

Voriconazol

I. Gil-Aldea, M. Ciria, R.M. Ferrer, B. Sádaba, E. García-Quetglas, J.R. Azanza

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

J.R. Azanza

Servicio de Farmacología Clínica.

Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Avda. Pío XII s/n, 31008 Pamplona

(jrazanza@unav.es)

1. Introducción

En los últimos años, la incidencia de infecciones de tipo fúngico ha ido aumentando de forma paulatina, siendo *Aspergillus* y *Candida* los patógenos implicados más frecuentemente. A pesar de ello, la investigación farmacéutica había encaminado la mayoría de sus esfuerzos en el desarrollo de nuevos antibacterianos y antivíricos, y se disponía de muy pocas opciones para el tratamiento de las infecciones fúngicas viscerales: anfotericina B, en cualquiera de sus formas y un azol, fluconazol. Esta situación resultaba claramente insostenible por lo que el desarrollo de nuevos fármacos era primordial.

Recientemente el arsenal terapéutico de los fármacos antimicóticos se ha visto enriquecido con la comercialización de dos nuevos componentes: un azol, voriconazol y caspofungina, que pertenece a una nueva familia, equinocandinas.

El presente artículo se ha dedicado a describir las características más prácticas del primero de ellos.

2. Estructura química

Voriconazol es un triazol de segunda generación que presenta un grupo α -metilo y un grupo 4 fluorpirimidina que se relacionan con mejoría de la afinidad frente a especies de *Aspergillus* y levaduras, como *Saccharomyces* y *Candida* (Figura 1)¹. La fórmula química es $C_{16}H_{14}N_5OF_3$ y el peso molecular 349,3.

3. Mecanismo de acción y espectro antifúngico

Como otros antifúngicos azólicos, voriconazol actúa inhibiendo el citocromo P450 dependiente de la 14-alfa-esterol-desmetilasa necesaria para la síntesis de ergosterol. En los hongos tratados con voriconazol se reduce la proporción de ergosterol y acumulan 14-alfa-esteroles metilados, que son capaces de al-

terar la estructura de la membrana y su función, inhibiendo el crecimiento fúngico.

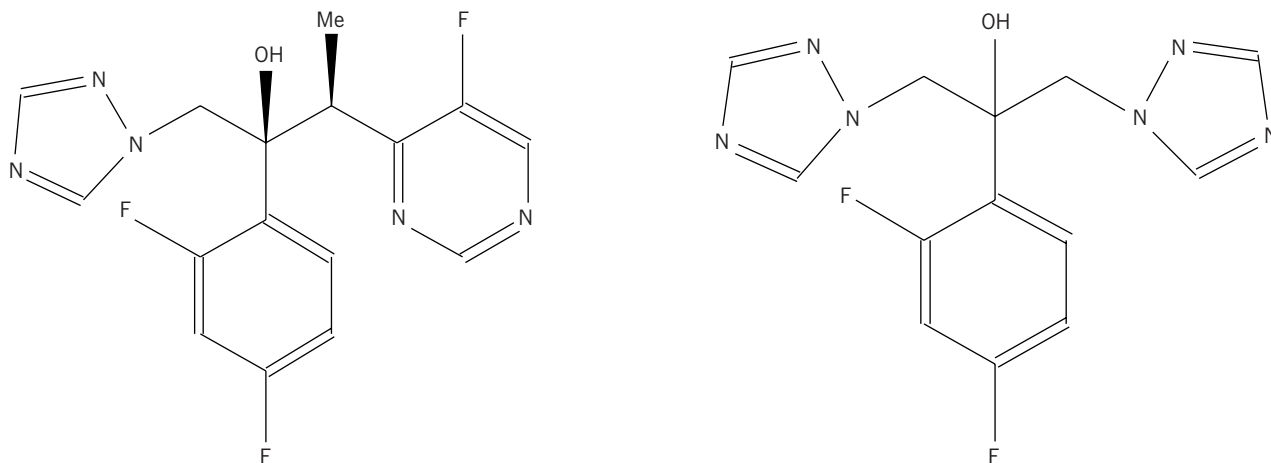
Voriconazol posee un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes de *C. glabrata* y *C. albicans*) y una actividad fungicida frente a todas las especies de *Aspergillus* estudiadas. Además, voriconazol posee actividad fungicida *in vitro* frente a algunos patógenos fúngicos emergentes, incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los fármacos antifúngicos existentes.

