



Original breve

[Artículo traducido] Caracterización y resultados del uso de voriconazol nebulizado en un entorno real: un estudio observacional unicéntrico

Maria Larrosa-García*, Sònia Terradas Campanario, Aurora Fernández Polo, Carme Cañete Ramírez, Alba Pau Parra, David Company Herrero

Departamento de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2023

Aceptado el 14 de julio de 2023

On-line el 18 October 2023

Palabras clave:

Voriconazol
Nebulizador
Enfermedad pulmonar fúngica
Aspergilosis
Formulación magistral

Keywords:

Voriconazole
Nebulizer
Fungal lung disease
Aspergillosis
Compounding

R E S U M E N

Objetivo: la administración de voriconazol nebulizado implica ventajas, incluyendo la optimización de la penetración pulmonar y la reducción de los efectos adversos e interacciones; sin embargo, la evidencia sobre su utilización es escasa y no existen presentaciones comerciales específicas para nebulización. Nuestro objetivo es caracterizar las soluciones de voriconazol elaboradas para nebulización y describir su uso en nuestro centro.

Método: estudio observacional retrospectivo incluyendo pacientes que reciben voriconazol nebulizado para el tratamiento de enfermedades pulmonares (infecciones fúngicas o colonizaciones). La solución de voriconazol se preparó a partir de los viales comerciales para la administración intravenosa.

Resultados: el pH y la osmolaridad de las soluciones de voriconazol fueron adecuados para su nebulización. Se incluyeron 10 pacientes, 9 adultos y un niño. La dosis fue de 40 mg en los adultos y 10 mg en el paciente pediátrico, diluido a 10 mg/ml, administrados cada 12-24 horas. La duración mediana del tratamiento fue de 139 (rango: 26-911) días. No se reportaron efectos adversos y no se detectó voriconazol en plasma cuando se administró únicamente vía nebulizada.

Conclusiones: la nebulización de voriconazol es bien tolerada y no se absorbe hacia la circulación sistémica. Son necesarios más estudios de investigación para evaluar su eficacia.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Characterization and real-live results of nebulized voriconazole: A single-center observational study

A B S T R A C T

Objective: Pulmonary administration of voriconazole involves advantages, including optimization of lung penetration and reduction of adverse effects and interactions. However, there is scarce evidence about its use and there are no commercial presentations for nebulization. We aim to characterize a compounded voriconazole solution for nebulization and describe its use in our center.

Method: This is a retrospective observational study including patients who received nebulized voriconazole to treat fungal lung diseases (infection or colonization). Voriconazole solution was prepared from commercial vials for intravenous administration.

Results: The pH and osmolarity of voriconazole solutions were adequate for nebulization. Ten patients were included, nine adults and a child. The dosage was 40 mg in adults and 10 mg in the pediatric patient, diluted to a final concentration of 10 mg/ml, administered every 12-24 hours. The median duration of treatment was 139 (range: 26-911) days. There were no reported adverse effects and the drug was not detected in plasma when nebulized only.

Conclusion: Voriconazole nebulization is well tolerated and it is not absorbed into the systemic circulation; further research is needed to assess its efficacy.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.07.010>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.larrosa@vallhebron.cat (M. Larrosa-García).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.09.006>

1130-6343/© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El hongo *Aspergillus* spp. puede causar diversas enfermedades, dependiendo de la integridad del sistema inmunológico del huésped. La aspergilosis pulmonar invasiva (AI) es una enfermedad grave que afecta a pacientes con neutropenia prolongada, receptores de trasplantes y pacientes que estén recibiendo tratamiento con corticoesteroides a altas dosis, entre otros¹. La profilaxis antifúngica también está indicada en los pacientes vulnerables, ya que estos presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades fúngicas graves. De este modo, los receptores de trasplante pulmonar (TP) son especialmente susceptibles de contraer AI, con una prevalencia del 6,5% y una tasa de mortalidad del 52%². Otros pacientes no inmunosuprimidos, como aquellos con fibrosis quística (FQ) también son más propensos a desarrollar infecciones por *Aspergillus* spp. Así, más del 50% de los cultivos pulmonares de pacientes con FQ a lo largo de un año fueron positivos y alrededor del 10% de los pacientes desarrollaron alteraciones de la función respiratoria³. Aunque se hayan obtenido resultados positivos con los tratamientos con azoles en el contexto de la FQ, el tratamiento de la colonización por *Aspergillus* spp. en esta población sigue siendo motivo de debate, debido a la necesidad de mantener tratamientos prolongados y la aparición de interacciones farmacológicas, toxicidad y desarrollo de resistencia a los antifúngicos.

