Subpoblaciones en función de $k_a$

Ya se ha ido viendo a lo largo del estudio que los parámetros farmacocinéticos estimados en el modelo poblacional de nuestro trabajo presentaron una amplia variabilidad interindividual, con porcentajes entre 60-110 % (ver tabla 4.15). Este hecho pone de manifiesto, una vez más, la amplia variabilidad inter/intraindividual característica de este fármaco. A nivel de la constante de velocidad de absorción, se observó un porcentaje muy superior al resto de parámetros y de ahí que centráramos un análisis más exhaustivo a ese nivel.

En base a la amplia variabilidad farmacocinética ya descrita, observamos en la gráfica de densidad marginal de  $k_a$  ( $h^{-1}$ ), calculada por NPAG a partir de las concentraciones séricas basales de voriconazol de los sujetos de este estudio (figura 4.13), como se podrían llegar a distinguir dos poblaciones con  $k_a$  muy diferentes. Se estableció como punto de corte en  $k_a$  el valor de  $6 h^{-1}$ , para diferenciar dos subpoblaciones con valores en la constante de velocidad de absorción significativamente diferentes. Este dato además fue comprobado por un test de U de Mann-Whitney, el cual pone de manifiesto que entre los dos grupos existían diferencias estadísticamente significativas a nivel de  $k_a$ . Ante esta situación nos planteamos diferentes motivos que pudieran alterar esa velocidad de absorción de voriconazol basados en las características que habitualmente pueden afectar a este nivel, tal y como describe Meletiadis J *et al.* (2012) en su trabajo:

- alteración de la superficie de absorción secundaria a: edad del paciente, procesos quirúrgicos, enfermedad gastrointestinal o por radiación en proceso oncohematológico
- administración del fármaco junto con alimentos (en estudios previos a la comercialización quedó demostrada la posibilidad de alterar la biodisponibilidad del mismo)
- fármacos que pudieran interferir en la absorción del fármaco o bien acelerar su paso a través de la luz gastrointestinal (fármacos procinéticos)
- posible implicación de la glicoproteína P como puerta de entrada a la vía sistémica.

Este análisis diferencial mostró que el grupo A, que presentaba una baja velocidad de absorción, lo que se traducía en un tiempo de absorción prolongado, estaba integrado por pacientes:

- con  $V_{max}$  superiores
- que padecían alguna miocardiopatía.

Como ya se ha comentado,  $V_{max}$  hace referencia a la máxima tasa de actividad enzimática alcanzada en el proceso de metabolismo de un fármaco. Por tanto, cuanto mayor sea la velocidad de absorción, más sustrato se metaboliza y, por tanto, mayor será la  $V_{max}$ . En consecuencia individuos que muestren valores muy diferentes en la constante de velocidad de absorción, también lo harían a nivel de  $V_{max}$ .

Por otro lado, los pacientes con **cardiomiopatía**, tienen problemas de reperfusión que podrían hacer pensar su implicación en un volumen aparente de distribución del compartimento central del fármaco diferente. Sin embargo, el volumen aparente de distribución no mostró valores diferentes entre los grupos. A día de hoy, se desconoce su implicación en la absorción de un fármaco hasta el punto de pensar que sea considerado como característica diferencial.

Todas estas características, podrían entonces llegar a justificar esa alteración en la velocidad de absorción. El padecer un proceso infeccioso no fue considerado como característica diferencial entre ambos grupos, puesto que todos ellos recibían el tratamiento con voriconazol por ese motivo. Sin embargo, el motivo por el que el análisis estadístico lo había identificado como característica diferencial, fue debido a que había sido considerado como un tipo de patología de base o motivo que había desencadenado el ingreso hospitalario. Es decir, era un factor de riesgo importante para contribuir al desarrollo de infección fúngica. También se hallaron diferencias a nivel de la función renal, hallazgo que a día de hoy, con la bibliografía existente, no se ha relacionado con el proceso de absorción.

La **co-medicación** que recibían los pacientes en ambos grupos fue analizada, y no se encontraron diferencias a este nivel. Por tanto, en este grupo de pacientes el hecho de recibir un fármaco, como pueden ser las resinas o protectores gástricos del tipo del almagato, no marcó diferencias a nivel de la velocidad de absorción de voriconazol.

Lo mismo ocurre con fármacos procinéticos, que pudieran interferir en el tránsito intestinal. Sin embargo, no podemos concluir si el hecho de que no interfieran en la velocidad de absorción no influye en la biodisponibilidad del fármaco, debido a la simplicidad del diseño del modelo farmacocinético. Pese a no ser considerado una característica diferencial entre ambos grupos, la administración de un procinético junto con voriconazol está significativamente relacionado con  $k_a$ , pero no tiene repercusión significativa en el valor de  $C_{\min}$  o en el CI/F de voriconazol.

En cuanto a la administración del fármaco en ausencia de alimentos grasos, no se pudo disponer de esa información, debido al diseño del estudio.

Por último, cabe la posibilidad de que la diferencia en la velocidad de absorción pudiera estar relacionada con la implicación de la **glicoproteína P** en el proceso de absorción de voriconazol. El transporte de agentes antifúngicos mediado por la glicoproteína P, está bien establecido para fármacos como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, miconazol y anfotericina B. Además, algunos de estos antifúngicos también podrían funcionar como sustratos de la glicoproteína P, es el caso de itraconazol, para el cual media el transporte del mismo través de la barrera hematoencefálica (Meletiadis J *et al.*, 2012). Sin embargo, a penas se dispone de estudios que evalúen la influencia de esta glicoproteína en la absorción de voriconazol. A lo largo de este trabajo se ha mostrado la controversia que existe a este nivel en estudios como el de Purkins L



*et al.* (2003a), el de Nivoix Y *et al.* (2008), el de Hagelberg NM *et al.* (2009) o el de Zhou SF *et al.* (2007). En esta línea, en el trabajo desarrollado por Nguyen MH *et al.* (1998), observan la disminución en la susceptibilidad de fluconazol y voriconazol ante una cepa de *Candida albicans* que presenta una mutación a nivel del transportador de membrana. Esta mutación consiste en una sobreexpresión de la glicoproteína P en la membrana del hongo. Esto tiene como resultado la disminución de susceptibilidad a fluconazol y voriconazol mediada posiblemente por un aumento del flujo de ambos fármacos. Y es que si tenemos en cuenta que los sustratos de esta proteína suelen ser moléculas orgánicas hidrofóbicas anfipáticas que varían en función de los tamaños de masa molecular desde 0,2 hasta 1,9 kDa, que no contiene grupos aromáticos (aunque no aromático lineal o moléculas circulares también son transportados) y no están cargados o son débilmente básicos (aunque los compuestos ácidos también se pueden transportar); las propiedades físico-químicas de los azoles se parecen a los perfiles de los sustratos de la glicoproteína P.

En la 53<sup>a</sup> edición de la Conferencia Internacional de Antiinfecciosos y Quimioterápicos, celebrada en Denver en Septiembre de 2013, se presentó un trabajo realizado por científicos de la Universidad de Turín cuyo objetivo fue investigar si los polimorfismos de nucleótido único de CYP2C19 y del gen que codifica la glicoproteína P (ABCB1) podrían influir en los niveles séricos de voriconazol en pacientes hematológicos. Dicho proyecto fue realizado en 17 pacientes hematológicos (9 hombres y 8 mujeres) que recibían tratamiento con voriconazol (a dosis de 200 mg vía oral

dos veces al día). Las concentraciones séricas basales fueron estadísticamente superiores en los pacientes con genotipo homocigoto para ABCB1 C3435T ( $p=0,035$ ). Sin embargo, los pacientes con genotipo homocigoto para *CYP2C19\*2* obtuvieron valores de concentraciones séricas basales superiores a los que no presentaban esta mutación. Dichos resultados no fueron estadísticamente significativos, probablemente por el escaso número de pacientes. Esto podría poner de manifiesto la influencia del polimorfismo de un sólo nucleótido del gen que codifica la glicoproteína P sobre la concentración sérica basal de voriconazol, hecho que puede explicar la gran variabilidad entre pacientes en los niveles plasmáticos (Baietto L *et al.*, 2013). Esto a su vez podría estar relacionado con una posible actividad a nivel de la glicoproteína P por parte de voriconazol, hecho que no ha podido ser confirmado en este estudio tampoco, por la falta de medios y por ser un estudio retrospectivo. Serán necesarios más estudios acerca de este aspecto, con un tamaño de muestra mayor que puedan confirmar los últimos hallazgos descritos acerca de la relación entre la glicoproteína P y voriconazol.

Sorprendentemente, estos cambios en la velocidad de absorción en los sujetos de nuestro estudio no repercutieron en la concentración sérica basal o aclaramiento aparente de voriconazol. Así como tampoco mostraron relación con la respuesta al tratamiento.

### 5.4.2.2 *Constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ )*

$K_m$  corresponde a la concentración de sustrato con la cual el aclaramiento oral aparente del fármaco alcanza un valor igual a la mitad de la velocidad máxima de biotransformación de este proceso. Este parámetro resultó estar significativamente correlacionado con el sexo del paciente, la concentración sérica basal y el aclaramiento oral aparente de voriconazol. Al realizar el análisis de regresión lineal de estas tres variables con  $K_m$ , ninguna de ellas consiguió predecir con significación estadística la variabilidad de  $K_m$ . Se repitió el desarrollo del modelo en el total de la población de estimación ( $n=82$ ) incluyendo como variables independientes, el sexo del paciente y la  $C_{\min}$  y el CI/F de voriconazol. El resultado del modelo de regresión, muestra que las variables  $C_{\min}$  de voriconazol y el sexo del paciente representan un 14% la variabilidad de  $K_m$ . Finalmente, volviendo a la correlación observada entre CI/F y  $K_m$ , es lógico pensar que a mayor velocidad en la eliminación de voriconazol del organismo menor es la concentración del fármaco.

### 5.4.2.3 *Velocidad máxima de biotransformación ( $V_{\max}$ )*

$V_{\max}$  hace referencia a la máxima tasa de actividad enzimática alcanzada en el proceso de metabolismo de un fármaco. Dicho parámetro resultó estar directamente relacionado con variables como el aclaramiento oral aparente y concentración basal sérica de voriconazol, valores séricos de bilirrubina directa y fosfatasa alcalina.

La fosfatasa alcalina es una enzima que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo, pero es mayor su presencia en el hígado, vías biliares y los huesos. Por otro lado, la bilirrubina es una molécula generada en las vías biliares. Ambas, en función del valor mostrado, pueden ser consideradas como indicadores de daño hepático. Como vemos en nuestros resultados están directamente relacionadas con  $V_{max}$ , como cabría de esperar puesto que estamos hablando de la velocidad de biotransformación del antifúngico. En estudios como el de Ashbee HR *et al.* (2013), el de Hope WW *et al.* (2008) o el de Howard A *et al.* (2008) entre otros, se demuestra como concentraciones séricas basales elevadas o un aclaramiento oral aparente de voriconazol menor, están directamente relacionados con alteraciones en los valores de estas dos moléculas (bilirrubina y FA). De ahí que la correlación con  $V_{max}$  esté relacionada con la capacidad metabólica que presente cada sujeto a nivel hepático. En el análisis de regresión lineal múltiple efectuado, únicamente la concentración sérica basal demostró estar directamente relacionada con  $V_{max}$ . Esto pone de manifiesto que alteraciones analíticas a nivel la fosfatasa alcalina o bilirrubina directa dan una idea de la capacidad de metabolismo hepático de un sujeto, pero no llegan a predecir en qué manera varía  $V_{max}$ . Se observó que si un sujeto presentaba concentraciones séricas basales elevadas, repercutía de manera negativa en el valor de  $V_{max}$ . Y es que voriconazol presenta un metabolismo hepático saturable, y esto queda reflejado en la ecuación 5, donde a mayor concentración sérica de voriconazol menor valor de  $V_{max}$ . Se repitió el modelo de regresión de  $V_{max}$  incluyendo todos los pacientes de la población de estimación (n=82) e introduciendo la

misma variable independiente  $C_{\min}$ . Ésta resultó de nuevo estadísticamente significativa y la ecuación resultante (ecuación 6) muy similar a la del modelo anterior (ecuación 5). Esto pone de manifiesto que ambas poblaciones son homogéneas en cuanto a esta relación.

