

Evaluación de la Implementación de un Programa de Monitorización Farmacocinética de Voriconazol en Pacientes Hematológicos

TORRANO BELMONTE P., MANRESA RAMÓN N., NÁJERA PÉREZ M. D., FRUCTUOSO GONZÁLEZ L.

Hospital General Universitario José M Morales Meseguer. Murcia. España.

Fecha de recepción: 27/02/2025 Fecha de aceptación: 26/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600005>

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas. La monitorización farmacocinética (MF) de voriconazol es una herramienta esencial para optimizar la terapia en estos pacientes.

Objetivos: Este estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de la implementación de un programa de MF de voriconazol en la seguridad del fármaco y la optimización de la dosificación en pacientes hematológicos.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas que recibieron voriconazol. Los niveles de voriconazol se midieron utilizando el ensayo ARK Voriconazole II Assay, y los ajustes de dosis se realizaron según los rangos terapéuticos predefinidos (1-4 mcg/mL). Se realizaron análisis estadísticos con SPSS v28, aplicando pruebas no paramétricas.

Resultados: Se analizaron un total de 42 muestras de sangre de 32 pacientes. Se alcanzaron niveles terapéuticos en el 57,14% mientras que el 28,57% fueron supratrapéuticos y el 9,52% infratrapéuticos. El peso estuvo significativamente asociado con los niveles ($p=0,032$), mientras que la edad y la vía de administración no lo estuvieron. El 82% de los efectos adversos ocurrieron en niveles supratrapéuticos. Nuestras recomendaciones llevaron a modificaciones de dosis en el 40,47% de los casos, con una tasa de aceptación del 88,10%.

Conclusiones: La MF de voriconazol ha demostrado ser una estrategia viable para mejorar la seguridad. El 82% de los efectos adversos ocurrieron con niveles superiores a 4 mcg/mL, destacando el valor de la monitorización como herramienta predictiva. Además, destacamos la alta aceptación (88%) de la intervención farmacéutica.

Palabras clave: Voriconazol, farmacocinética, neoplasias hematológicas, antifúngicos, seguridad.

Evaluation of the Implementation of a Voriconazole Pharmacokinetic Monitoring programme in Hematological Patients

ABSTRACT

Background: Invasive fungal infections (IFI) are a significant cause of morbidity and mortality in patients with hematologic malignancies. Voriconazole therapeutic drug monitoring (TDM) is an essential tool to optimize therapy in these patients.

Objectives: This study aimed to evaluate the impact of implementing a voriconazole TDM program on drug safety and dose optimization in hematologic patients.

Methods: A prospective study was conducted on hospitalized patients with hematologic malignancies receiving voriconazole. Voriconazole levels were measured using the ARK Voriconazole II Assay, and dose adjustments were made according to predefined therapeutic ranges (1–4 mcg/mL). Statistical analyses were performed using SPSS v28, applying non-parametric tests.

Results: A total of 42 blood samples from 32 patients were analyzed. Therapeutic levels were achieved in 57.14%, while 28.57% were supratherapeutic and 9.52% subtherapeutic. Weight was significantly associated with voriconazole levels ($p=0.032$), whereas age and route of administration were not. Adverse effects occurred in 82% of cases with supratherapeutic levels. Our recommendations led to dose modifications in 40.47% of cases, with an acceptance rate of 88.10%.

Conclusions: Voriconazole TDM has proven to be a viable strategy to improve drug safety. Adverse effects occurred in 82% of cases with levels above 4 mcg/mL, highlighting the value of monitoring as a predictive tool. Additionally, we emphasize the high acceptance rate (88%) of the pharmacist's intervention.

Keywords: Voriconazole, pharmacokinetics, hematologic malignancies, antifungals, safety.

INTRODUCCIÓN

La monitorización farmacocinética de fármacos (MF) tiene el potencial de mejorar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos adversos, especialmente en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) han aumentado su incidencia en los últimos años. Los datos extraídos de más de 120 países incluyen conclusiones en las que se indica que anualmente, más de 2 millones de personas desarrollan aspergilosis invasiva en el contexto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cuidados intensivos, cáncer de pulmón o malignidades hematológicas, con una mortalidad anual cruda entre el 30% y el 85%^{1,2}. Los fármacos antifúngicos para el tratamiento y la profilaxis son componentes esenciales en el manejo y la prevención de las IFI en pacientes hematológicos. Sin embargo, pueden perder eficacia debido a las interacciones medicamentosas, la farmacocinética variable y el desarrollo de resistencias. La MF ha surgido como una estrategia valiosa para abordar estos desafíos, especialmente en la terapia con triazoles^{1,3}.