Voriconazol es el tratamiento primario para la AI y se comercializa para administración por vía oral e intravenosa. Otros fármacos antifúngicos, como anfotericina, isavuconazol, itraconazol, posaconazol y las equinocandinas, se pueden añadir al tratamiento o emplearse como terapia alternativa en caso de fracaso del tratamiento⁴. El manejo de la AI suele incluir tratamientos antifúngicos sistémicos prolongados, lo que incrementa el riesgo de padecer eventos adversos, incluyendo toxicidades hepáticas, renales y medulares. Así mismo, estas terapias suelen provocar interacciones farmacológicas, con implicaciones clínicas y su perfil farmacocinético es imprevisible, debido a la heterogénea farmacogenética de la población⁵. Finalmente, la eficacia del tratamiento depende de la distribución del fármaco en el pulmón y en el fluido de revestimiento epitelial que recubre el epitelio broncoalveolar. Sin embargo, se ha observado que, en algunos casos, la distribución de los fármacos antifúngicos a la biofase podría verse limitada por sus propiedades psicoquímicas⁶.

En este contexto, se ha propuesto la administración de antifúngicos por vía inhalatoria para garantizar que se alcancen las concentraciones terapéuticas del fármaco en la biofase y mejorar la eficacia del tratamiento, prevenir eventos adversos y evitar interacciones farmacológicas. Aunque actualmente no se comercializan presentaciones farmacéuticas antifúngicas para

administración por vía inhalatoria, es común el uso de viales de anfotericina B liposomal y desoxicolato para administración intravenosa para la nebulización profiláctica y terapéutica en la aspergilosis pulmonar⁷.

Por otro lado, no existe mucha evidencia disponible sobre la administración de voriconazol nebulizado. El objetivo del presente estudio es caracterizar la solución de voriconazol para nebulización y describir el uso de voriconazol nebulizado en nuestro centro.

Método

Diseño del estudio

Realizamos un estudio retrospectivo en los pacientes tratados con voriconazol nebulizado en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, un hospital terciario ubicado en Barcelona, España.

Solución de voriconazol

La solución de voriconazol para nebulización se preparó en una cabina de seguridad microbiológica de flujo laminar vertical del servicio de farmacia, siguiendo las buenas prácticas de elaboración. La solución se dispuso en jeringas monodosis de polipropileno precargadas. Se emplearon diferentes marcas de voriconazol, en función de su disponibilidad (tabla 1). La solución de voriconazol se elaboró según lo publicado⁸. Así mismo, para caracterizar la solución, se emplearon un osmómetro (A20, Advanced Instrument INC) y un medidor de pH (Testo 206).

Obtención y análisis de datos clínicos

Se extrajeron datos del historial clínico electrónico de los pacientes desde el inicio del tratamiento antifúngico hasta la suspensión del tratamiento con voriconazol nebulizado, ya fuera por la recuperación, el fallecimiento del paciente o por otras razones. La información sobre los tratamientos antifúngicos se extrajo del programa de prescripción de nuestro centro. Entre las muestras que se emplearon para identificar patógenos fúngicos se encontraron el esputo, el lavado broncoalveolar y el aspirado o aspirado traqueal.

Las concentraciones de voriconazol en plasma se midieron en el departamento de bioquímica mediante la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector de fluorescencia.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo y las variables se presentaron como medianas y rangos intercuartílicos (mínimo-máximo) o en valores absolutos (porcentajes).