Entre los posibles *outliers* identificados en este análisis, se seleccionó el caso ya comentado de la paciente con fenotipo de metabolizador ultrarrápido (*CYP2C19\*17\*17*). Es conocida la importante implicación de los polimorfismos genéticos de las isoenzimas que metabolizan voriconazol. Trabajos como por ejemplo el desarrollado por Wang G *et al.* (2009), ponen de manifiesto las importantes repercusiones que pueden conllevar. En concreto este autor, lleva a cabo un ensayo clínico para evaluar el efecto de los polimorfismos de voriconazol en voluntarios sanos. El estudio incluyó a 20 sujetos de sexo masculino, entre ellos cuatro metabolizadores ultrarrápidos (*\*1/\*17*), ocho metabolizadores rápidos (*\*1/\*1*) y ocho metabolizadores lentos (*\*2/\*2*). Se observaron diferencias a nivel farmacocinético entre los 3 grupos, de tal manera que el aclaramiento oral aparente de voriconazol fue seis veces menor en los metabolizadores lentos en comparación con los metabolizadores ultrarrápidos. Por otro lado, el aclaramiento en los metabolizadores rápidos fue aproximadamente dos veces menor que en los metabolizadores ultrarrápidos. El área bajo la curva de voriconazol difería entre los tres grupos en la misma proporción que lo observado a nivel del aclaramiento oral aparente. Como se puede observar, la presencia de un polimorfismo, como el identificado en nuestro

paciente, puede determinar de manera notable las concentraciones séricas de voriconazol. Este fue un motivo por el que se eliminó de este análisis. Y es que  $V_{\max}$  hace referencia a la velocidad a la que un paciente metaboliza voriconazol, por tanto un metabolizador ultrarrápido, como era el caso de nuestro paciente, suponía una interferencia importante en el modelo de regresión.

Estos resultados reflejan, que tanto  $K_m$  como  $V_{\max}$ , están directamente relacionados con el metabolismo de voriconazol. Debido a las limitaciones metodológicas y a las características de diseño de este estudio (retrospectivo), quedaría pendiente de analizar, en más individuos, la influencia de polimorfismos a este nivel. Ya se ha ido comentando a lo largo de este trabajo la importancia de dicho análisis sobre todo a nivel de CYP2C19. Su importancia radica en la amplia gama de posibles polimorfismos que es capaz de desarrollar el gen que la codifica. Esto se traduce en una amplia variabilidad en su actividad metabólica.

#### ***5.4.2.4 Volumen aparente de distribución del compartimento central ( $V_c$ )***

Este parámetro resultó estar relacionado significativamente ( $p < 0,05$ ) con la concentración sérica basal y el aclaramiento oral aparente de voriconazol así como con la concentración sérica de la bilirrubina total y directa y con el hecho de padecer un proceso neoplásico. Se ha visto que pacientes críticos como pueden ser los **oncohematológicos**, derivado de las complicaciones clínicas que

sufren, pueden experimentar una acumulación compartimental de líquidos en su organismo. Esta a su vez se puede asociar con un incremento en el volumen aparente de distribución de muchos medicamentos o alteraciones en el metabolismo de los mismos.

Por su parte, la relación significativa entre el valor sérico de **bilirrubina** y  $V_c$  puede estar fundamentada en que en situaciones de hiperbilirrubinemia puede existir desplazamiento de la unión a proteínas, pudiendo tener especial relevancia clínica en fármacos con alta unión a proteínas y cuando la capacidad metabólica es baja, lo cual es frecuente en pacientes con hiperbilirrubinemia y enfermedad hepática crónica. En este tipo de pacientes, el volumen aparente de distribución puede variar de manera importante, lo cual en algunos casos puede conllevar un incremento de la vida media del fármaco conduciendo a una posible acumulación del mismo.

En el análisis de regresión lineal múltiple efectuado, se identificó de nuevo como posible *outlier* el paciente ya descrito con anterioridad, que presentaba una mutación a nivel de CYP2C19, que le confería fenotipo de metabolizador ultrarrápido. Este caso, fue excluido del análisis de regresión y se identificaron finalmente  $Cl/F$  y  $C_{min}$  de voriconazol como variables predictoras de la variabilidad del  $V_c$  de este antifúngico (tabla 4.40). A medida que estas dos variables aumentan, el volumen aparente de distribución del fármaco disminuye. El volumen aparente de distribución del compartimento central es un parámetro con un alto coeficiente de variabilidad, como el resto de parámetros estimados (62%). No se dispone de gran

información sobre el mismo en la literatura disponible, pero se le atribuye, como hemos visto una enorme variabilidad, sobre todo al inicio del tratamiento con el antifúngico. (Brüggemann RJ *et al.*, 2009). Se repitió dicho modelo de regresión con las mismas variables independientes identificadas ( $C_{\min}$  y Cl/F) incluyendo en el mismo toda la población de estimación ( $n=82$ ). Sin embargo, la  $C_{\min}$  de voriconazol fue la única variable que resultó estadísticamente significativa, explicando un 24% la variabilidad de  $V_c$  de voriconazol. El análisis de las ecuaciones resultantes de ambos modelos de regresión (ecuación 7 vs ecuación 8) mostró diferencias entre las poblaciones incluidas en los mismos. Se observó un mayor porcentaje de pacientes oncohematológicos en el primer modelo respecto del segundo. Sin embargo, la forma de la que influye la  $C_{\min}$  sobre la variabilidad de  $V_c$  es la misma.

#### 5.4.3 Concentración sérica basal de voriconazol ( $C_{\min}$ )

Se analizaron las variables analíticas relacionadas significativamente con las concentraciones séricas basales de voriconazol. Se identificaron el recuento de neutrófilos en sangre, padecer un proceso neoplásico o infecciones de repetición, la forma galénica en la que se administra el antifúngico (suspensión oral o comprimidos) y la coadministración de fármacos que puedan inhibir su metabolismo.

Al igual que ocurría con el aclaramiento oral aparente de voriconazol, el recuento de **neutrófilos** en sangre es una variable



correlacionada con los parámetros farmacocinéticos analizados, pero que influye en un bajo porcentaje (1 y 3% respectivamente) sobre la variabilidad de la concentración sérica basal de voriconazol. Dicha correlación, podría ser explicada de forma que a medida que se alcanzan concentraciones séricas que pueden ser consideradas como eficaces, el recuento de neutrófilos se normaliza hasta valores normales, relacionados con la ausencia de infección. Lo mismo podría ocurrir con la correlación mostrada entre el aclaramiento oral aparente de voriconazol y el recuento de neutrófilos ya comentada en el punto 5.3.1. Sin embargo, dicha correlación no resultó significativa en el análisis de respuesta al tratamiento que veremos posteriormente.

Entre los factores relacionados con la **co-medicación** que más influencia podrían tener con la concentración sérica basal, se identificó el hecho de recibir fármacos que inhiban el metabolismo de voriconazol (al igual que ocurría con el aclaramiento oral aparente de voriconazol). Ese tipo de interacciones, como se ha venido comentando, están ampliamente descritas en la literatura científica y pueden condicionar de manera muy importante el hecho obtener concentraciones dentro del rango terapéutico asumido como eficaz (1,5-5 µg/mL).

Otra variable significativamente relacionada con la concentración sérica basal alcanzada, es la **forma galénica** en la que se administra el antifúngico (suspensión oral o comprimidos orales). Éste es un factor importante que condiciona la velocidad de absorción de un fármaco. Las formas galénicas líquidas, por lo general, no

plantean problemas de disgregación, o de disolución en el tubo digestivo, lo que condiciona una absorción más rápida. Sin embargo, las formas galénicas sólidas, presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de disgregación más largos. Esto conduce a tiempos de absorción mayores que las formas líquidas. Este factor ya comentado, es de gran interés, puesto que puede llegar a mostrar diferencias estadísticamente significativas a nivel de las concentraciones séricas basales de voriconazol en función de la forma farmacéutica en la que se administra ( $p=0,04$ ). Sin embargo, esa diferencia observada no llegó a tener repercusión en la respuesta al tratamiento.

Por último al igual que ocurría en el  $V_c$ , el hecho de padecer una **neoplasia o infecciones de repetición** esta correlacionado con la  $C_{min}$ . Como ya se ha comentado, ambas situaciones pueden desencadenar estados muy críticos en el paciente, que repercutan significativamente en la farmacocinética del fármaco y finalmente pueda llegar a plasmarse en la  $C_{min}$ .

Entre los *outliers* identificados en el análisis de regresión, se identificaron cinco pacientes que habían recibido previamente tratamiento con fluconazol y otro que presentaba un IMC muy bajo. Este hecho pone de manifiesto, una vez más, la importancia de la co-medicación y su influencia en la farmacocinética de voriconazol. El quinto paciente identificado obtuvo valores elevados en  $C_{min}$  ( $9 \mu\text{g/mL}$ ) y valores de  $Cl/F$  de  $1,85 \text{ L/h}$ , lo cual, en ausencia de posibles interacciones farmacocinéticas, estuvo relacionado con una posible

sobredosificación, teniendo en cuenta el bajo IMC que presentaba (16,6 kg/m<sup>2</sup>). Este hecho motivó el estudio, al igual que ocurría con CI/F, de la relación entre el IMC de un paciente y ambos parámetros.

Se analizaron los principales motivos para obtener una concentración sérica basal de voriconazol fuera del rango terapéutico asumido para el estudio (1,5-5 µg/mL), se muestran en la tabla 4.42. La causa más frecuente fue el hecho de recibir de manera concomitante un fármaco que altere el metabolismo del antifúngico. Y es que el hecho de que voriconazol sea un fármaco ampliamente metabolizado a nivel hepático, y en concreto por isoenzimas de citocromo P 450, como son CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9, todas ellas sujetas a ser inducidas o inhibidas por multitud de fármacos, puede conducir con mucha facilidad a la alteración en las concentraciones séricas basales de voriconazol. En el estudio realizado por Hyland R *et al.* (2003) demuestran que la *N*-oxidación de voriconazol está mediada por isoenzimas del citocromo P450, como son CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. En base a ello fármacos que modulan la actividad de estas isoenzimas podrían interferir en las concentraciones que se lleguen a alcanzar. Es el caso de las interacciones ampliamente descritas con omeprazol, rifampicina o algún macrólido como eritromicina. Como se ha comentado anteriormente, los resultados del estudio de Purkins L *et al.* (2003c) demuestran que la coadministración de eritromicina o azitromicina con voriconazol no tienen efectos clínicamente significativos en los sujetos sanos. Sin embargo, dicha combinación genera un incremento en la concentración máxima alcanzada tras la administración del

antifúngico y en el área bajo la curva. Es cierto que en ese estudio las concentraciones que se determinan son las máximas, con lo que podríamos considerar que las previas a la dosis fueron inferiores a éstas y por tanto no son concentraciones elevadas que pudieran estar correlacionadas con efectos adversos, como se describen en otros estudios con concentraciones basales superiores a 5-5,5 µg/mL. Por otro lado, el ya comentado trabajo de Ikeda Y *et al.* (2004), muestra como la rifampicina (inductor del metabolismo mediado por isoenzimas de citocromo P450) puede generar una disminución hasta del 96% en el área bajo la curva de voriconazol. Dando como resultado concentraciones infraterapéuticas y en consecuencia, fallo terapéutico. Otros casos de potentes interacciones farmacocinéticas se debieron a la coadministración con omeprazol (ya comentadas con anterioridad).

Otra causa de concentraciones séricas fuera del rango terapéutico asumido (1,5-5 µg/mL), fue un posible cuadro de **malabsorción gastrointestinal**. Este tipo de situaciones, como veremos más adelante, puede dar lugar a  $k_a$  con valores inferiores a los habituales, lo cual se traduce en un incremento en el tiempo de absorción y en consecuencia una alteración en las concentraciones séricas basales de voriconazol. Algunos de los casos identificados en nuestro estudio, como pacientes con sospecha de un cuadro de malabsorción, tuvieron concentraciones séricas basales inferiores a la media poblacional.

Para concluir, el hecho de que un paciente esté sometido a una técnica de depuración extrarrenal, **HDFVVC**, también puede dar lugar a concentraciones séricas basales menores de las esperadas. En nuestro estudio se identificaron 2 pacientes en esta situación y, tal y como se ha comentado en el apartado anterior, fueron identificados como *outliers*.

### **5.4.4 Influencia de categoría de obesidad, en función de IMC, en $C_{I/F}$ y $C_{min}$ de voriconazol**

Tal y como se ha ido comentando a lo largo de este trabajo, entre los factores fisiológicos que pueden condicionar la disposición del fármaco, destacan el tamaño y la composición corporal, la fisiología gastrointestinal, la funcionalidad hepática y la excreción renal. Estos a su vez pueden influir en la farmacocinética de los medicamentos. En referencia al sexo del paciente, muchas de las diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres pueden ser de origen fisiológico. Por ejemplo, las mujeres tienen generalmente un peso corporal inferior, y por lo tanto, el tamaño del órgano será también más pequeño y el flujo sanguíneo que lo acompaña también menor. Las mujeres también tienen un mayor porcentaje de grasa corporal (en ancianos, un 48% frente a 36% en los hombres, y en adultos un 33% frente a 18%), lo que resulta en un mayor volumen aparente de distribución del compartimento central y en una disminución de la concentración en plasma y una semivida de eliminación prolongada en fármacos lipófilos, tales como el diazepam

y trazodona (Meletiadis J *et al.*, 2006). En el caso de nuestro estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativa a nivel del peso, talla y sexo del paciente, tal y como muestran las tablas 4.3 y 4.4.