Existe una correlación entre los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) y la eficacia frente a micosis experimentales en animales. Por el contrario, en los estudios clínicos, no parece existir correlación entre los valores de la concentración mínima inhibitoria y la evolución clínica. Tampoco parece existir una correlación entre los niveles plasmáticos y la evolución clínica. Este hecho es característico de los antimicóticos azólicos².

En general, voriconazol posee actividad *in vitro* frente a la mayoría de los hongos (CMI < 2 μ g/ml), similar o superior a la de fluconazol, itraconazol y anfotericina B³⁻⁷. *Candida albicans* es el hongo más sensible, con una CMI₉₀ de 0,06 μ g/ml, mientras que *C. glabrata* es menos sensible con una CMI₉₀ de 2,0 μ g/ml⁸.

Voriconazol ha demostrado eficacia clínica (con respuesta parcial o completa) frente a *Aspergillus spp* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*); *Candida spp* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*); *Scedosporium spp* (*S. apiospermum*, *S. prolificans*) y *Fusarium spp*. Además se han descrito respuestas clínicas favorables al administrar voriconazol a pacientes que presentaban infecciones producidas por: *Alternaria spp*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp*, *Coccidioides immitis*, *Candidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*,

Figura 1. Similitud estructural entre voriconazol y fluconazol



Exserohilum rostratum, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp* (*P. marneffeii*), *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Trichosporon beigelii*.

Voriconazol presenta actividad *in vitro* frente a aislados clínicos de *Acremonium spp*, *Alternaria spp*, *Bipolaris spp*, *Cladophialophora spp*, *Histoplasma capsulatum*, siendo inhibidas la mayoría de las cepas por concentraciones de voriconazol entre 0,05 y 2 $\mu\text{g/ml}$. Asimismo, ha demostrado actividad *in vitro* frente a *Curvularia spp* y *Sporothrix spp*.

Se ha comparado la actividad de voriconazol y fluconazol sobre 295 cepas de *Candida* procedentes de 189 pacientes mediante el método M27-A del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Cuarenta y dos de las cepas presentaban sensibilidad reducida frente a fluconazol (CMI > 8 $\mu\text{g/ml}$). De estas, el 83,3% eran sensibles a voriconazol. Estos resultados señalan que voriconazol tiene una actividad antifúngica adecuada frente a levaduras tipo *Candida spp.*, incluyendo las especies con baja susceptibilidad a fluconazol y especies de aislamiento infrecuente⁵.

4. Farmacocinética

4.1. Características farmacocinéticas generales

La farmacocinética de voriconazol no es lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos del área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (ABC τ) superiores a los proporcionales. Se estima, como media, que el incremento de la dosis por vía oral de 200 mg dos veces al día, a 300 mg dos veces al día cursa con una ABC τ 2,5 veces mayor a la esperada. Cuando se administran las dosis de carga recomendadas, por vía intravenosa u oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas similares a las observadas en el equilibrio estacionario en las primeras 24 horas. Cuando no se administra la dosis de carga, se alcanza el equilibrio estacionario en el día 6 de tratamiento (dosis múltiples, cada 12 h) en la mayoría de los sujetos^{1,2}.

4.2. Absorción

Voriconazol se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral. Alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) transcurridas 1-2 horas desde la administración⁹. La biodisponibilidad absoluta por vía oral es del 96%. Cuando se administran dosis múltiples con comidas ricas en grasas, la C_{max} y el ABC τ se reducen en un 34% y 24% respectivamente, por lo que se recomienda administrar voriconazol al menos una hora antes o después de las comidas^{1,2}. La absorción de voriconazol no se ve afectada por los cambios del pH gástrico producidos por el tratamiento con antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina)^{1,2}.

4.3. Distribución

Se calcula que el volumen de distribución de voriconazol en el equilibrio estacionario es de 4,6 l/kg, lo que indica una extensa distribución a los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%. Se observaron concentraciones detectables de voriconazol en muestras de líquido cefalorraquídeo de 8 pacientes incluidos en un programa de uso compasivo.