Uno de los fármacos más utilizados para tratar las infecciones fúngicas es el voriconazol. Los pacientes inmunocomprometidos, incluidos aquellos con malignidades hematológicas, están en riesgo de sufrir estas enfermedades. Integrar la MF en la práctica clínica es una de las herramientas más valiosas que los farmacéuticos pueden ofrecer tanto para el tratamiento como para la prevención de las IFI, contribuyendo a terapias más seguras, eficaces y personalizadas.

El voriconazol es un triazol de segunda generación aprobado en España para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, la candidemia en pacientes no neutropénicos, enfermedades invasivas causadas por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes al fluconazol, infecciones graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp., y como profilaxis de enfermedades fúngicas graves en trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo⁴. La eficacia del voriconazol está bien documentada, pero es importante reconocer que varios factores pueden influir en su concentración plasmática. Estos incluyen la biodisponibilidad oral, la farmacocinética no lineal, el metabolismo hepático, los polimorfismos genéticos en CYP2C9 y CYP2C19, y las interacciones medicamentosas debido a su metabolismo en CYP3A4. Dadas estas complejidades, la MF debería implementarse en la mayoría de los hospitales para pacientes hematológicos³. Las concentraciones plas-

máticas de fármacos han demostrado jugar un papel crucial tanto en la eficacia como en la toxicidad. Las concentraciones mínimas de voriconazol superiores a 1 mcg/mL han mostrado una eficacia similar a las concentraciones superiores a 5,5 mcg/mL. Además, las concentraciones de voriconazol superiores a 5,5 mcg/mL se han asociado con toxicidades neurológicas y hepáticas⁵⁻⁷.

A pesar de la creciente evidencia que respalda los beneficios de la MF del voriconazol, la implementación de esta práctica en entornos clínicos reales sigue siendo limitada. Este estudio tiene como objetivo proporcionar los primeros resultados sobre la implementación de la MF del voriconazol en pacientes hematológicos en nuestro hospital, evaluando su impacto en la seguridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio prospectivo, revisamos a pacientes hospitalizados con malignidades hematológicas durante el periodo de enero a diciembre de 2023 que tenían al menos una determinación sanguínea de voriconazol. Los criterios de inclusión para nuestro estudio fueron: pacientes con malignidad hematológica, mayores de 18 años y en tratamiento con voriconazol, ya sea por vía oral o intravenosa. Recopilamos todos los pacientes posibles que cumplieron estos criterios durante dicho periodo.

Los pacientes hematológicos en tratamiento con voriconazol durante su hospitalización recibieron monitorización rutinaria de fármacos como parte de su atención estándar. Todos los datos clínicos y de laboratorio fueron recolectados, asegurando un estricto cumplimiento de los protocolos de anonimato. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de nuestro hospital, adhiriéndose a los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki.

La monitorización de voriconazol generalmente se realizaba al tercer día de tratamiento, una vez que el paciente había recibido la dosis de carga y las dosis de mantenimiento subsecuentes, alcanzando el estado estacionario (tras 48 h). En casos donde no se administró una dosis de carga, se solicitaba la monitorización del fármaco siete días tras inicio. La extracción de sangre se realizaba 30 minutos antes de la administración de la siguiente dosis. El tiempo de la última dosis de administración de voriconazol y el tiempo exacto de la toma de la muestra de sangre eran registrados rutinariamente. Los niveles de

monitorización eran solicitados por los médicos del departamento del Servicio de Hematología o por los farmacéuticos del hospital. Posteriormente, la muestra de sangre era enviada al departamento de Análisis Clínicos del hospital de referencia de la ciudad. La determinación analítica se realizó utilizando el ARK Voriconazole II Assay (8), que emplea una técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo para la determinación cuantitativa de voriconazol en suero humano utilizando analizadores automáticos. Los límites de detección del dispositivo analítico eran 0,5 – 16,0 µg/mL. El resultado se obtenía entre las 48 y 72 horas del envío de la muestra y se registraba electrónicamente en el programa de análisis (Modulab®). Una vez obtenidos los resultados analíticos, procedíamos a elaborar un informe farmacocinético indicando la adecuación de la dosificación o si precisaba ajuste posológico. Además, dicho informe se adjunta al programa de prescripción electrónica (MIRA®).