En 2001 la FDA notificó que se había observado que los valores más altos del área bajo la curva de voriconazol se obtenían en los sujetos que menos peso corporal presentaban y que recibían el fármaco por vía oral. Por otro, lado Hope WW *et al.* (2008) ven, en los pacientes pediátricos, el peso como un factor determinante en la exposición (expresada en términos de área bajo la curva). Dickmeyer *et al.* describen el caso de un paciente con un índice de masa corporal de 83 kg/m<sup>2</sup> que debía ser tratado con voriconazol administrado por vía intravenosa. Ante la falta de recomendaciones posológicas, decidieron dosificar en base a un peso corporal ajustado, teniendo en cuenta un porcentaje de distribución en tejido graso de un 40%. Los resultados obtenidos muestran un área bajo la curva dentro de los límites habituales para pacientes con IMC normal. Y es que si tenemos en cuenta que la biodisponibilidad media es de aproximadamente un 90%, la proporción de fármaco administrado por vía intravenosa frente a la proporción de fármaco administrado por vía oral es del 0,6, con lo que puede ocurrir que las concentraciones séricas no alcancen en estos pacientes el objetivo terapéutico. Estaríamos ante una situación en la que la monitorización farmacocinética poco después del cambio de vía intravenosa a vía oral, llegaría a ser necesaria. Los sujetos incluidos en nuestro trabajo únicamente recibieron el tratamiento por vía oral. Como se puede

observar en la tabla 4.5, la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio, presentan un índice de masa corporal normal según la clasificación de obesidad dada por la OMS (54,87% frente a 10,97%, 26,83% o 7,31% de los grupos).

Se analizó la posible correlación entre la dosis total diaria administrada y variables como el peso o el índice de masa corporal, no observándose relación alguna, como era de esperar, puesto que la dosificación en todos nuestros pacientes se realizó de acuerdo a las recomendaciones posológicas dadas en la ficha técnica del producto. Asimismo, tampoco se halló relación entre la concentración sérica basal o el aclaramiento oral aparente con la categoría de obesidad según el IMC a la que pertenecía el paciente. En el estudio de Pai MP *et al.* (2011), realizado en pacientes sanos, se observa que los pacientes obesos que reciben una dosis de 200 mg cada 12 h vía oral muestran un área bajo la curva de  $14,6 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ , a diferencia de los que reciben una dosis de 300 mg cada 12 h, cuyo valor del área bajo la curva es de media  $29,2 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ . Existe poca correlación entre el peso basado en la dosis con el peso corporal total, el peso corporal ajustado, o el área de superficie corporal.

Se analizó la presencia de diferencias a nivel de las concentraciones séricas basales y a nivel del aclaramiento oral aparente entre los distintos grupos de pacientes según las categorías de obesidad en función del IMC. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos, pero obteniendo un  $p=0,051$ . Cuando dicho análisis se repitió en grupos dos a dos se

observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,008$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni) a nivel de  $Cl/F$  y de  $C_{min}$  de voriconazol entre los pacientes con bajo peso y los que presentan peso normal. La diferencia entre los pacientes de bajo peso y aquellos con sobrepeso u obesidad se consideraron cercanos a la significación, tal y como se muestra en las tablas 4.33 y 4.44. En dichos resultados, se observaron valores de  $Cl/F$  de voriconazol menores en los pacientes con bajo peso respecto a los de peso normal y valores de  $C_{min}$  superiores en los pacientes de bajo peso respecto a los de peso normal. Asimismo, se evaluó si existían diferencias a nivel de los parámetros farmacocinéticos estimados ( $k_a$ ,  $K_m$ ,  $V_{max}$  y  $V_c$ ), hallando diferencias únicamente a nivel de  $V_{max}$  entre pacientes con obesidad y pacientes con sobrepeso ( $p < 0,05$ ). Estos resultados ponen de manifiesto la hipótesis de un comportamiento farmacocinético diferente en los grupos de pacientes de bajo peso con respecto a los obesos, sobrepeso o con peso normal. Es lógico pensar que si un fármaco se distribuye de una manera diferente en pacientes obesos que en los que no los son, mostrará un aclaramiento oral aparente diferente en ambos grupos de pacientes. De ahí que observemos esas diferencias a ese nivel, y lo mismo ocurrirá a nivel de  $V_{max}$ , parámetro que en aquellos fármacos que presentan una eliminación del tipo de Michaelis-Menten, representa la velocidad máxima de biotransformación a la que se metaboliza dicho fármaco. Sin embargo, resulta llamativo el hecho de no hallar diferencias a nivel del volumen aparente de distribución del compartimento central. Y es que sí está descrito un incremento en el volumen aparente de distribución de un fármaco en el caso en el que se administre a pacientes obesos (Huttunen R *et al.*, 2013). Nuestro



estudio pone de manifiesto esta homogeneidad a nivel de este parámetro, lo cual podría estar relacionado con la baja incidencia de pacientes obesos.

En cuanto a la repercusión que estos hallazgos pudieran tener en la respuesta al tratamiento con voriconazol, observamos que no hay diferencias en las respuestas obtenidas en los 4 grupos de pacientes. Este resultado no resulta llamativo puesto que en la respuesta final a un tratamiento, influyen otros muchos factores al margen de la concentración sérica basal y el aclaramiento oral aparente, como podrían ser, por ejemplo, el hecho de presentar otra infección bacteriana que impidiera una mejoría en la clínica o parámetros analíticos (variables tenidas en cuenta para evaluar la respuesta al tratamiento).

Por último, no fue posible un análisis de la toxicidad mostrada por los pacientes en función de la categoría de obesidad, en función del IMC, debido al escaso número de pacientes con efectos adversos (n=7 en total). En el estudio de Kolveke E *et al.* (2012) se propuso analizar los niveles de voriconazol y la toxicidad asociada en pacientes con obesidad mórbida y pacientes con peso normal cuando recibían voriconazol vía intravenosa a una dosis de 4 mg/kg de peso real corporal. Asimismo, analizaron si existían diferencias a nivel de la concentración sérica basal en pacientes con obesidad mórbida si esa dosificación se realizaba en base al peso real, peso ideal o peso corporal ajustado. Los resultados observados sugirieron una fuerte relación entre la concentración sérica basal de voriconazol por encima

del rango terapéutico asumido y los pacientes con obesidad mórbida. Pese a estos resultados, no se observaron diferencias a nivel de la toxicidad experimentada. Esto pudiera estar condicionado por el tamaño muestral limitado y el diseño del estudio, ya que sí está demostrado que existe una fuerte asociación entre la neurotoxicidad y la concentración sérica basal de voriconazol muy elevada.

Nuestros resultados, a diferencia de los observados en otros estudios comentados, no ponen de manifiesto diferencias muy significativas entre grupos de pacientes obesos o con sobrepeso frente a los de peso normal, pero las diferencias en los pacientes con bajo peso con respecto a los otros grupos, son importantes. Se han observado valores menores en el aclaramiento oral aparente de voriconazol de los pacientes de bajo peso respecto de los de peso normal, sobrepeso y obesidad. Y se observaron concentraciones séricas basales de voriconazol superiores en los pacientes con bajo peso respecto a los pacientes con peso normal o diferentes grados de obesidad. Este hecho, hace pensar la necesidad de unas recomendaciones posológicas en pacientes con un índice de masa corporal fuera de los valores considerados como normales, según las categorías de obesidad establecidas por la OMS. Es lógico pensar que en los estudios analizados no se comente el caso de los pacientes con bajo peso, porque la mayoría son estudios realizados en Estados Unidos donde, en los últimos años, se ha considerado la obesidad, como un factor de riesgo más para el desarrollo de infecciones nosocomiales. De ahí, que sus estudios estén centrados la mayor parte de las veces en grupos de pacientes con diferentes grados de obesidad.

### 5.5 Eficacia terapéutica de voriconazol

Se plantearon cuatro posibles tipos de respuesta al tratamiento (completa, parcial, estable o fallo) en función de los tiempos de respuesta o recuperación de las variables seleccionadas (analítica relacionada con proceso infeccioso, signos/síntomas clínicos de proceso infeccioso, pruebas de imagen). Cerca de la mitad de los pacientes que se incluyeron en el estudio mostraron una respuesta **parcial** (48,78%). Tan sólo cuatro pacientes (4,87%) mostraron una respuesta **completa** al tratamiento. Resultó llamativo el porcentaje de pacientes que fueron clasificados como **fracaso terapéutico** (35,36%). Los nueve (10,97%) pacientes restantes se mantuvieron **estables** clínicamente mientras recibieron el tratamiento antifúngico. Sin embargo, si analizamos la respuesta al tratamiento de manera global, como responde o no responde, vemos que casi un 65% de los pacientes presentaron una respuesta favorable al tratamiento.

Al analizar el tipo de infección que presentaban los pacientes que fracasaron al tratamiento, se observaron 24 cultivos positivos para *Aspergillus* spp. y 44 para *Candida* spp. Las **principales causas** relacionadas con el **fracaso terapéutico** fueron (ver tabla 4.47):

- interacciones medicamentosas
- desarrollo de resistencias microbiológicas
- requerir técnicas de depuración extrarrenal como HDFVVC
- sospecha de problemas de malabsorción
- polimorfismo CYP2C19 (\*17\*17)

Cabe mencionar, que en el caso del paciente con polimorfismo a nivel de CYP2C19, resolvió el cuadro infeccioso en un tiempo superior a los 14 días establecidos, llegando alcanzar concentraciones séricas eficaces tras el ajuste poslógico efectuado tras la determinación sérica de voriconazol.

Por otro lado, si nos fijamos en las características diferenciales entre los 4 grupos (ver tablas 4.48 y 4.49) de nuevo destacan variables clínicas como las **comorbilidades** que presenta un paciente, el hecho de padecer un proceso oncohematológico o haber sido sometido a un trasplante de órgano sólido. Asimismo, vemos que factores como la **co-medicación** (aspecto muy comentado a lo largo de este trabajo) marcan diferencias a nivel de la respuesta al tratamiento. En cuanto a variables cuantitativas, la **edad** y las **pruebas de función hepática** presentan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con diferentes respuestas al tratamiento. Estos grupos también presentaban diferencias en los valores de **hemoglobina y PCR**. Y es lógico pensar que un paciente con anemia o en una situación clínica muy extrema, presentará peores resultados en la respuesta a un tratamiento que otro. Cabe mencionar, que si se hubiera considerado un mayor tiempo de seguimiento (de 14 a 20 días), la tasa de fracaso terapéutico hubiera sido menor (pasaría de un 35,36 a un 21,95%). Ya que muchos de estos pacientes, requirieron ajustes posológicos o corregir aquellos factores que influían en la cinética de voriconazol y que entorpecían el hecho de alcanzar  $C_{\min}$  de voriconazol seguras y eficaces.

Los estudios disponibles sobre eficacia terapéutica de voriconazol muestran, generalmente, tasas de fracaso terapéutico bajas. Al igual que en nuestro estudio, destacan los casos de respuesta parcial sobre los otros 3 tipos de respuestas posibles. Por ejemplo, en el estudio de Marteens J *et al.* (2006) se evalúa la respuesta al tratamiento con voriconazol combinado con otros antifúngicos o sólo. Observan que alcanzar una respuesta completa al tratamiento es difícil, debido a los criterios requeridos. Sin embargo, la mayoría de los grupos de pacientes responden de manera favorable y alcanzando una respuesta parcial. Entre los factores responsables de este tipo de respuestas destacan, el hecho de disponer de pacientes que habían sido refractarios a otros tratamientos, pacientes neutropénicos o haber sido sometidos a un trasplante alogénico. A pesar de la elevada incidencia de respuestas parciales, la aparición de recurrencia durante el período de observación postratamiento (en 1 año de seguimiento) fue relativamente baja. En nuestro estudio, si observamos las características de los pacientes que respondieron de manera parcial, destacan sobre los otros tipos de respuesta, ser pacientes: con patología infecciosa de base, con patología oncohematológica activa, principalmente pacientes hematológicos o haber sido sometidos a trasplante de órgano sólido.

Se evaluaron qué variables podrían estar directamente relacionadas con la respuesta que habían mostrado los pacientes que recibían voriconazol (tabla 4.50), resultando ser muchas de ellas, las identificadas como características diferenciales. Se elaboró un modelo de regresión logística, en el que se incluyeron todas esas variables

identificadas como significativas en el análisis anterior. El resultado mostró que el hecho de recibir un tratamiento que indujera el metabolismo de voriconazol y la concentración sérica de GGTP podrían determinar la respuesta al tratamiento. Aunque únicamente se mostró estadísticamente significativo el valor sérico de GGTP. Como ya se ha ido comentando a lo largo de este trabajo, entre los factores asociados a la gran variabilidad en la exposición de voriconazol destacan, las dosis administradas, el hecho de poseer una cinética no lineal, las interacciones farmacocinéticas, la patología hepática, la edad del paciente, los polimorfismos genéticos... De ahí que la identificación de la enzima hepática, **GGTP** como factor predictor de la respuesta al tratamiento, tenga especial relevancia. Esta enzima se localiza en numerosos tejidos, sobre todo en el túbulo renal, hígado, páncreas e intestino. En las células del tracto biliar abunda en sus microsomas y en la membrana plasmática donde, si bien su función no está totalmente clara, participa en el transporte de aminoácidos. Aumenta en suero debido, sobre todo, a alteraciones biliares y hepáticas. Es un gran marcador de colestasis, más sensible que la fosfatasa alcalina, elevándose de forma temprana hasta 30 veces por encima de su valor de referencia. También aumenta con el consumo habitual de alcohol, o en el tratamiento con antiepilépticos, como la fenitoína o el fenobarbital, que inducen la síntesis enzimática y afectan a los microsomas. Por tanto, el hecho de que en un paciente se produzca un incremento de GGTP, puede ser interpretado como un paciente con riesgo de fracaso terapéutico, candidato a realizarse monitorizaciones farmacocinéticas con el fin de alcanzar una adecuada respuesta al tratamiento.