Resultados

Elaboración y caracterización de la solución de voriconazol

Los viales de 200 mg de voriconazol en polvo para solución para infusión se reconstituyeron con 19 ml de agua estéril para inyección. Así, se obtuvieron jeringas de 4 ml con 40 mg de voriconazol. Para lograr una osmolaridad aceptable, Voriconazol Teva® 200 mg en polvo se diluyó con cloruro de sodio al 0,9%, en lugar de con agua estéril para inyección. En la tabla 1 se muestra la caracterización de las soluciones de voriconazol reconstituido, la totalidad de las cuales se consideraron apropiadas para nebulización, de acuerdo con la literatura publicada⁹⁻¹³.

Se calculó que la solución de voriconazol se mantendría químicamente estable durante 30 días refrigerada (2-8 °C) y 90 días congelada (-20 °C)^{8,10}. La estabilidad biológica se calculó tomando como referencia la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*¹⁰ y, dado que su duración era menor, el periodo de validez de la solución de voriconazol

Tabla 1

Propiedades físicas de las diferentes marcas de voriconazol en polvo reconstituido con 19 ml de agua estéril para inyección

Producto comercial	Concentración de voriconazol en agua para solución inyectable (mg/ml)	pH	Osmolaridad (mOsm/kg)
Voriconazol Normonce:sup]® 200 mg en polvo para solución para infusión	10	5	313
Voriconazol Accord® 200 mg en polvo para solución para infusión	10	4,97	359
Voriconazol Kern® 200 mg en polvo para solución para infusión	10	7	503
Voriconazol Teva® 200 mg en polvo para solución para infusión	10	6,28	69 (563 ^a)

^a Osmolaridad cuando se diluye con cloruro de sodio al 0,9%.

se estableció en 9 días refrigerada y 45 días congelada. Por lo general, las jeringas se conservaron refrigeradas, y únicamente se conservaron congeladas en la farmacia para su dispensación a pacientes ambulatorios.

Características de los pacientes

Durante el periodo de estudio, se trató a un total de 10 pacientes con voriconazol nebulizado, de los cuales, 9 eran adultos y uno era un paciente pediátrico. La mediana de edad fue de 35 años (5–69) y la totalidad de los sujetos eran hombres. En la [tabla 2](#) se muestran los datos. Cinco pacientes estaban diagnosticados de FQ y 8 habían recibido al menos un TP. La mediana de tiempo desde el TP fue de 7 (0–84) meses (3 pacientes con FQ habían recibido un TP).

Mayoritariamente se detectó *Aspergillus* spp. (5; 50%), siendo *Aspergillus flavus* el más común (4; 40%), seguido de *Scedosporium* spp. (4; 40%). Seis pacientes presentaron dificultad respiratoria (6; 60%), hubo 2 casos de colonización fúngica (2; 20%) y un paciente asintomático. A un paciente se le administró voriconazol nebulizado como profilaxis antifúngica tras el TP, después de que se hubiera aislado *Scedosporium prolificans* multirresistente en el líquido de conservación del injerto.

Tratamiento con voriconazol nebulizado

Por lo general, el tratamiento con voriconazol nebulizado se inició en la planta (5; 50%), aunque algunos se iniciaron en la unidad de cuidados intensivos (3; 30%) o en consultas externas (2; 20%). Las principales razones para iniciar el tratamiento fueron la falta de respuesta a los antifúngicos (4; 40%) y el desarrollo de toxicidad sistémica (4; 40%). Otras razones fueron la prevención de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (2; 20%), profilaxis tras un TP (1; 10%), y refuerzo del efecto de voriconazol oral (1; 10%).

La dosis de voriconazol empleada fue de 40 mg (4 ml de una solución de 10 mg/ml) en los adultos y de 10 mg (1 ml de la solución de 10 mg/ml) en el paciente pediátrico. Se administró empleando nebulizadores de chorro cada 12 o 24 horas, reduciéndose la frecuencia únicamente en los pacientes con FQ y colonización fúngica concomitante ([tabla 2](#)). El voriconazol nebulizado se administró en monoterapia a 2 pacientes (2; 20%), en combinación con terapia sistémica a 7 pacientes (7; 70%) y en combinación con micafungina nebulizada a un paciente (1; 10%). La mediana de duración del tratamiento fue de 139 (26–911) días. Los tratamientos cortos corresponden a pacientes que fallecieron, mientras que los pacientes con colonización recibieron tratamientos más prolongados.