El régimen estándar de dosificación oral consiste en una dosis de carga de 400 mg dos veces al día el primer día, seguida de 200 mg dos veces al día. Para la administración intravenosa, se administra una dosis de carga de 6 mg/kg dos veces al día, seguida de 4 mg/kg dos veces al día. Todas las dosis se basan en el peso corporal real del paciente.

En nuestra institución, nos adherimos a un rango terapéutico conservador de voriconazol entre 1 mcg/mL y 4 mcg/mL. Este rango está basado en las recomendaciones del Subcomité de Susceptibilidad Antifúngica del Clinical and Laboratory Standards Institute^{9,10} así como en nuestro protocolo interno. Los ajustes de dosis se realizaban de acuerdo con el estado clínico del paciente, en consulta con los médicos tratantes y guiados por nuestras pautas de modificación de dosis¹⁰. Estas pautas de ajuste de dosis son las siguientes (tabla 1), basadas en los datos de Perreault et al., John et al. y Chau et al.^{3,10,11}.

Si el nivel del fármaco voriconazol se encontraba dentro del rango terapéutico, recomendamos volver a realizar la monitorización una semana después o según la clínica del paciente. Sin embargo, si el nivel del fármaco no se encontraba dentro del rango terapéutico, se realizaba el ajuste de dosis y recomendábamos volver a realizar la monitorización después de 72 horas.

Nuestro análisis estadístico se llevó a cabo utilizando SPSS v28. Comprobamos la no normalidad de nuestra muestra, por lo que decidimos utilizar pruebas no paramétricas para muestras independientes, como la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró sig-

nificativa una p-valor <0,05. Todos los datos fueron recolectados en una base de datos de Excel®.

RESULTADOS

Nuestros primeros resultados durante un año de estudio, después de la implementación del programa, se analizaron un total de 42 muestras de sangre de 32 pacientes con enfermedades hematológicas. Las características basales y de admisión se representan en la tabla 2. Todos los pacientes recibieron tratamiento con voriconazol, ya sea oral o intravenoso. De las 42 muestras, 30 muestras (71,42%) fueron obtenidas durante la terapia oral, mientras que 12 muestras (28,57%) fueron obtenidas durante la terapia intravenosa.

Se aislaron especies fúngicas en el 37,50% de las muestras microbiológicas, y la mayoría de los resultados (58,00%) fueron causados por *Aspergillus fumigatus*. La indicación para el voriconazol podría ser tanto para profilaxis como para tratamiento. Para el tratamiento, existen tres estrategias no exclusivas: tratamiento empírico para pacientes neutropénicos febril, tratamiento preventivo (basado en pruebas diagnósticas de laboratorio y radiológicas tempranas) y tratamiento de primera línea dirigido (para IFI probadas o probables)¹². En la tabla 3 se muestra el número de pacientes y el porcentaje correspondiente.

Durante el proceso de monitorización, se encontró que 24 muestras (57,14%) estaban dentro del rango terapéutico de voriconazol (1-4 mcg/mL). Además, 12 muestras (28,57%) superaron el límite superior del rango terapéutico, con concentraciones que variaban entre 4,17 y 12,17 mcg/mL. Además, 4 muestras (9,52%) presentaron niveles infraterapéuticos, con concentraciones que iban de 0,4 a 0,78 mcg/mL. Cabe mencionar que 2 muestras (4,76%) dieron resultados erróneos por problemas en la técnica analítica (gráfica 1).

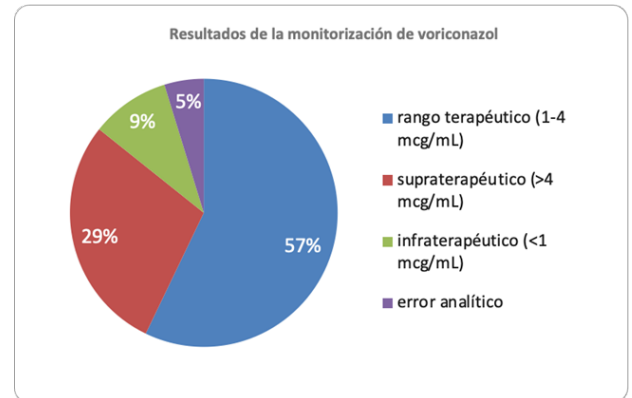
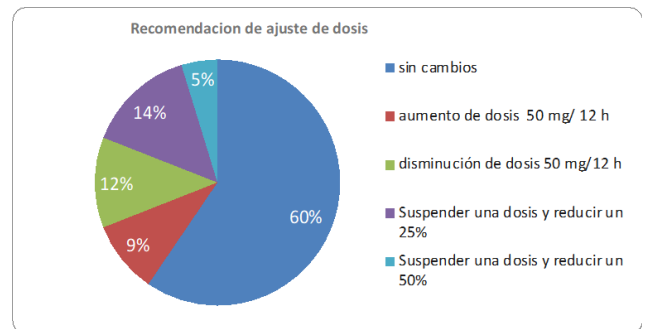
Después de la determinación de los niveles plasmáticos, los farmacéuticos hospitalarios proporcionaron diversas recomendaciones al equipo de clínicos respecto a los ajustes de dosificación de voriconazol. Entre las recomendaciones (gráfica 2), el 59,53% sugirió mantener la misma dosis. En el 9,52% de los casos, la recomendación fue aumentar la dosis en 50 mg cada 12 horas, mientras que en el 11,90% de los casos, la recomendación fue reducir la dosis en 50 mg cada 12 horas. Además, casi en el 20% de las recomendaciones, por niveles supratrapéuticos, recomendamos suspender una dosis y reducir las siguientes el porcentaje que correspondiera según el