Por otro lado, un aspecto también importante en la respuesta al voriconazol son las **interacciones farmacocinéticas** sufridas. Aunque finalmente no fuera una variable que resultara estadísticamente significativa en el modelo de regresión, es una variable a tener en cuenta en la respuesta al tratamiento. Y es que, las interacciones farmacocinéticas son un factor importante que puede alterar la farmacocinética de voriconazol y que pueden llegar a tener repercusión en la respuesta en el tratamiento. A lo largo de este trabajo, se han ido describiendo algunas de las más importantes (rifampicina, azitromicina, omeprazol...). Lo mismo ocurre con la fenitoína tal y como se muestra en el trabajo de Purkins L *et al.* (2003b). Fenitoína es un anticonvulsivante conocido por su actividad inductora del CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. El hecho de añadir a un paciente en tratamiento con fenitoína, tratamiento antifúngico con voriconazol, puede generar reducciones significativas en la concentración máxima de voriconazol de hasta un 49% y en el área bajo la curva de un 69%. En esos casos se recomienda monitorización farmacocinética de voriconazol, para lograr un óptimo control de las concentraciones séricas de voriconazol.

Sorprendentemente en nuestro estudio no hallamos diferencias entre las concentraciones séricas basales de voriconazol que mostraban en los 4 grupos de respuestas. Esto puede ser debido a que las  $C_{\min}$  de voriconazol de las que disponíamos eran en la mayoría de los casos, previas al ajuste de la dosis y posiblemente serían aquellas  $C_{\min}$  obtenidas tras un ajuste posológico, las que estarían más relacionadas con la respuesta. Además, los pacientes con mayor

sospecha de concentraciones séricas basales fuera de rango, serían las que antes se monitorizarían y antes se corregirían las pautas posológicas. No ocurre lo mismo en el estudio de Troke PF *et al.* (2011), en el cual si hallan relación estadísticamente significativa entre la concentración sérica basal del antifúngico y la respuesta favorable al tratamiento. Ese estudio se desarrolla con 825 individuos pertenecientes a nueve ensayos clínicos previamente publicados. Detectan una tasa significativamente menor de respuesta clínica en los extremos de la exposición del fármaco. De la misma manera el estudio de Jacobs F *et al.* (2012), pone de manifiesto una tasa de éxito terapéutico elevada. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, desarrollado en pacientes adultos con infección fúngica invasiva grave. Los criterios de clasificación de la respuesta fueron los mismos que los seguidos en nuestro estudio. Aunque se evaluaron otros criterios como la supervivencia al final del período de observación (variable no analizada en este trabajo), cabe destacar, que más del 40% de todos los pacientes recibieron sólo voriconazol oral, y un 25% adicional de los pacientes lo recibió vía intravenosa y posteriormente vía oral. Esto, pone de manifiesto, la posibilidad de tratar este tipo de infecciones sin la necesidad de iniciar previamente el tratamiento vía intravenosa y posteriormente realizar el cambio a vía oral, tal y como proponen las guía de la IDSA (Pappas PG *et al.*, 2009).

Además, la **concentración máxima de voriconazol** y el **área bajo la curva** han sido identificados como los mejores predictores farmacodinámicos y responsables del éxito del tratamiento. Debido al



escaso número de muestras por paciente (n=1) y a que la práctica habitual en la determinación de niveles séricos de voriconazol en nuestro centro es la extracción de una muestra previa a la siguiente dosis de fármaco, no se ha podido disponer de estos marcadores de eficacia. Pascual A *et al.* (2008) realizaron un estudio para evaluar la utilidad de la monitorización de voriconazol. La respuesta al tratamiento fue clasificada como completa o fallo terapéutico siguiendo los criterios de los ensayos clínicos de precomercialización del antifúngico. Se determinaron las concentraciones séricas basales de voriconazol, tras haber transcurrido 5 días desde el inicio de tratamiento. La asociación entre la concentración sérica basal de voriconazol y la respuesta antifúngica fue confirmada mediante un modelo de regresión. Eligieron como punto de corte de la eficacia terapéutica 1 µg/mL basado en los datos de susceptibilidad *in vitro* para la mayoría de los patógenos y el hecho de que solo la fracción libre de voriconazol es activa microbiológicamente (se une en un 40-50% a proteínas plasmáticas) y solo esa parte es la que penetra en los tejidos. La variabilidad en la biodisponibilidad oral fue explicada con la administración de voriconazol con comidas y con el efecto de primer paso hepático. Se sospechaba que la degradación de voriconazol oral por las enzimas del citocromo a nivel intestinal, también podía contribuir a la alteración en la tasa normal de absorción del fármaco. Finalmente, mediante regresión logística, se halló relación entre concentraciones séricas basales elevadas y episodios de neurotoxicidad. Ciertas interacciones como la administración de omeprazol junto con voriconazol, en la cual se genera una inhibición del metabolismo del antifúngico, han podido jugar un papel

importante en los casos de sobredosis por voriconazol. De nuevo, este estudio, pone de manifiesto que, son muchos los factores intrínsecos y extrínsecos que pueden influir de manera impredecible a la cinética del antifúngico. Por tanto, debido a la dificultad en identificar clínicamente a los individuos que muestran una inadecuada exposición al fármaco, los ajustes posológicos realizados tras la monitorización farmacocinética pueden ser un aspecto crítico si el paciente no responde adecuadamente o si hay sospecha de toxicidad.

Resulta muy difícil llegar a identificar una variable que prediga con gran probabilidad la relación entre dosis y exposición de voriconazol. Y es que ese resultado viene influenciado por muchos factores como una biodisponibilidad errática, cambios en el metabolismo o eliminación del fármaco, administración concomitante con otros fármacos con los que pueda interaccionar, etc. Y esta variabilidad, se hace especialmente crítica cuando hablamos de un fármaco como voriconazol con un estrecho margen terapéutico.

### **5.6 Toxicidad asociada a voriconazol**

El análisis de la relación entre la toxicidad y la farmacocinética de voriconazol tiene como objeto determinar qué variables permiten individualizar la administración del fármaco, de modo que en su dosificación se tenga en consideración la toxicidad y la eficacia del esquema del tratamiento.

En nuestro estudio, debido al escaso número de efectos adversos desarrollados y evidenciados en la historia clínica del paciente, no fue posible llevar a cabo un análisis más exhaustivo de la toxicidad asociada al tratamiento con voriconazol. Se agrupó la toxicidad en función del daño o alteración que producía a nivel hepático, renal, neurológico, cardíaco y visual. Tal y como se describe en la tabla 4.54., la mayoría de los efectos adversos observados se produjeron en pacientes con concentraciones séricas basales dentro del rango terapéutico asumido (1,5-5 µg/mL), únicamente dos fueron observados en pacientes con concentraciones séricas basales superiores a 5 µg/mL. Sin embargo, no se hallaron diferencias a nivel de sufrir un efecto adverso o no, en función de la concentración basal determinada (dentro o fuera del rango terapéutico establecido). No fue posible el desarrollo de una curva ROC para establecer un punto de corte en alguna de las variables disponibles que pudiera predecir con alta probabilidad qué pacientes podrían sufrir un cuadro tóxico derivado del uso de voriconazol.

En la literatura científica se dispone de múltiples estudios que evalúan la toxicidad relacionada con la administración de voriconazol. Li Y *et al.* (2009) evalúan los efectos tóxicos de voriconazol en los pacientes que lo reciben. En cuanto a toxicidad hepática, observan que un 13% de los pacientes tratados con voriconazol cursan con daño hepático, asociado en su mayoría a altas concentraciones séricas. Este cuadro se resuelve al finalizar el tratamiento o adecuar las dosis tras un ajuste oportuno. De ahí que se recomienda una monitorización continua de las enzimas hepáticas durante todo el tratamiento.

También en el estudio de Sambatakou H *et al.* (2006), destacan como efecto adverso grave una elevación de las pruebas de función hepática, hasta 7 veces su valor basal. Pero en ninguno de ellos hubo relación entre la aparición de efectos adversos, gravedad de los mismos o duración del tratamiento. El trabajo de Zonios D *et al.* (2014), analizan la relación entre el desarrollo de toxicidad secundaria al uso de voriconazol con la concentración sérica basal del mismo, de sus metabolitos o la presencia de polimorfismos genéticos. No consiguen demostrar una relación estadísticamente significativa entre la concentración sérica basal y cuadros de toxicidad, pero si se observan diversos casos de pacientes con cuadros de toxicidad asociados a concentraciones séricas basales de voriconazol elevadas. Aunque, debido al escaso número de eventos adversos en los pacientes de nuestro estudio, no fue posible un análisis como el de estos trabajos. En uno de los casos de **toxicidad hepática**, se recomendó una disminución posológica, observándose una estabilización de la alteración hepática observada. En el otro caso, pese a no hacerse ajuste en la pauta que recibía el paciente en el momento de la monitorización, no se observó una progresión de la alteración hepática observada.

No se observó ningún caso de **toxicidad renal** en los pacientes incluidos en el estudio. Pero cabe destacar que se dispone de 2 casos de pacientes en tratamiento con voriconazol administrado por vía intravenosa que desarrollaron un cuadro de toxicidad renal secundario al tratamiento con el antifúngico. Está descrito, que la administración intravenosa de voriconazol puede estar relacionada con el deterioro de

la función renal, secundaria a las ciclodextrinas que vehiculizan el antifúngico.

Las **alteraciones visuales** fueron otro de los efectos adversos observados en los pacientes tratados con voriconazol (3 de 7 eventos tóxicos). En el trabajo ya comentado de Li Y *et al.* (2009), los efectos que con mayor frecuencia se notificaron fueron de carácter visual. Relacionaron el hecho de administrar altas dosis del antifúngico con la aparición de concentraciones séricas basales de voriconazol elevadas en sangre y esto a su vez desembocaba en cuadros de toxicidad visual. Éstos desaparecían al suspender el tratamiento antifúngico o reducir la dosis del mismo. Este autor señala en su estudio, que aproximadamente el 30% de los pacientes presentó alteraciones en la percepción visual, visión borrosa, alteraciones en la percepción de los colores y fotofobia. Las alteraciones visuales se produjeron alrededor de los 30 minutos después de la administración de dosis (independientemente de que la vía de administración fuera oral o intravenosa) y se resolvieron espontáneamente en 1 hora. En nuestro estudio, únicamente uno de los tres pacientes que presentaron alteraciones visuales presentaba concentraciones séricas basales por encima del límite superior del rango terapéutico asumido (1,5-5 µg/mL) para el estudio. Dos de estos pacientes resolvieron dicho evento tras una reducción posológica en la pauta de voriconazol que recibían en el momento de la determinación, y el tercer paciente al suspender el tratamiento, ya que se había iniciado de manera empírica.

A nivel cardíaco, una paciente mostró un cuadro de **toxicidad cardíaca** consistente en la prolongación de la onda QT. Dicha paciente mostraba una concentración sérica basal de voriconazol dentro del rango terapéutico propuesto para este estudio (1,5-5 µg/mL). El cuadro revirtió en el momento en el que se redujo la dosis del antifúngico que el paciente recibía en el momento de la monitorización.

Y, por último, se evidenció otro posible caso de toxicidad secundaria a tratamiento con voriconazol, consistente en fuertes dolores de cabeza que cursó con un episodio de desorientación, siendo catalogado como caso de **toxicidad neurológica** secundaria a tratamiento con el antifúngico. De nuevo este caso de toxicidad se desarrolló en un paciente con concentraciones séricas basales dentro del rango terapéutico asumido y revirtió al reducir la pauta de voriconazol que recibía en el momento en el que se realizó la determinación. A diferencia de lo observado en nuestro estudio, la mayoría de los casos de toxicidad descritos cursan con concentraciones séricas basales superiores a 5 µg/mL. Por ejemplo, en el estudio de Purkins L *et al.* (2003d), identifican el punto de corte para el desarrollo de este tipo de efectos adversos, en 4,5 µg/mL, valor por debajo del cual asocian una probabilidad de neurotoxicidad inferior al 15%. En el estudio de Hoeningl M *et al.* (2013), evalúan la toxicidad asociada a voriconazol en pacientes transplantados pulmonares que lo reciben de manera profiláctica. En este caso establecen ese punto de corte en 4 µg/mL. Sorprendentemente, la concentración sérica basal de nuestro paciente (3,96 µg/mL) se hallaba

dentro del rango terapéutico asumido para el estudio (1,5-5 µg/mL), aunque, como hemos visto en estos dos últimos estudios, la toxicidad neurológica puede desarrollarse aun mostrando concentraciones séricas basales dentro del margen terapéutico.