Tolerancia y farmacocinética

Calculamos que se administraron 13.762 nebulizaciones de voriconazol. No se produjeron eventos adversos. Hubo un caso de prurito leve en un paciente con antecedentes de toxicidad cutánea asociada a voriconazol sistémico, que no precisó la suspensión del tratamiento.

Los niveles plasmáticos de voriconazol se midieron a criterio del facultativo. Se realizaron 11 mediciones de voriconazol en plasma en 6 pacientes. Este fue indetectable en 9 muestras de plasma de los 4 pacientes a los que se administró voriconazol únicamente por vía inhalatoria. Así mismo, 2 de los pacientes que recibieron voriconazol sistémico presentaron niveles plasmáticos dentro del rango objetivo.

Resultados clínicos

Tres pacientes fallecieron durante el estudio, uno a causa de la pérdida del injerto, otro debido a AI, y en el tercer caso no se detectó la presencia de hongos en el último lavado broncoalveolar disponible.

Dos pacientes con FQ que desarrollaron colonización pulmonar fúngica no experimentaron exacerbaciones que requirieran tratamiento antifúngico u hospitalización durante el periodo de estudio. Uno de los pacientes a los que se administró tratamiento profiláctico con voriconazol nebulizado presentó una evolución clínica favorable durante el seguimiento. Hubo 3 casos de respuesta microbiológica y un paciente desarrolló resistencia al voriconazol.

Discusión

En el presente estudio retrospectivo, describimos el uso de voriconazol nebulizado para el tratamiento de la AI en un hospital terciario de referencia. La solución de voriconazol para nebulización posee unas características adecuadas para la nebulización, tiene una buena tolerancia y no es absorbido por la circulación sistémica, ni siquiera en los tratamientos prolongados.

Este estudio se realizó en un contexto real, lo que permitió la inclusión de pacientes complejos, que serían la población objetivo de este tratamiento. Aun contando con una muestra limitada de pacientes, la medición de las concentraciones séricas de voriconazol nos permitió evaluar el índice de absorción de voriconazol. Así mismo, la prolongada duración de algunos de los tratamientos ha aportado información fiable sobre la seguridad de dicho antifúngico.

Existe poca evidencia en la literatura sobre el uso de voriconazol nebulizado en humanos. Jolle et al. documentaron el uso de voriconazol nebulizado administrado en combinación con tratamiento oral, en un paciente joven con FQ para el tratamiento de una infección pulmonar grave provocada por *Scedosporium apiospermum*. Los resultados demostraron que el tratamiento es seguro y eficaz¹⁴. Hilberg et al. publicaron una serie de 3 casos de IA causada por *Aspergillus* spp. tratada eficazmente con voriconazol inhalado en monoterapia (40 mg cada 12–24 h)¹⁵. El estudio mostró una tolerabilidad adecuada a voriconazol nebulizado, lo que concuerda con nuestros resultados. En estos informes de casos, se observó una mayor eficacia del tratamiento, en comparación con la documentada en nuestro estudio. Sin embargo, las conclusiones de los autores se deben interpretar con cautela, ya que podría haber un sesgo hacia la publicación únicamente de resultados positivos. Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, dado que se trata de un estudio retrospectivo, la concentración plasmática de voriconazol no se midió de forma homogénea en todos los pacientes, por lo que faltan información. En segundo lugar, las diferencias en los excipientes presentes en las formulaciones de voriconazol de cada marca podrían influir en la toxicidad y absorción del tratamiento, aun no habiéndose detectado diferencias. En tercer lugar, los pacientes de la muestra eran pacientes complejos y algunos de ellos estaban sedados, lo que pudo limitar nuestra capacidad a la hora de detectar eventos adversos. Finalmente, debido al pequeño tamaño de la muestra y a la falta de un grupo de control, no podemos obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia del tratamiento.