Tabla 1. Guía de ajuste de dosis de voriconazol según niveles en sangre.

Niveles de voriconazol (mcg/mL)	Intervenciones
0,0 – 0,6	Aumentar dosis 100 mg
0,7 – 0,9	Aumentar dosis 50 mg
1- 4	Nivel en rango. No cambios
4,1 – 5,5	Disminuir dosis 50 mg
5,6 – 7,9	Suspender una dosis y reducir las siguientes dosis un 25%
> 8	Suspender una dosis y reducir las siguientes dosis un 50%

Tabla 2. Descripción de los pacientes

Características de los pacientes	N= 32 pacientes
Mediana de edad	62 años (41-69)
Masculino	55 %
Femenino	45 %
Peso	
Bajo peso (< 60 kg)	17%
Peso medio (=60 y <80 kg)	58%
Alto peso (> o = 80 kg)	25%
Indicaciones de monitorización	
Inicio con dosis de carga	91%
Inicio sin dosis de carga	9%
Diagnóstico	
Leucemia mieloide aguda	41 %
Síndrome mielodisplásico	23 %
Linfoma de células B	17 %
Linfoma Burkitt	6 %
Linfoma de células T	6 %
Linfoma cerebral	6 %
Vía de administración	N=42 muestras
Intravenosa	28,57 % (12)
Oral	71,42 % (30)

Gráfica 1. Diagrama de resultados de la monitorización de voriconazol**Gráfica 2. Diagrama de recomendación de ajuste de dosis****Tabla 3. Indicaciones de voriconazol y las especies aisladas**

Especies fúngicas	% (N)
Aspergillus fumigatus	58,00% (7)
Aspergillus flavus	16,66% (2)
Aspergillus glaucus	8,33% (1)
Candida krusei	8,33% (1)
Candida albicans	8,33% (1)
Indicación de voriconazol	
Profilaxis	23,00%
Tratamiento empírico	29,50%
Tratamiento anticipado	10,00%
Tratamiento dirigido	37,50%

nivel. Cabe destacar que el 88,10% de las recomendaciones realizadas por los farmacéuticos del hospital fueron aceptadas por los médicos.

Decidimos analizar si existían diferencias significativas entre los niveles de voriconazol, la vía de administración, la edad y el peso. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre los niveles de voriconazol y la edad o la vía de administración, con $p = 0,253$ y $0,180$, respectivamente. Sin embargo, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de voriconazol y el peso del paciente ($p = 0,032$). Para conocer en qué grupo existía la diferencia (bajo, medio o alto), realizamos la prueba de Mann-Whitney U entre dos grupos, pero aplicando la corrección de Bonferroni, donde α era $0,0167$, en lugar de $0,05$. Nuestros resultados mostraron que los pacientes con mayor peso tenían niveles sanguíneos de voriconazol más altos.

En nuestro estudio, se documentaron un total de 17 eventos adversos, y clasificamos estos eventos en función de las concentraciones correspondientes de voriconazol encontradas en las muestras de sangre. En la gráfica 3, clasificamos los eventos adversos encontrados en nuestros pacientes. Los eventos adversos asociados con concentraciones supratrapéuticas (>4 mcg/mL, que variaban entre $4,17$ y $9,37$ mcg/mL) fueron el 82,36% (14 eventos) e incluyeron: alucinaciones, hepatotoxicidad, delirio, insuficiencia renal e hipokalemia. Dentro del rango terapéutico ($1-4$ mcg/mL), se observaron un total de 3 (17,64%) eventos adversos en nuestro estudio, todos ellos de hepatotoxicidad.