Entre las reacciones adversas comunicadas en el período postcomercialización, se han citado varios casos de reacciones dermatológicas severas, como por ejemplo el síndrome de Steven Johnson, necrosis toxicoepidérmica y eritema multiforme. Todo ello relacionado con dosis altas acumuladas de antifúngico. Sobre la base de la literatura disponible es difícil definir un rango terapéutico exacto para concentraciones séricas basales y su asociación con resultados clínicos eficaces exentos de toxicidad. La razón de esta variabilidad no está clara. Un estudio reciente utilizó un rango terapéutico entre 1 y 5,5 µg/mL, el límite inferior se basa en estudios *in vitro* que sugieren la susceptibilidad mínima del 90% en la concentración mínima inhibitoria para la mayoría de los hongos aislados que osciló entre 0,5 y 1 µg/mL. El límite superior se basa en una mayor incidencia de efectos adversos asociados con concentraciones mínimas superiores a 6 µg/mL (Howard A *et al.*, 2008). Nosotros hemos asumido el rango terapéutico de 1,5-5 µg/mL, basado en que la incidencia de toxicidad asociada a concentraciones séricas basales de 5 µg/mL es muy baja y si el paciente presenta un problema de difícil distribución al lugar de la infección, concentraciones por encima de 1,5 µg/mL siempre serán mejores que 1 µg/mL.

Finalmente, quedaría pendiente de evaluar, qué posible repercusión tendría el **genotipo de CYP2C19** en el desarrollo de un cuadro tóxico asociado al uso de este antifúngico. Cada vez son más los estudios que relacionan el desarrollo de un cuadro tóxico con el genotipo que presente el paciente a nivel de la isoenzima que lo metabolizan. En el estudio de Kim SH *et al.* (2013), evalúan dicha relación en una muestra de 95 pacientes, con 318 determinaciones de concentraciones séricas basales. Su objetivo es determinar si existe correlación entre los valores de concentraciones séricas basales y el genotipo que presentan. El fármaco fue administrado por vía intravenosa en todos los casos y entre los genotipos hallados, destacan 9 pacientes con *CYP2C19\*1/\*1* y un paciente con *CYP2C19\*1/\*15*. Los cuadros de toxicidad hepática llevaron consigo la suspensión del tratamiento en un 63% de los pacientes. Un 16,8% de los pacientes sufrieron alucinaciones visuales, de los cuales un 62,5% tuvieron que suspender el tratamiento y el 37,5% restante requirió una reducción posológica de voriconazol. Otros efectos adversos observados fueron, cuadros de confusión, pérdida de concentración o desarrollo de un teratoma que condujo a la suspensión del tratamiento antifúngico. Otros pacientes presentaron rash cutáneo, insomnio y mialgias. Entre los resultados, destaca la falta de correlación entre el desarrollo de toxicidad y el genotipo que mostraban los pacientes. Por lo que la relación de ambas variables, a día de hoy, sigue siendo objeto de estudio. En nuestro estudio, el único paciente del que se dispone dicha información, resultó ser metabolizador ultrarrápido (*CYP2C19\*17\*17*) y en el tiempo que mantuvo el tratamiento con



voriconazol no se evidenció ningún signo de toxicidad asociada al uso del antifúngico.

Los resultados aquí mostrados, así como los trabajos comentados, ponen de manifiesto una **adecuada tolerancia** al voriconazol, tal y como se ha mostrado en múltiples estudios publicados. Cabe destacar que los efectos adversos observados fueron evidenciados de la historia clínica de los pacientes en función de la evolución clínica y analítica de cada paciente y según los criterios de toxicidad establecidos para este estudio.

Estos resultados ponen de manifiesto un manejo adecuado de la toxicidad secundaria al uso de voriconazol gracias a la monitorización farmacocinética. En la mayoría de los casos, se consigue unas concentraciones adecuadas con ausencia de toxicidad gracias a ajustes posológicos posteriores a la monitorización farmacocinética.

### **5.7 Implicación PK-PD de los polimorfismos genéticos en la terapia con voriconazol**

La variabilidad de la farmacocinética de voriconazol es un aspecto que se ha venido repitiendo a lo largo de este trabajo. Ésta es debida a la farmacocinética no lineal, así como a la influencia de características del paciente, tales como edad, sexo, peso, enfermedad hepática y polimorfismos genéticos en el citocromo P450. En concreto

estos **polimorfismos** tienen gran importancia a nivel de la codificación del gen para la enzima de **CYP2C19**, principal enzima responsable del metabolismo de voriconazol. Este hecho, puede llegar a suponer en ocasiones una dificultad importante a la hora de alcanzar concentraciones séricas eficaces y seguras. Son muchos los estudios que propugnan la importancia de la identificación de dichos polimorfismos por su implicación en el resultado final del tratamiento con voriconazol.

Weiss J *et al.* (2009) desarrollan un estudio farmacocinético con 35 individuos sanos. El objeto del estudio fue evaluar el efecto de los diferentes polimorfismos de CYP2C19 sobre voriconazol. Los sujetos de este estudio recibieron una dosis oral única de 400 mg de voriconazol. El estudio incluyó a 10 metabolizadores ultrarrápidos, 9 metabolizadores normales, 11 metabolizadores intermedios (\*1/\*2), y 5 metabolizadores pobres (\*2/\*2). El área bajo la curva de voriconazol fue 13,27, 16,44, 25,66, y 45,73 g·h·mL<sup>-1</sup> en los metabolizadores ultrarrápidos, metabolizadores rápidos, metabolizadores intermedios y los metabolizadores lentos, respectivamente. Los metabolizadores pobres demostraron valores de área bajo la curva, aproximadamente 3,5 veces más altos en comparación con los metabolizadores ultrarrápidos.

Por su parte, Scholz I *et al.* (2009), llevaron a cabo un trabajo con 20 sujetos caucásicos sanos a los cuales se les administró una dosis de 400 mg única de voriconazol por vía oral o por vía intravenosa, asignada de manera aleatoria. Los pacientes fueron

estratificados en tres grupos en función del genotipo: metabolizadores extensos, intermedios y pobres. De acuerdo con el estudio de Weiss J *et al.* (2009), este estudio demostró que los metabolizadores pobres mostraban un área bajo la curva más alta, aproximadamente un valor tres veces más alto que en los metabolizadores rápidos y dos veces más alto que el que mostraban los metabolizadores intermedios; independientemente de la vía de administración. Estas diferencias no alcanzaban significación estadística alguna, aunque las magnitudes de las diferencias eran grandes.

Hassan A *et al.* (2011), realizaron un estudio retrospectivo en el que compararon 335 pacientes, con 747 muestras de plasma o sangre recogidas durante la monitorización farmacocinética de rutina, con 51 sujetos sanos, no fumadores (grupo control). El objetivo de este estudio fue desarrollar un método para distinguir entre el metabolismo rápido y la falta de adherencia al voriconazol. Para ello proceden a la determinación de polimorfismos genéticos y la cuantificación del metabolito activo de voriconazol, voriconazol-N-óxido. Un 18,7% de los pacientes tratados con voriconazol presentó  $C_{\min}$  por debajo de 0,2  $\mu\text{g/mL}$ . Entre ellos se hallaron pacientes con fenotipo de metabolizador rápido y pacientes con  $C_{\min}$  de voriconazol-N-óxido inferiores a 0,03  $\mu\text{g/mL}$ , hecho que se asoció con falta de adherencia. Finalmente la falta de adherencia fue confirmada en uno de los cuatro pacientes que mostraron  $C_{\min}$  de voriconazol-N-óxido por debajo de 0,03  $\mu\text{g/mL}$ . Dichos resultados no llegan a ser del todo representativos, puesto que ya se ha venido comentado la variabilidad mostrada a nivel de parámetros farmacocinéticos de voriconazol, entre

individuos sanos y enfermos. Pero ponen de manifiesto la importancia de la existencia de polimorfismos y la falta de adherencia como motivos que pueden conducir al fracaso terapéutico.

Gautier-Veyret E *et al.* (2015) llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo era determinar cuáles son los factores que influyen en la variabilidad de la farmacocinética de voriconazol. Dicho estudio se desarrolló en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Para el desarrollo del mismo contaron entre las variables de estudio con los posibles polimorfismos genéticos que presentaban cada uno de los pacientes incluidos. Observaron que además de factores como la vía de administración y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, la determinación de los polimorfismos genéticos de un individuo juega un papel importante en la exposición del fármaco, en concreto a nivel de las concentraciones séricas basales que puedan llegar a alcanzar.

Por otro lado, surge la duda de qué repercusión a nivel de respuesta al tratamiento y a nivel de la toxicidad tiene la existencia de estos polimorfismos. A diferencia de los estudios anteriores en los que se observa la repercusión de la expresión de un polimorfismo u otro sobre los parámetros farmacocinéticos, no se dispone de tantos datos a nivel de respuesta y toxicidad. Tal y como describen Owusu Obeng A *et al.* (2014) en su estudio, podemos considerar el genotipo de CYP2C19 como un predictor de la variabilidad de la farmacocinética de voriconazol, pero hacen falta más estudios para poder confirmar esa relación a nivel de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, a

nivel de la toxicidad, Matsumoto K *et al.* (2009) describen el impacto de los polimorfismos de CYP2C19 sobre los efectos adversos de voriconazol, en concreto a nivel de la toxicidad hepática. Dicho estudio está llevado a cabo en 29 pacientes japoneses. No hallan relación significativa entre la expresión de un genotipo u otro y el hecho de desarrollar un cuadro de hepatotoxicidad. Sin embargo, sí que ponen de manifiesto la dosificación de voriconazol basada en el genotipado de CYP2C19 como vía para alcanzar concentraciones séricas basales seguras y eficaces. Aunque esencialmente no hay datos sobre la relación entre el genotipo CYP2C19 y los resultados clínicos, hay pruebas suficientes para apoyar la relación entre los polimorfismos de CYP2C19 y la farmacocinética del antifúngico. Tan conocida es la asociación entre la concentración sérica basal de voriconazol y dichos polimorfismo, como la existente entre la concentración sérica basal voriconazol y la respuesta al tratamiento (en términos de eficacia). Por tanto, parece razonable sugerir la importante implicación del genotipado de CYP2C19 en la respuesta al tratamiento.

La falta de medios y el tipo de diseño de nuestro estudio fueron limitaciones importantes y para disponer de datos como el genotipado de CYP2C19. En la práctica habitual no está clara su importancia o hasta qué punto sería una herramienta importante para la detección de pacientes con metabolismo alterado (secundario a una predisposición genética determinada) previo al inicio de la terapia antifúngica. Esto permitiría al clínico dosificar con mayor precisión y seleccionar a aquellos pacientes considerados como “críticos”, para monitorización

farmacocinética, con el fin de evitar cualquier signo de fracaso terapéutico, como el deterioro de los signos y síntomas clínicos y empeoramiento de la infección. En consecuencia, tendría una gran repercusión en el resultado final de la terapia antifúngica. Ya que los estudios han demostrado que la administración temprana de la terapia óptima en las dosis precisas para infecciones invasivas disminuye la mortalidad. Para incorporar la determinación genética en la práctica asistencial rutinaria son necesarios más estudios. Sin embargo, un grupo de trabajo holandés ha llevado a cabo un trabajo de farmacogenética, con objeto de desarrollar pautas de tratamiento basadas en el genoma de numerosos medicamentos, incluyendo voriconazol (Swen JJ *et al.*, 2008). En su última actualización de 2011, no hace ninguna recomendación para metabolizadores ultrarrápidos; sin embargo, recomienda la monitorización farmacocinética de individuos con metabolismo pobre o intermedio (Swen JJ *et al.*, 2011).

En conclusión, a día de hoy la determinación de polimorfismos a nivel de CYP2C19 puede ser necesaria en aquellos casos en los la alteración cinética observada pueda estar en relación con la sospecha de la existencia de un determinado polimorfismo genético. Por tanto, resultará útil en aquellos casos en los que la monitorización farmacocinética de rutina, no permita ajustar la posología de voriconazol con el objetivo de alcanzar concentraciones dentro del rango terapéutico.

## 5.8 Importancia global de la monitorización farmacocinética de voriconazol

La monitorización terapéutica de fármacos comprende la medida de concentraciones séricas basales en fluidos biológicos para llegar a integrar el efecto de la dosis, de la concentración sérica y aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del fármaco que se va a administrar a un determinado individuo. Los motivos generales de la individualización de la terapia en poblaciones específicas incluyen la mejora de la respuesta al tratamiento, la prevención de la toxicidad relacionada con el fármaco y el manejo de las interacciones. Los medicamentos que requieren monitorización terapéutica, a menudo tienen índices terapéuticos estrechos y/o gran variabilidad interindividual. Por tanto, se recomienda individualizar la terapia con el fin de garantizar la eficacia y seguridad del tratamiento en el paciente.