En conclusión, nuestro estudio muestra que la solución de voriconazol es apta para nebulización, presenta una buena tolerancia y no es absorbida a la circulación sistémica, ni siquiera en los tratamientos de larga duración. Por tanto, la administración de voriconazol nebulizado podría ser una opción interesante a la hora de tratar infecciones pulmonares y/o colonizaciones complejas que no responden a tratamiento, ante la presencia de toxicidad debido al tratamiento sistémico o si existe riesgo de interacciones farmacológicas. Son necesarios más estudios destinados a evaluar la eficacia del voriconazol nebulizado para el tratamiento de situaciones clínicas concretas.

Aportación a la literatura

La solución de voriconazol presenta una buena tolerancia y no es absorbida por la circulación sistémica, al ser administrada mediante nebulización.

Tabla 2
Características basales de los pacientes y descripción del tratamiento de voriconazol nebulizado

Comorbilidades	Tiempo desde TP	Patógenos	Indicación de tratamiento antifúngico	Lugar de tratamiento	Justificación del inicio de voriconazol	Dosis	Marca de Voriconazol en polvo para solución para infusión	Otros tratamientos	DOT	Resultado
FQ	3 m	- <i>Scedosporium prolificans</i>	Dificultad respiratoria	- Planta hospitalaria - Tratamiento ambulatorio	- Falta de respuesta a voriconazol oral	- 40 mg/24 h - 40 mg/12 h	- Kern®	- Voriconazol (oral)	122	- Respuesta clínica, radiológica, y microbiológica
FQ	NT	- <i>Aspergillus citrinoterreus</i> - <i>Aspergillus terreus</i> (R a anfotericina y voriconazol)	Colonización fúngica	- Planta hospitalaria - Tratamiento ambulatorio	- Toxicidad hepática sintomática a los azoles sistémicos	- 40 mg/12 h - 40 mg/24 h - 40 mg/sem	- Kern® - Normon®	- Isavuconazol (oral)	>420	- Toxicidad hepática resuelta - La colonización fúngica sigue presente - El tratamiento con voriconazol nebulizado se mantiene, con buena tolerancia
FQ	0 d	- <i>Scedosporium prolificans</i> (multi-R, S a voriconazol)	Profilaxis antifúngica tras TP tras aislamiento de <i>S. prolificans</i> en el líquido de conservación del injerto	- Planta hospitalaria - Tratamiento ambulatorio - UCI	- Necesidad de profilaxis antifúngica tópica tras TP activa contra <i>Scedosporium prolificans</i> R a anfotericina	- 40 mg/12 h	- Kern®	- Micafungina (neb)	>170	- TP exitoso - El tratamiento con voriconazol nebulizado se mantiene, con buena tolerancia
Neumonía intersticial inespecífica	4 a	- <i>Aspergillus flavus</i> (R a anfotericina)	Bronquitis	- Planta hospitalaria - Tratamiento ambulatorio	- Falta de respuesta a anidulafungina Toxicidad sintomática por azoles (mareo, miopatía)	- 40 mg/12 h - 40 mg/24 h	- Accord®	- Isavuconazol (oral)	911	- <i>Aspergillus flavus</i> persiste en el lavado broncoalveolar - Tras el tratamiento con voriconazol, <i>Aspergillus flavus</i> mostró resistencia al tratamiento y se sustituyó por anfotericina liposomal nebulizada
Fibrosis pulmonar idiopática	1 m	- <i>Scedosporium apiospermum complex</i>	Colonización	- Tratamiento ambulatorio	- Combinación de tratamiento nebulizado y sistémico para alcanzar la concentración terapéutica de voriconazol en el pulmón	- 40 mg/12 h	- Kern®	- Voriconazol (oral)	>156	- Respuesta microbiológica - Se suspendió el tratamiento oral por toxicidad visual y hepática el tratamiento con voriconazol nebulizado se mantiene, con buena tolerancia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7 m	- <i>Aspergillus fumigatus</i> - <i>Aspergillus flavus</i>	Dificultad respiratoria	- Planta hospitalaria	- Prevenir interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre azoles sistémicos y sirolimus	- 40 mg/12 h	- Kern®	- Ninguno	26	- El paciente falleció a causa de pérdida del injerto
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	NT	- <i>Purpureocillium lilacinus</i> (multi-R, S a voriconazol, posaconazol e isavuconazol)	Dificultad respiratoria	- Planta hospitalaria	- Toxicidad sintomática a azoles sistémicos - Fallo renal - Prevenir interacciones farmacológicas	- 40 mg/12 h	- Teva®	- Ninguno	30	- El paciente falleció, no se observó <i>Purpureocillium lilacinus</i> en el lavado broncoalveolar