Estos hallazgos indican que la mayoría de los eventos adversos estuvieron asociados con concentraciones supratrapéuticas de voriconazol.

DISCUSIÓN

La implementación de la monitorización farmacocinética de voriconazol en nuestra institución ha planteado desafíos, incluidos la estandarización de

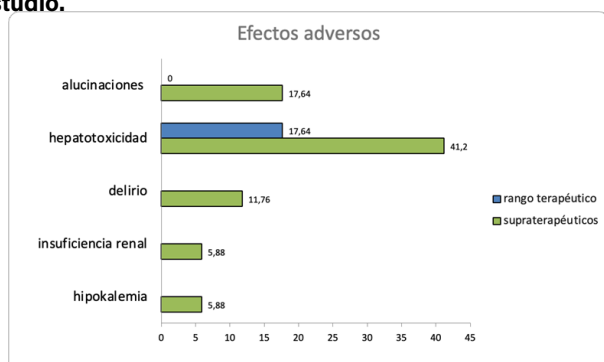
procedimientos, la educación continua para el personal clínico y la necesidad de determinar los niveles en una instalación externa. Sin embargo, los primeros resultados indican que este enfoque no solo mejora la seguridad del tratamiento, sino que también optimiza la dosificación, minimizando las complicaciones relacionadas con concentraciones del fármaco fuera del rango terapéutico. Los resultados iniciales de la implementación de la MF de voriconazol en nuestra institución indican que, mediante ajustes adecuados de la dosis basados en los niveles plasmáticos, se ha logrado un mejor control de las concentraciones terapéuticas y podemos mejorar nuestra gestión en la reducción de eventos adversos, particularmente aquellos asociados con concentraciones supratrapéuticas.

En un estudio realizado en pacientes hematólogicos como los nuestros, no se encontró correlación entre el peso, la función renal, los niveles de bilirrubina y la edad. Por estas razones, es difícil predecir la concentración de voriconazol sin monitorizar sus concentraciones¹³. Sin embargo, en nuestro estudio, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de voriconazol y el peso del paciente, obteniendo que los pacientes con mayor peso tienen niveles más altos de voriconazol.

La asociación entre la respuesta clínica al voriconazol y las concentraciones séricas se ha demostrado principalmente mediante análisis retrospectivos y algunas evaluaciones prospectivas. Estos estudios han mostrado que los niveles de fármaco entre $0,72$ mcg/mL y $2,2$ mcg/mL están vinculados a un menor riesgo de fracaso del tratamiento^{1,5,14,15}. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis sobre este tema concluyeron que, con base en la evidencia actual, un umbral de ≥ 1 mcg/mL es el mejor predictor de respuesta al tratamiento¹⁶. Un estudio retrospectivo en pacientes con enfermedades hematológicas identificó el éxito del tratamiento con voriconazol a concentraciones superiores a 2 mcg/mL¹³.

El voriconazol tiene varios efectos secundarios: hepatotoxicidad, toxicidad dermatológica, neurotoxicidad, toxicidad ocular, toxicidad ósea y otros como nefrotoxicidad o toxicidad cardiovascular³. Efectos como la neurotoxicidad y hepatotoxicidad se han asociado con niveles supratrapéuticos^{13,15}. Un metaanálisis concluyó que los niveles de voriconazol superiores a $6,0$ mcg/mL fueron el mejor predictor de toxicidad¹⁶. Las alteraciones visuales están relacionadas con la dosis, e incluyen visión borrosa, fotofobia o alteración de la percepción. Esta toxicidad es tempo-

Gráfica 3. Clasificación de los efectos adversos en nuestro estudio.



ral y se resuelve sin interrumpir la terapia³. La hepatotoxicidad se presenta como transaminasas elevada e hiperbilirrubinemia. Algunos datos sugieren que esta toxicidad está relacionada con niveles supratrapéuticos, y la discontinuación del tratamiento puede resultar en la normalización³. El exantema, el prurito y la fotosensibilidad son manifestaciones de la toxicidad dermatológica. En exposiciones prolongadas, se han reportado casos de carcinoma espinocelular y melanoma^{17,18}. La toxicidad neurológica, como agitación, mareos, confusión y ansiedad, se ha informado como síntomas de neurotoxicidad, y parece estar asociada con concentraciones superiores a 5,5 mcg/mL⁵. Se ha informado periostitis y concentraciones elevadas de flúor sérico en casos de uso prolongado. La discontinuación parece normalizar esta condición^{3,19}.