Voriconazol reúne las **características** necesarias para ser un fármaco sujeto a **monitorización farmacocinética**:

- presenta un **rango terapéutico estrecho**
- presenta un **metabolismo saturable** con una cinética no lineal que hace impredecibles los ajustes posológicos efectuados
- su metabolismo está sujeto a múltiples **interacciones farmacocinéticas**
- presenta una enorme y demostrada **variabilidad** intra e interindividual

- está establecida una **relación entre las concentraciones séricas basales y la respuesta**
- está establecida una **relación entre las concentraciones séricas basales y la toxicidad**
- los pacientes pueden presentar múltiples **polimorfismos** a nivel de las isoenzimas que lo metabolizan
- indicado en **individuos críticos**.

Se recomienda que las monitorizaciones sean realizadas a partir del 5-7 día de tratamiento cuando ya se considera que está en estado de equilibrio estacionario. El rango terapéutico se determina en base al umbral mínimo que no presenta progresión de la enfermedad y el límite superior en función de tolerancia. Se especula que clínicamente concentraciones séricas basales subterapéuticas pueden conducir a progresión de la enfermedad, aparición de organismos resistentes y avance de infecciones. El estudio de Pascual A *et al.* (2008) muestran que aquellos pacientes con concentraciones séricas basales de voriconazol inferiores a 1 µg/mL, presentan progresión de la enfermedad. Según este estudio estos pacientes recibieron un incremento en la dosis de un 50%. Es difícil predecir las concentraciones de plasma basadas en el régimen de dosificación establecido. Por su parte, el límite superior de un rango terapéutico, está a menudo relacionado con efectos adversos. La asociación directa entre las concentraciones séricas basales de voriconazol y la incidencia y severidad de efectos adversos es controvertida. La monitorización farmacocinética de rutina no se puede recomendar, pero sin embargo, se considera importante en pacientes con infección



grave que no responden, que muestren toxicidad, reciben tratamiento concomitante con fármacos con los que se prevean interacciones o en pacientes que presenten co-morbilidades como inmunosupresión, alteración de la absorción a nivel gastrointestinal, etc.

La variabilidad interindividual de voriconazol es elevada y en base a la concentración sérica basal podemos predecir si la pauta de dosificación del paciente en ese momento es insuficiente. Dicha variabilidad, se explica por la variabilidad en la actividad de las isoenzimas responsables del metabolismo del antifúngico y el gran potencial de interacciones farmacológicas y fármaco-alimento que presenta. Ya que la determinación genotípica no siempre es posible de realizar, la monitorización farmacocinética ofrece una buena alternativa para verificar los resultados fenotípicos y guiar el tratamiento con voriconazol, además de presentar la ventaja de captar el efecto de otros factores como en las concentraciones de voriconazol. Podría resultar útil, tal y como hemos visto, en aquellos casos con sospecha de infradosificación, como es el caso de pacientes con peso superior o inferior a la media, que reciben el tratamiento con voriconazol y en los que se decide realizar el intercambio en la vía de administración (de intravenosa a oral). Esos supuestos pueden conducir a concentraciones séricas basales por debajo del rango terapéutico establecido y ocasionar un fracaso terapéutico. De ahí, que se recomiende la monitorización farmacocinética poco después del cambio de vía intravenosa a oral.

Un adecuado manejo de las concentraciones séricas basales de voriconazol dentro del margen terapéutico asumido, puede garantizar un tratamiento antifúngico exento de toxicidad. Finalmente, aunque no se haya podido correlacionar el tipo de respuesta al tratamiento con un valor de concentración sérica basal, la monitorización terapéutica puede contribuir a un manejo exitoso de este tipo de tratamientos, así como contribuir a evitar el desarrollo de resistencias al tratamiento por concentraciones séricas basales infraterapéuticas.

### **5.9 Limitaciones del estudio**

La principal limitación del presente estudio es un tamaño muestral limitado y el diseño retrospectivo. Asimismo, el no disponer de un estudio farmacogénético, hace que los resultados obtenidos a nivel de la variabilidad inter e intraindividual sean incompletos. Sin embargo es un buen punto de partida para el desarrollo de un estudio con una muestral poblacional mayor, tanto para la estimación como para la validación de parámetros farmacocinéticos poblacionales. Así como para poder analizar en profundidad variables, entre ellas la genéticas, que justifiquen el comportamiento farmacocinético en algunos casos. Ello haría posible una monitorización farmacocinética más precisa en términos de eficacia y seguridad.

## **CONCLUSIONES**

---



## 6. CONCLUSIONES

1. La elevada incidencia y la morbimortalidad de las infecciones fúngicas invasivas, principalmente en pacientes críticos, hacen necesario el empleo de voriconazol de manera eficaz y segura.
2. La evolución temporal de las concentraciones séricas de voriconazol, administrado por vía oral en la población estudiada, se explica adecuadamente con un modelo monocompartimental con cinética de eliminación de Michaelis-Menten.
3. Los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos expresados como mediana y los percentiles 25 y 75 han sido, para la constante de velocidad de absorción de  $1,4 \text{ h}^{-1}$  (0,15 - 9,94), la constante de Michaelis-Menten de  $4,3 \text{ h}^{-1}$  (1,04 - 9,86), la velocidad máxima de biotransformación de  $30,9 \text{ } \mu\text{g/mL}$  (15,04 - 91,45) y el volumen aparente de distribución del compartimento central de  $245,1 \text{ L}$  (106,27 - 806,5).
4. Voriconazol es un antifúngico que presenta un elevado coeficiente de variación para cada uno de los parámetros farmacocinéticos, la constante de velocidad de absorción, la constante de Michaelis-Menten, la velocidad máxima de biotransformación y el volumen aparente de distribución del compartimento central, entre un 60 y un 110%.

5. Al diseñar un régimen de dosificación con voriconazol, se debe prestar especial importancia a factores como: la edad, el índice de masa corporal, la co-medicación, la función hepática, los polimorfismos del CYP2C19, los problemas de absorción y el uso de técnicas de depuración extrarrenal.
6. El aclaramiento oral aparente de voriconazol está asociado a factores como la coadministración de fármacos inductores del metabolismo del antifúngico, el uso de técnicas de depuración extrarrenal, el hecho de padecer un proceso neoplásico y la categoría de obesidad en función del índice de masa corporal.
7. El proceso de absorción de voriconazol puede estar condicionado por el uso de fármacos procinéticos y la edad del paciente. Queda pendiente confirmar la implicación de la glicoproteína P en este proceso.
8. La velocidad máxima de biotransformación del voriconazol, se encuentra directamente condicionada por las pruebas de función hepática. La presencia de polimorfismos genéticos puede llegar a condicionar alguno de los parámetros farmacocinéticos de voriconazol como su aclaramiento, y como consecuencia la concentración sérica basal.
9. El volumen aparente de distribución del compartimento central es dependiente de las pruebas de función hepática y de las comorbilidades del paciente, como padecer un proceso neoplásico.

10. La forma galénica en la que se administra el voriconazol puede afectar a la concentración sérica de voriconazol alcanzada, pero no llega a condicionar la respuesta al tratamiento.
11. La co-medicación es la variable estudiada con mayor impacto sobre la variabilidad en la farmacocinética del antifúngico, en concreto en el aclaramiento oral aparente. Existen diferencias estadísticamente significativas, en dicho parámetro entre los pacientes que reciben fármacos inhibidores o inductores del metabolismo de voriconazol y los que no los reciben.
12. Se han observado diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento oral aparente (valores menores) y en las concentraciones séricas basales de voriconazol (valores superiores), en pacientes con bajo peso respecto a los pacientes con peso normal.
13. Voriconazol presenta altos porcentajes de respuesta en la población estudiada (64,62%). Resulta recomendable realizar la monitorización farmacocinética de voriconazol lo más precozmente, tras el inicio del tratamiento, dado el beneficio terapéutico derivado de la misma.
14. Voriconazol es un fármaco muy bien tolerado, con baja incidencia de toxicidad (8,52%) en la población estudiada. La mayoría de los efectos adversos observados pueden ser revertidos con un ajuste posológico adecuado.

15. La monitorización farmacocinética de voriconazol está recomendada en pacientes poli-medicados, pacientes críticos, tras el cambio de la vía de administración, sospecha de falta de adherencia al tratamiento, ante la posibilidad de un cuadro de malabsorción, toxicidad asociada a voriconazol, existencia de polimorfismos genéticos a nivel del CYP2C19 y en pacientes con bajo peso.



## **BIBLIOGRAFÍA**

---



## 7. BIBLIOGRAFÍA

**AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.** Itraconazol Alter 100MG cápsulas duras EFG: ficha técnica. Octubre 2003.

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65762/FT\\_65762.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65762/FT_65762.pdf).

Consultada en Octubre de 2015

**AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.** Fluconazol Apotex 50mg cápsulas duras EFG: ficha técnica. Enero 2015a.

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71688/FT\\_71688.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71688/FT_71688.pdf).

Consultada en Octubre de 2015

**AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.** Trangorex 200 mg comprimidos: ficha técnica. Septiembre 2015b.

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/48048/FT\\_48048.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/48048/FT_48048.pdf).

Consultada en Octubre de 2015

**Alffenaar JW, de Vos T, Uges DR, Daenen SM.** High voriconazole trough levels in relation to hepatic function: how to adjust the dosage? Br J Clin Pharmacol. 2009 Feb; 67 (2):262-3.

**Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B.** A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal

candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1; 33(9): 1447-54.

**Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R.** In vivo pharmacodynamics of a new triazole, ravuconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003 Apr; 47(4): 1193-9.

**Andes D, Pascual A, Marchetti O.** Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan; 53(1): 24-34.

**Aramendía JM.** Farmacocinética-farmacodinamia de docetaxel en carcinoma de mama [tesis doctoral]. Pamplona: Universidad de Navarra, Facultad de Medicina; 2011.

**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*. 2013 Dec 29.

**Baietto L, D'Avolio A, Cusato J, Marra C, Simiele M, De Rosa FG, Di Perri G.** Influence of CYP2C19 and ABCB1 Genetic Polymorphisms on Voriconazole Levels in Haematological Patients. Presentado en la 53ª Conferencia Internacional de Antiinfecciosos y Quimioterápicos. 2013

**Balasubramaniam P, Madakira PB, Ninan A, Swaminathan A.** Response of central nervous system aspergillosis to voriconazole. *Neurol India*. 2007 Jul-Sep; 55(3): 301-3.

**Barker CI, Germovsek E, Hoare RL, Lestner JM, Lewis J, Standing JF.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling approaches in paediatric infectious diseases and immunology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Jan 17.

**Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO Jr, Record KE, Bell RM.** Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm*. 1980 Apr; 37(4): 519-22.

**Berge M, Guillemain R, Boussaud V, Pham MH, Chevalier P, Batisse A, Amrein C, Dannaoui E, Lorient MA, Lillo-Le Louet A, Billaud EM.** Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2009 Jun; 11(3): 211-9.

**Black KE, Baden LR.** Fungal infections of the CNS: treatment strategies for the immunocompromised patient. *CNS Drugs*. 2007; 21(4): 293-318.

**Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghanss C, Karthaus M, Krüger W, Krug U, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G., Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).** Treatment of invasive fungal

infections in cancer patients – recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2009; 88: 97–110.

**Bolhuis MS, van Altena R, Uges DR, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW.** Clarithromycin significantly increases linezolid serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Dec; 54(12): 5418-9.

**Boussaud V, Daudet N, Billaud EM, Lillo-Le Louet A, Chevalier P, Amrein C, Bergé MM, Guillemain R, Le Beller C.** Neuromuscular painful disorders: a rare side effect of voriconazole in lung transplant patients under tacrolimus. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Feb; 27(2): 229-32.

**Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW.** Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 15; 39(8): 1241-4.

**Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ.** Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs.* 2004; 64(18): 1997-2020.

**Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, Verweij PE, Burger DM.** Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit.* 2008 Aug; 30(4): 403-11.

**Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, Burger DM.** Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 2009 May 15; 48(10): 1441-58.

**Bustad A, Terziivanov D, Leary R, Port R, Schumitzky A, Jelliffe R.** Parametric and nonparametric population methods: their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45(4): 365-83.

**Caihong Q, Weimin L, Jieming Z.** Elevation of blood ciclosporin levels by voriconazole leading to leukoencephalopathy. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Oct; 4(4): 294-7.

**Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ.** Role of population model pharmacokinetic models: review of basic methods. *Química Clínica* 2004; 23 (6) 417-422.

**Cantelli-Forti G, Maffei F, Hrelia P, Bugamelli F, Bernardi M, D'Intino P, Maranesi M.** Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. *Environ Health Perspect.* 1994 Nov, 102(Suppl 9): 65-68.

**Cendejas-Bueno E, Cuenca-Estrella M, Gómez-López A.** Clinical indications for therapeutic drug monitoring of antifungal agents. In the way for optimizing the treatment of fungal infection. *Rev Esp Quimioter.* 2014 Mar; 27(1): 1-16.