FC	NT	Colonización	Tratamiento ambulatorio	clínicamente relevantes entre azoles sistémicos y sirolimus	Posaconazol (oral)	>840	La colonización persistió. El tratamiento con voriconazol se mantiene, con buena tolerancia
FC	NT	- <i>Scedosporium apiospermum</i> complex (multi-R, S a voriconazol, posaconazol, isavuconazol y micafungina)	- Tratamiento ambulatorio	- Toxicidad sintomática por azoles sistémicos (erupción)	- Teva® - Kern® - Normon®		
FC	7 a / 0 d ^a	Complicaciones quirúrgicas tras el segundo TP	- UCI	- Falta de respuesta a tratamientos anteriores	- 40 mg / 48 h - 40 mg / 24 h	28	- El paciente falleció debido a AI
Neumopatía intersticial	9 m	Dificultad respiratoria	- UCI-P	- Falta de respuesta a tratamientos anteriores	- 10 mg / 24 h	81	- Respuesta microbio-lógica - El tratamiento con voriconazol nebulizado se mantiene, con buena tolerancia

a: años; AI: aspergilosis invasiva; d: días; DOT: días de tratamiento; FQ: fibrosis quística; h: horas; IP: intrapleural; IV: intravenosa; m: meses; neb: nebulizada; NT: no trasplante; R: resistente; s: semanas; S: susceptible; TP: trasplante pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCI-P: unidad de cuidados intensivos pediátrica.
^a 7 años desde el primer TP y 0 días desde el segundo TP.

Aunque podría ser una estrategia interesante para el tratamiento de las enfermedades pulmonares fúngicas, es necesario realizar más estudios para evaluar su eficacia.

Financiación

Este estudio no recibió financiación alguna del sector público, privado o de organizaciones sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Este trabajo se presentó como una comunicación en el 65º Congreso de la Asociación Europea de Farmacéuticos Hospitalarios (EAHP) celebrado en Viena en marzo de 2022.

Bibliografía

1. El-Baba F, Gao Y, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: what the generalist needs to know. *Am J Med.* 2020;133(6):668-74.
2. Kabir V, Maertens J, Kuypers D. Fungal infections in solid organ transplantation: an update on diagnosis and treatment. *Transplant Rev (Orlando).* 2019;33(2):77-86.
3. Warris A, Bercusson A, Armstrong-James D. Aspergillus colonization and antifungal immunity in cystic fibrosis patients. *Med Mycol.* 2019;57:S118-26.
4. García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(8):535-41.
5. Wang T, Zhu H, Sun J, Cheng X, Xie J, Dong H, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimized dosage regimens in patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):436-42.
6. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):68-88.
7. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(5):523-30.
8. Tolman JA, Nelson NA, Son YJ, Bosselmann S, Wiederhold NP, Peters JI, et al. Characterization and pharmacokinetic analysis of aerosolized aqueous voriconazole solution. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(1):199-205.
9. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy.* 2010;30(6):562-84.
10. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad; 2014. Disponible en: https://www.sefhes/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf.
11. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):798-9.
12. Sahraoui L, Chiadmi F, Schlatter J, Toledano A, Cisternino S, Fontan JE. Stability of voriconazole injection in 0.9% sodium chloride and 5% dextrose injections. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(15):1423-6.
13. Adams AI, Morimoto LN, Meneghini LZ, Bergold AM. Treatment of invasive fungal infections: stability of voriconazole infusion solutions in PVC bags. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(5):400-4.
14. Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum* - case report and review of the literature. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):400-2.
15. Hilberg O, Andersen CU, Henning O, Lundby T, Mortensen J, Bendstrup E. Remarkably efficient inhaled antifungal monotherapy for invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2012;40(1):271-3.