Estudios *in vitro* han demostrado que voriconazol se metaboliza a través de las isoenzimas de citocromo P450 hepático, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4¹⁰.

La variabilidad interindividual de la farmacocinética de voriconazol es elevada, debido a que la isoenzima CYP2C19 participa significativamente en el metabolismo de voriconazol y esta enzima muestra polimorfismo genético.

El metabolito principal de voriconazol es el N-óxido, que representa un 72% de los metabolitos circulantes en plasma. Este metabolito presenta una actividad antifúngica mínima que no contribuye a la eficacia global de voriconazol².

4.4. Eliminación

Voriconazol se elimina predominantemente mediante metabolismo hepático. El 80% de la dosis se excreta por la orina, menos del 2% en forma inalterada y el resto como metabolitos. El 20% restante se elimina por heces¹¹.

La semivida de eliminación de voriconazol es de aproximadamente 6 horas con 200 mg (por vía oral).

4.5. Relación farmacocinética-farmacodinámica

En 10 estudios terapéuticos, la mediana de la concentración plasmática máxima en cada sujeto fue de 2.425 ng/ml (rango intercuartil 1193 a 4380 ng/ml). En los estudios terapéuticos no se encontró una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y la eficacia.

4.6. Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática crónica confirmó que aunque estos pacientes deben recibir dosis de carga normales (400 mg vía oral cada 12 horas el primer día), la dosis de mantenimiento ha de ser reducida a la mitad (100 mg dos veces al día)⁹.

En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (valores de creatinina sérica >2,5 mg/dl), se produce acumulación del excipiente intravenoso sulfobutiléter betaciclodextrina de sodio (SBECD). En estos pacientes deberá administrarse voriconazol por vía oral, a menos que una valoración de la relación riesgo-beneficio justifique el uso de la vía intravenosa. Las cifras de creatinina sérica deberán monitorizarse y, si se incrementaran, habrá que considerar la sustitución del tratamiento por vía oral.

Voriconazol es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol como para justificar un ajuste de dosis. El excipiente de la forma intravenosa, SBECD, es hemodializado con un aclaramiento de 55 ml/min².

En un estudio de dosis múltiples administradas por vía oral, la C_{max} y el $ABC\tau$, en mujeres sanas jóvenes, fueron un 83% y un 113% más altos, respectivamente, que en los varones sanos (18-45 años)². En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas de la C_{max} y del $ABC\tau$ entre los varones ancianos sanos y las mujeres ancianas sanas (≥ 65 años). El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observados en pacientes varones y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste de dosis de acuerdo al sexo, ni en los pacientes ancianos.

En niños se observa un aclaramiento superior al que presentan los adultos, por lo que es necesario incrementar la dosis de mantenimiento a 4 mg/kg¹¹.

5. Eficacia clínica

La eficacia clínica de voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, infecciones por *Candida* y causadas por *Scedosporium* y *Fusarium* ha sido estudiada en ensayos clínicos en fase II/III^{12,13}. Los pacientes evaluados presentaban inmunodeficiencia debido a trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, tumores hematológicos malignos, SIDA, enfermedad granulomatosa crónica y otros estados de inmunodepresión. Estos estudios ponen de manifiesto un prometedor papel de voriconazol en el tratamiento de estas infecciones.

Se ha realizado un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico, comparando voriconazol y fluconazol en el tratamiento de la candidiasis esofágica en 391 pacientes inmunodeprimidos¹⁴. Al finalizar el tratamiento se observó respuesta en el

98% de los pacientes tratados con voriconazol y en el 95,1% de los pacientes tratados con fluconazol, concluyéndose que voriconazol presentaba la misma eficacia que fluconazol.

En otro estudio abierto, multicéntrico, se incluyeron 116 pacientes que presentaban aspergilosis invasiva. Se obtuvieron respuestas adecuadas en el 60% de las formas pulmonares o traqueobronquiales (n=84), en el 16% de las formas invasivas cerebrales (n=19), 58% entre los pacientes con enfermedades hematológicas y 26% entre los receptores de trasplante de médula ósea alogénico. En este estudio se concluyó que voriconazol es eficaz en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, sobre todo cuando se utiliza como primer tratamiento y en las formas pulmonares¹⁵.