**Chakrabarti A.** Epidemiology of central nervous system mycoses. *Neurol India*. 2007 Jul-Sep; 55(3): 191-7.

**Chang HH, Lee NY, Ko WC, Lee HC, Yang YH, Wu CJ, Chang CM.** Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient with fluconazole-resistant cryptococcal meningitis. *Int J Infect Dis*. 2010 Apr; 14(4): e348-50.

**Chen J, Chan C, Colantonio D, Seto W.** Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit*. 2012 Feb; 34(1): 77-84.

**Chen M-F, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M.** Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn* 1991; 38: 167-174 *Drug Metab Rev*. 2015 May; 47(2): 229-38.

**Cheng S, Clancy CJ, Nguyen KT, Clapp W, Nguyen MH.** A *Candida albicans* petite mutant strain with uncoupled oxidative phosphorylation overexpresses MDR1 and has diminished susceptibility to fluconazole and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May; 51(5): 1855-8.

**Chen W, Kubota S, Nishimura Y, Nozaki S, Yamashita S, Nakagawa T, Kameda-Takemura K, Menju M, Matsuzawa Y, Björkhem I, Eggertsen G, Seyama Y.** Genetic analysis of a Japanese cerebrotendinous xanthomatosis family: identification of a novel mutation in the adrenodoxin binding region of the CYP 27 gene. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Nov 15; 1317(2): 119-26.



**Chu HY, Jain R, Xie H, Pottinger P, Fredricks DN.** Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb 26; 13(1): 105.

**Clifton IJ, Whitaker P, Metcalfe R, Phillip M, Shaw N, Conway SP, Peckham DG.** Pharmacokinetics of oral voriconazole in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Oct; 66(10): 2438-40.

**Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of Creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.

**Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastié JN, Chhata S, Castaigne S, Kuentz M, Ribaud P.** Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004 May; 33(9): 943–948.

**Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Cornely O, Ljungman P, Einsele H.** Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010 oct; 95(10): 1762-8.

**Cornely O.** Aspergillus to zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. *Infection* 2008; 36: 296–313.

**Crandon JL, Banevicius MA, Fang AF, Crownover PH, Knauft RF, Pope JS, Russomanno JH, Shore E, Nicolau DP, Kuti JL.** Bronchopulmonary disposition of intravenous voriconazole and anidulafungin given in combination to healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Dec; 53(12): 5102-7.

**Damle B, Varma MV, Wood N.** Pharmacokinetics of voriconazole administered concomitantly with fluconazole and population-based simulation for sequential use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Nov; 55(11): 5172-7.

**Davies-Vorbrodt S, Ito JI, Tegtmeier BR, Dadwal SS, Kriengkauykiat J.** Voriconazole serum concentrations in obese and overweight immunocompromised patients: a retrospective review. *Pharmacotherapy.* 2013 Jan; 33(1): 22-30.

**DeWaziers I, Cugnenc PH, Yang CS, Leroux J-P, Beaune PH.** Cytochrome P450 isoenzymes, epoxide hydrolase and glutathione transferases in rat and human hepatic and extrahepatic tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Apr; 253: 387–394.

**Denes E, Boumediene A, Durox H, Oksman A, Saint-Marcoux F, Darde ML, Gaulier JM.** Voriconazole concentrations in synovial fluid and bone tissues. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Apr; 59(4): 818-9.

**Dickmeyer NJ, Kiel PJ.** Dosing voriconazole in an obese patient. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct; 53(7): 745.

**Dolton MJ, Mikus G, Weiss J, Ray JE, McLachlan AJ.** Understanding variability with voriconazole using population pharmacokinetic approach: implications for optimal dosing. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jun; 69(6): 1633-41.

**Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, Krance RA, Nemecek E, Blumer J, Arrieta A, Graham ML, Bradfield SM, Baruch A, Liu P.** Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Dec; 55(12): 5770-9.

**Drusano GL.** How does a patient maximally benefit from anti-infective chemotherapy? *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 15; 39(8): 1245-6.

**EMA. Agencia Europea del Medicamento.** Vfend 50 mg comprimidos recubiertos: ficha técnica. Octubre 2009.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf). Consultada en Octubre 2015

**EUCAST.** Antifungal agents. Breakpoints tables for interpretation of MICs. Version 6.1. Marzo 2013.  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/AFST/Antifungal\\_breakpoints\\_v\\_6.1.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_6.1.pdf). Consultada en Febrero de 2014

**FDA. Agencia Americana del Medicamento y Alimentos.** Vfend 50 mg comprimidos recubiertos: ficha técnica. 2010.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf). Consultada en Octubre de 2015

**Feng X, Ding L, Qiu F.** Potencial drug interactions associated with glycyrrhizin and glycyrrhetic acid. *Drug Metab Rev* 2015 May; 47(2): 229-38.

**Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P.** Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun; 56(6): 3032-42.

**Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Miksits M, Kneidinger N, Warszawska J, Holzinger U, Kitzberger R, Thalhammer F.** Pharmacokinetics of voriconazole during continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov; 60(5): 1085-90.

**Gautier-Veyret E, Fonrose X, Tonini J, Thiebaut-Bertrand A, Bartoli M, Quesada JL, Bulabois CE, Cahn JY, Stanke-Labesque F.** Variability of voriconazole plasma concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of cytochrome p450 polymorphisms and comedications on initial and subsequent trough levels. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Apr; 59(4): 2305-14.

**Geist MJ, Egerer G, Burhenne J, Mikus G.** Safety of voriconazole in a patient with CYP2C9\*2/CYP2C9\*2 genotype. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep; 50(9): 3227-8.

**Geist MJ, Egerer G, Burhenne J, Riedel KD, Weiss J, Mikus G.** Steady-state pharmacokinetics and metabolism of voriconazole in patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Nov; 68(11): 2592-9.

**Gergis U, Makey K, Greene J, Kharfan-Dabaja M, Field T, Wetzstein G.** Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GHVD. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 662-7.

**Girmania C, Aversa F, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Luppi M, Pagano L, Rossi G, Venditti A, Nosari AM; Sorveglianza Epidemiologica delle Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo.** A hematology consensus agreement on antifungal strategies for neutropenic patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol* 2013 Sep; 31(3): 117-26.

**Goodwin ML, Drew RH.** Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jan; 61(1): 17-25.

**Graybill JR, Najvar LK, Gonzalez GM, Hernandez S, Bocanegra R.** Improving the mouse model for studying the efficacy of voriconazole. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jun; 51(6): 1373-6.

**Hafner V, Albermann N, Haefeli WE, Ebinger F.** Inhibition of voriconazole metabolism by chloramphenicol in an adolescent with central nervous system aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Nov; 52(11): 4172-4.

**Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT.** Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Mar; 65(3): 263-71.

**Han K, Bies R, Johnson H, Capitano B, Venkataramanan R.** Population pharmacokinetic evaluation with external validation and Bayesian estimator of voriconazole in liver transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Mar; 50(3): 201-14.

**Hassan A, Burhenne J, Riedel KD, Weiss J, Mikus G, Haefeli WE, Czock D.** Modulators of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2011 Feb; 33(1): 86-93.

**Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B.** Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for

primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8; 347(6): 408-15.

**Hoeningl M, Duettmann W, Raggam RB, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S, Pruessler F, Wagner J, Valentin T, Zollner-Schwetz I, Wölfler A, Krause R.** Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul; 57(7): 3262-7.

**Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW.** Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Dec; 21(6): 580-6.

**Hope WW.** Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan; 56(1): 526-31.

**Hope WW, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Arendrup MC; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST).** EUCAST technical note on voriconazole and *Aspergillus* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2013 (a) Jun; 19(6): E278-80.

**Hope WW, Vanguilder M, Donnelly JP, Blijlevens NM, Brüggemann RJ, Jelliffe RW, Neely MN.** Software for dosage individualization of voriconazole for immunocompromised patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 (b) Apr; 57(4): 1888-94.

**Howard A, Hoffman J, Sheth A.** Clinical application of voriconazole concentrations in the treatment of invasive aspergillosis. *Ann Pharmacother.* 2008 Dec; 42(12): 1859-64.

**Hussaini T, Rüping MJ, Farowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA.** Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy.* 2011 Feb; 31(2): 214-25.

**Huttunen R, Karppelin M, Syrjänen J.** Obesity and nosocomial infections. *J Hosp Infect.* 2013 Sep; 85(1): 8-16.

**Hwang YK, Joo NH, Tee GY, Tan P, Tan L, Girija R.** Clinical activity of the new triazole drug voriconazole (UK 109, 496) against disseminated hepatosplenic aspergillosis in a patient with relapsed leukemia. *Haematologia (Budap).* 2001; 31(1): 73- 80.

**Hyland R, Jones BC, Smith DA.** Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos.* 2003 May; 31(5): 540-7.

**Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M.** Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jun; 75(6): 587-8.

**Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U.** Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly.* 2006 Nov 11; 136(45-46): 739-42.



**Jacobs F, Selleslag D, Aoun M, Sonet A, Gadisseur A.** An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Jun; 31(6): 1173-9.

**Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P.** Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2006; 29(9): 735-68.

**Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M.** Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit.* 2000 Jun; 22(3):354-65.

**Jelliffe RW.** Some comments and suggestions concerning population pharmacokinetic modeling, especially of digoxin, and its relation to clinical therapy. *Ther Drug Monit.* 2012 Aug; 34(4): 368-77.

**Jiao Z, Shi XJ, Zhao ZG, Zhong MK.** Population pharmacokinetic modeling of steady state clearance of carbamazepine and its epoxide metabolite from sparse routine clinical data. *J Clin Pharm Ther.* 2004 Jun; 29(3): 247-56.

**Johnson HJ, Han K, Capitano B, Blisard D, Husain S, Linden PK, Marcos A, Kwak EJ, Potoski B, Paterson DL, Romkes M, Venkataramanan R.** Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Feb; 54(2): 852-9.

**Johnston A.** The pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Dec; 56 Suppl 1:1.

**Kahle K, Langmann P, Schirmer D, Lenker U, Keller D, Helle A, Klinker H, Heinz WJ.** Simultaneous determination of voriconazole and posaconazole concentrations in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jul; 53(7): 3140-2.

**Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM.** Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Jan; 50(1): 25-39.

**Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA.** Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Mar; 53(3): 935-44.

**Kato J, Mori T, Nakamura Y, Sakurai M, Aisa Y, Ikeda Y, Okamoto S.** Hypotension due to the drug interaction of voriconazole with eplerenone and nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Mar; 65(3): 323-4.

**Kauffman CA.** Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol.* 2006 Oct; 9(5): 483-8.

**Kim SH, Lee DG, Kwon JC, Lee HJ, Cho SY, Park C, Kwon EY, Park SH, Choi SM, Choi JH, Yoo JH.** Clinical Impact of Cytochrome P450 2C19 Genotype on the Treatment of Invasive Aspergillosis under Routine Therapeutic Drug Monitoring of

Voriconazole in a Korean Population. *Infect Chemother.* 2013 Dec; 45(4): 406-14.

**Kirchheiner J, Brockmüller J.** Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan; 77(1): 1-16.

**Koselke E, Kraft S, Smith J, Nagel J.** Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec; 67(12): 2957-62.

**Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR.** Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005 Oct 22-28; 366(9495): 1435-42.

**Lazarus HM, Blumer JL, Yanovich S, Schlamm H, Romero A.** Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J Clin Pharmacol.* 2002 Apr; 42(4): 395-402.

**Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loïez C, Caillaux M, Beltrand E, Dubreuil L, Yazdanpanah Y, Migaud H, Senneville E.** Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct; 65(10): 2224-30.

**Levin MD, den Hollander JG, van der Holt B, Rijnders BJ, van Vliet M, Sonneveld P, van Schaik RH.** Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov; 60(5): 1104-7.

**Lewis RE.** What is the "therapeutic range" for voriconazole? *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15; 46(2): 212-4.

**Li Y, Nguyen MH, Schmidt S, Zhong L, Derendorf H, Clancy CJ.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and in vitro simulation of dynamic voriconazole-Candida interactions. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Sep; 34(3): 240-5.

**Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J.** Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Mar; 69(3): 222-30.

**Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M.** Hyponatremia in patients with infectious diseases. *J Infect.* 2011 Nov; 63(5): 327-35.

**Lipp HP.** Antifungal agents--clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses.* 2008; 51 Suppl 1: 7-18.

**Liu P, Foster G, Labadie R, Somoza E, Sharma A.** Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007a Jan; 51(1): 110-8.

**Liu P, Foster G, Gandelman K, LaBadie RR, Allison MJ, Gutierrez MJ, Sharma A.** Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007b Oct; 51(10): 3617-26.

**Louie A, Drusano GL, Banerjee P, Liu QF, Liu W, Kaw P, Shayegani M, Taber H, Miller MH.** Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1998 May; 42(5): 1105-9.

**Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, Aoun M, Caillot D, Sable C; Caspofungin Combination Therapy Study Group.** Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer.* 2006 Dec 15; 107(12): 2888-97.

**Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C; Third European Conference on Infections in Leukemia.** European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 2009 Update. *Bone Marrow Transplant* 2011 May; 46(5): 709–718.

**Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G.** Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates

in febrile neutropenic patients: guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009 Sep; 45(14): 2462–2472.

**Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K.** Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Jul; 34(1): 91-4

**Meletiadis J, Chanock S, Walsh TJ.** Human pharmacogenomic variations and their implications for antifungal efficacy. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Oct; 19(4): 763-87.

**Meletiadis J, Al-Saigh R, Velegraki A, Walsh TJ, Roilides E, Zerva L.** Pharmacodynamic effects of simulated standard doses of antifungal drugs against *Aspergillus* species in a new in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan; 56(1): 403-10.

**Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, Mauz-Körholz C, Preiss R.** Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Aug; 54(8): 3225-32.

**Mikus G, Scholz IM, Weiss J.** Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics*. 2011 Jun; 12(6): 861-72.

**Miyakis S, van Hal SJ, Solvag CJ, Ray J, Marriott D.** Clinician ordering practices for voriconazole therapeutic drug monitoring: experiences of a referral laboratory. *Ther Drug Monit.* 2010 Oct; 32(5): 661-4.

**Moon WJ, Scheller EL, Suneja A, Livermore JA, Malani AN, Moudgal V, Kerr LE, Ferguson E, Vandenberg DM.** Plasma fluoride level as a predictor of voriconazole induced periostitis in patients with skeletal pain. *Clin Infect Dis.* 2014 Nov 1; 59(9): 1237-45.

**Moriyama B, Jarosinski PF, Figg WD, Henning SA, Danner RL, Penzak SR, Wayne AS, Walsh TJ.** Pharmacokinetics of intravenous voriconazole in obese patients: implications of CYP2C19 homozygous poor metabolizer genotype. *Pharmacotherapy.* 2013 Mar; 33(3): e19-22.

**Myrianthefs P, Markantonis SL, Evaggelopoulou P, Despotelis S, Evodia E, Panidis D, Baltopoulos G.** Monitoring plasma voriconazole levels following intravenous administration in critically ill patients: an observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 May; 35(5): 468-72.

**Nailor MD, Chandrasekar PH.** Antifungal drugs: predicting clinical efficacy with pharmacodynamics. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009 Jul; 2(4): 373-9.

**Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K,**

**Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Kojima S.** Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole plasma concentration in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jul; 35(5): e219-23.

**Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J.** Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan 1; 50(1): 27-36.

**Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW.** Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit.* 2012 Aug; 34(4): 467-76.

**Nieto Cabrera M, López-Cepero EE.** Invasive fungal infection in critically ill patient: role of micafungin. *Rev Esp Quimioter.* 2012 Mar; 25(1): 4-9.

**Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Koffel JC, Beretz L, Ubeaud-Sequier G.** The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47(12): 779-92.

**Nguyen MH, Yu CY.** Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 253-6.



**Okuda T, Okuda A, Watanabe N, Takao M, Takayanagi K.** Retrospective serological tests for determining the optimal blood concentration of voriconazole for treating fungal infection. *Yakugaku Zasshi*. 2008 Dec; 128(12): 1811-8.

**OMS.** Clasificación de internacional de obesidad en pacientes adultos. 2004.

[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Consultada en Noviembre de 2013

**Owusu Obeng A, Egelund EF, Alsultan A, Peloquin CA, Johnson JA.** CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? *Pharmacotherapy*. 2014 Jul; 34(7): 703-18.

**Pai MP, Lodise TP.** Steady-state plasma pharmacokinetics of oral voriconazole in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun; 55(6): 2601-5.

**Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD.** Clinical Practice Guidelines for Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48: 503–35

**Park WB, Kim NH, Kim KH.** The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal

infection: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1080-7.

**Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O.** Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15; 46(2): 201-11.

**Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, Marchetti O.** 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 Aug; 55(3): 381–390.

**Pea F, Cojutti P, Pagotto A, Cristini F, Furlanut M, Viale P.** Successful long-term treatment of cerebral nocardiosis with unexpectedly low doses of linezolid in an immunocompromised patient receiving complex polytherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun; 56(6): 3438-40.

**Pemán J, Salavert M.** General epidemiology of invasive fungal disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Feb; 30(2): 90-8.

**Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, Brown SD, Chaturvedi V, Fowler CL, Ghannoum MA, Johnson EM, Knapp CC, Motyl MR, Ostrosky-Zeichner L, Walsh TJ.** Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the

development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Jul; 70(3): 330-43.

**Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D.** Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Aug; 46(8): 2546-53.

**Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D.** Voriconazole does not affect the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 (a) Dec; 56 Suppl 1: 45-50.

**Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love ER, Eve MD, Fielding A.** Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 (b) Dec; 56 Suppl 1: 37-44.

**Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Kleinermans D, Layton G, Nichols D.** No clinically significant effect of erythromycin or azithromycin on the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 (c) Dec; 56 Suppl 1: 30-6.

**Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D.** Voriconazole potentiates warfarin-induced prothrombin time prolongation. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 (d) Dec; 56 Suppl 1: 24-9.

**Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD.** Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 (e) Dec; 56 Suppl 1: 10-6.

**Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D.** The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 (f) Dec; 56 Suppl 1: 2-9.

**Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T, Walter-Sack I, Haefeli WE, Mikus G.** Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jul; 78(1): 25-33.

**Robatel C, Rusca M, Padoin C, Marchetti O, Liaudet L, Buclin T.** Disposition of voriconazole during continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) in a single patient. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jul; 54(1): 269-70.

**Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, Wood N.** Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Apr; 71 (4): 226-37.

**Rodríguez-Tudela JL, Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Lass-Flörl C.** EUCAST breakpoints for antifungals. *Drug News Perspect.* 2010 Mar; 23(2): 93-7.

**Saad AH, DePestel DD, Carver PL.** Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy.* 2006 Dec; 26(12): 1730-44.

**Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT.** Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Jan; 63(1): 116-20.

**Sambatakou H, Dupont B, Lode H, Denning DW.** Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med.* 2006 Jun; 119(6): 527.

**Scholz I, Oberwittler H, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Haefeli WE, Mikus G.** Pharmacokinetics, metabolism and bioavailability of the triazole antifungal agent voriconazole in relation to CYP2C19 genotype. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec; 68(6): 906-15.

**Scott LJ, Simpson D.** Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs.* 2007; 67(2): 269-98.

**Schwartz S, Milatovic D, Thiel E.** Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. *Br J Haematol.* 1997 Jun; 97(3): 663-5.

**Sharma M, Manoharlal R, Shukla S, Puri N, Prasad T, Ambudkar SV, Prasad R.** Curcumin modulates efflux mediated by yeast ABC multidrug transporters and is synergistic with antifungals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Aug; 53(8): 3256-65.

**Shehab N, DePestel DD, Mackler ER, Collins CD, Welch K, Erba HP.** Institutional experience with voriconazole compared with

liposomal amphotericin B as empiric therapy for febrile neutropenia. *Pharmacotherapy*. 2007 Jul; 27(7): 970-9.

**Sheiner LB, Beal SL.** Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1981 Aug; 9(4): 503-12.

**Shi HY, Yan J, Zhu WH, Yang GP, Tan ZR, Wu WH, Zhou G, Chen XP, Ouyang DS.** Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Nov; 66(11): 1131-6.

**Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP.** Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Jul; 270: 414-423.

**Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton P, Del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener MM, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Husain S.** Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006 Feb 15; 81(3): 320-6.

**Smith J, Andes D.** Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit*. 2008 Apr; 30(2): 167-72.

**Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, Andes D.** Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Apr; 50(4): 1570-2.

**Sociedad española de medicina preventiva, salud pública e higiene.** Epine: Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España (EPINE). 2014

**Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, Lanaspa M, Pou L, Roselló E, de Heredia CD, Figueras C.** Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Mar; 67(3): 700-6.

**Spriet I, Meersseman P, Meersseman W, de Hoon J, Willems L.** Increasing the dose of voriconazole compensates for enzyme induction by phenytoin. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jun; 69(6): 701-2.

**Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, de Boer A, Conemans JM, Egberts TC, Klungel OH, Koopmans R, van der Weide J, Wilffert B, Guchelaar HJ, Deneer VH.** Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 May; 83(5): 781–787

**Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ.** Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 May; 89(5): 662–673.

**Sugar AM, Liu XP.** Effect of grapefruit juice on serum voriconazole concentrations in the mouse. *Med. Mycol.* 2000 Jun; 38: 209-212.

**Sugimoto K, Uno T, Yamazaki H, Tateishi T.** Limited frequency of the CYP2C19\*17 allele and its minor role in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Mar; 65(3): 437-9.

**Surowiec D, DePestel DD, Carver PL.** Concurrent administration of sirolimus and voriconazole: a pilot study assessing safety and approaches to appropriate management. *Pharmacotherapy.* 2008 Jun; 28(6): 719-29.

**Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N.** Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol.* 2006 Feb; 46(2): 235-43.

**Teranishi J, Nagatoya K, Kakita T, Yamauchi Y, Matsuda H, Mori T, Inoue T.** Voriconazole-associated salt-losing nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2010 Aug; 14(4): 377-80.

**Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H.** Pharmacokinetic/pharmacodynamics profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45(7): 649-63.

**Thompson L.** New antifungal therapies. *Medwave* 2005 Jun; 5(6): e3555



**Torres-Rodríguez JM, Alvarado-Ramírez E, Murciano F, Sellart M.** MICs and minimum fungicidal concentrations of posaconazole, voriconazole and fluconazole for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jul; 62(1): 205-6.

**Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, Zembower T, Mehta J.** Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Mar; 35(5): 509-13.

**Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, Singhal S, Williams S, Winter J, Tallman M, Gordon L, Frankfurt O, Evens A, Mehta J.** Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer.* 2007 Apr 15; 109(8): 1532-5.

**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 Oct; 55(10): 4782-8.

**Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, Kurokawa M.** 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 Jun; 89(5): 592-9

**Valle C, Rovira M.** Profilaxis y tratamiento de la infección fúngica invasora en pacientes neutropénicos. *Revista Española de Quimioterapia*. 2010; 23(4): 177-183.

**Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N.** Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Sep; 46(9): 3091-3.

**Vicent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, EPIC II Group of investigators.** International study of prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2; 302(21): 2323-9

**Vinks AA, Den Hollander JG, Overbeek SE, Jelliffe RW, Mouton JW.** Population pharmacokinetic analysis of nonlinear behavior of piperacillin during intermittent or continuous infusion in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Feb; 47(2): 541-7.

**Vucićević K, Miljković B, Velicković R, Pokrajac M, Mrhar A, Grabnar I.** Population pharmacokinetic model of carbamazepine derived from routine therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit*. 2007 Dec; 29(6): 781-8.

**Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, Vora AJ, Arrieta AC, Blumer J, Lutsar I, Milligan P, Wood N.** Pharmacokinetics and safety of intravenous

voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jun; 48(6): 2166-72.

**Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America** Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008. Feb 1; 46(3): 327–360.

**Wang G, Lei HP, Li Z, Tan ZR, Guo D, Fan L, Chen Y, Hu DL, Wang D, Zhou HH.** The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Mar; 65(3): 281-5.

**Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, Wang X, Xing J, Dong W, Yao H, Dong Y.** 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 Feb; 69(2): 463-70.

**Weiler S, Fiegl D, MacFarland R, Stienecke E, Bellmann-Weiler R, Dunzendorfer S, Joannidis M, Bellmann R.** Human tissue distribution of voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Feb; 55(2): 925-8.

**Weiss J, Ten Hoevel MM, Burhenne J, Walter-Sack I, Hoffmann MM, Rengelshausen J, Haefeli WE, Mikus G.** CYP2C19 genotype

is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J Clin Pharmacol.* 2009 Feb; 49(2): 196-204.

**Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, Gersten ID, Mendizabal AM, Leather HL, Confer DL, Maziarz RT, Stadtmauer EA, Bolaños-Meade J, Brown J, Dipersio JF, Boeckh M, Marr KA; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network.** Randomized double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection (IFI) after allo hematopoietic cell transplantation (HTC). *Blood* 2010 Dec 9; 116(24): 511-8.

**Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, Nichols D.** Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Dec; 56 Suppl 1: 56-61.

**Worth LJ, Blyth CC, Booth DL, Kong DCM, Marriott D, Cassumbhoy M, Slavin MA, Wilkes JR.** Optimizing antifungal drug dosing and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological disorders. *Internal Medicine Journal.* 2008; 38(6b): 521-537

**Wynalda MA, Hauer MJ, Wienkers LC.** Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2000 Sep; 28(9): 1014-7.

**Xu RA, Lin GY, Hu LF, Shi DW, Ye XL, Liu YJ, Pan XF, Zhang CH, Zhang XH.** Successful management of voriconazole-associated

hyponatremia with therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 May; 57(5): 2422-3.

**Zabalza A, Gorosquieta A, Equiza EP, Olavarria E.** Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. *Ther Adv Hematol* 2013; 4: 217-30.

**Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G.** Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007 Dec; 29(6): 687-710.

**Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, Natarajan V, Palmore T, Childs R, Skinner J, Bennett J.** Voriconazole Metabolism, Toxicity and the Effect of Cytochrome P450 2C19 genotype. *J Infect Dis.* 2014 Jan 7.

**Zufía L, Aldaz A, Ibáñez N, Giráldez J.** Validation of an LC Method for Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Patients. *J Bioanal Biomed* 2010; 2(2): 035-043.