Nuestro estudio prospectivo unicéntrico tiene varias limitaciones. Una de las limitaciones es el pequeño tamaño de la cohorte que presentamos, pero en un futuro cercano intentaremos ampliarla en cuanto mejoremos nuestro programa de MF. La otra limitación corresponde con las barreras para implementar el programa de MF de voriconazol en nuestro centro. El laboratorio de procesamiento está fuera de nuestro hospital, lo que nos provoca un retraso de 2 a 3 días en obtener la concentración sérica de voriconazol y realizar los ajustes de dosis posteriores.

Para los pacientes con concentraciones mínimas inferiores a 1 mcg/mL, se deben considerar ajustes de dosis para alcanzar concentraciones más altas de voriconazol y mejorar la efectividad. En los casos en que los pacientes experimenten efectos secundarios como alucinaciones o alteraciones visuales, se debe considerar fuertemente la monitorización del fármaco. Además, se necesitan más investigaciones para establecer un consenso sobre las prácticas de monitorización de fármacos y definir un rango terapéutico para el voriconazol. Esto ayudará a optimizar los resultados del tratamiento y garantizar un uso seguro y efectivo del medicamento. Por lo tanto, la monitorización terapéutica de fármacos debe ser considerada para todos los pacientes hematológicos tan pronto como se logre el estado de equilibrio para optimizar los resultados de eficacia y minimizar el riesgo de síntomas de toxicidad.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio piloto en nuestro centro demuestran que la implementación de la MF de voriconazol en pacientes hematológicos es una estrategia viable que mejora la seguridad en el tratamiento. Al monitorizar los niveles de fármaco, aseguramos que la mayoría de las concentraciones estuvieran dentro del rango terapéutico, para garantizar el éxito clínico. Nuestros hallazgos sirven como base para futuras investigaciones y la expansión de esta práctica en nuestra institución y en hospitales con características similares. El 82% de los efectos adversos que encontramos en nuestro pacientes fueron en aquellos que presentaban concentraciones de voriconazol por encima de 4 mcg/mL. Es por eso por lo que la MF sirve como una herramienta predictiva para anticipar eventos adversos. La intervención de los farmacéuticos hospitalarios en la monitorización de voriconazol, con un 88% de aceptación de las recomendaciones, nos anima a seguir realizando esta actividad y a mejorar nuestro programa de monitorización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyer J, Hoenigl M, Kriegl L. Therapeutic drug monitoring of antifungal therapies: do we really need it and what are the best practices? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024 Apr 2;17(4):309–21.
2. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Vol. 24, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd; 2024. p. e428–38.
3. Chau MM, Daveson K, Alffenaar JC, Gwee A, Ho SA, Marriott DJE, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021. *Intern Med J*. 2021 Nov 22;51(S7):37–66.
4. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Voriconazol. 2019.
5. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Jan 15;46(2):201–11.
6. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010 Jul;16(7):927–33.
7. 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.

8. ARK Diagnostics Inc. ARKTM Voriconazole II Assay. [Internet]. Fremont, CA; 2015. Available from: www.ark-tdm.com

9. CLSI document M27-A3. Wayne PC and LSI 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Wayne, PA, USA: CLSI document M27-A3; 2008.

10. Perreault S, McManus D, Anderson A, Lin T, Ruggero M, Topal JE. Evaluating a voriconazole dose modification guideline to optimize dosing in patients with hematologic malignancies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019 Sep 12;25(6):1305–11.

11. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Nov 2;15(11):881–95.

12. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Nov;30(9):572–9.

13. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol*. 2009 Jun 2;89(5):592–9.

14. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Oct 15;55(8):1080–7.

15. Dolton MJ, Ray JE, Chen SCA, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter Study of Voriconazole Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4793–9.

16. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Jul;71(7):1786–99.

17. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma Associated With Long-term Voriconazole Therapy. *Arch Dermatol*. 2010 Mar 1;146(3).

18. McCarthy KL, Playford EG, Looke DFM, Whitby

M. Severe Photosensitivity Causing Multifocal Squamous Cell Carcinomas Secondary to Prolonged Voriconazole Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Mar 1;44(5):e55–6.

19. Gerber B, Guggenberger R, Fasler D, Nair G, Manz MG, Stussi G, et al. Reversible skeletal disease and high fluoride serum levels in hematologic patients receiving voriconazole. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2390–4.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