En otro estudio abierto, randomizado se comparó voriconazol con anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva¹⁶. Se evaluaron 392 pacientes; 144 tratados con voriconazol y 133 con anfotericina B. En la semana 12, se obtuvieron resultados satisfactorios en un 52,8% en los pacientes tratados con voriconazol, frente a 31,6% en los pacientes tratados con anfotericina B (intervalo de confianza (IC) del 95% de la diferencia: 32,9% a 10,4%). La supervivencia de los pacientes tratados con voriconazol fue de un 70,8% frente a 57,9% de los tratados con anfotericina B (Riesgo relativo 0,59; IC 95% de 0,4 a 0,88). Al final del tratamiento voriconazol resultó más eficaz que anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva^{7,16}.

6. Efectos adversos

El perfil de seguridad de voriconazol se ha evaluado en más de 2000 sujetos (1493 pacientes en ensayos clínicos)². En su mayoría, los pacientes evaluados presentaban un grave deterioro de salud: neoplasias hematológicas, SIDA con candidiasis esofágica e infecciones fúngicas refractarias y pacientes neutropénicos con candidemia o aspergilosis. La duración del tratamiento con voriconazol fue superior a 12 semanas en 561 pacientes y superior a 6 meses en 136 pacientes.

Los acontecimientos adversos, que se han relacionado con el tratamiento de forma más frecuente son: alteraciones de la visión, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. Otros efectos descritos con una frecuencia entre el 0,1 y el 0,01% incluyen: pancitopenia, trombocitopenia, anemia (macrocítica, microcítica, normocítica, megaloblástica y aplásica), leucopenia, púrpura, síndrome de distrés respiratorio, sinusitis, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, hematuria, hipotensión, tromboflebitis, flebitis, mareos, alucinaciones, agitación, depresión, parestesias, ansiedad, temblores y desorientación. La intensidad de los acontecimientos adversos fue generalmente leve o moderada. No se observaron diferencias clínicamente significativas al analizar los datos de seguridad por edad, raza o sexo².

Precauciones en relación con los efectos adversos del fármaco

Alteraciones visuales

La alteración de la visión más frecuente se presenta como visión borrosa, alteración en la visión de los colores, fotofobia y percepción visual alterada. Estos efectos ocurren en el 23-35% de los pacientes¹⁰, generalmente en los primeros 30 minutos tras la administración de la dosis. Estos cambios visuales son

reversibles al suspender el tratamiento¹⁴. Generalmente las alteraciones visuales suponen un trastorno leve, que raramente obliga al abandono del tratamiento y no se ha asociado con secuelas a largo plazo. Este trastorno puede asociarse a concentraciones plasmáticas y/o dosis elevadas².

Alteraciones de las pruebas de función hepática

Se observaron elevaciones de alanina amino transferasa (ALAT), aspartato amino transferasa (ASAT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Aunque voriconazol no se ha asociado con hepatotoxicidad grave en pacientes sin otra patología de base, las pruebas de función hepática deben ser monitorizadas cuidadosamente y debe valorarse la supresión de este fármaco si se producen síntomas clínicos y signos compatibles con enfermedad hepática que puedan ser atribuidos al fármaco¹⁴.

Reacciones dermatológicas

Se han descrito dos tipos de reacciones adversas dermatológicas asociadas a la administración de voriconazol: rash y fotosensibilidad. El rash aparece como eritema facial y generalizado y/o dermatitis; se han producido casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson no fatal. La fotosensibilidad ocurre con una incidencia mucho menor que el rash (entre el 1-2%) y se ha observado sobre todo en pacientes que han recibido tratamiento durante 12 semanas consecutivas con voriconazol¹⁰.

7. Interacciones

Voriconazol es un sustrato de las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por lo que, al igual que los restantes

azoles, puede estar implicado en interacciones con otros fármacos.

Considerando las interacciones evaluadas y el perfil metabólico de voriconazol, en la práctica y a efectos de interacciones deben considerarse las siguientes características (Tabla 1):

- Carbamazepina, los barbitúricos de larga duración, rifampicina, fenitoína y rifabutina pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol.
- La administración concomitante de voriconazol con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina está contraindicada, porque el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a un alargamiento del intervalo QT y en raras ocasiones al desarrollo de Torsade de Pointes.
- Voriconazol puede inhibir el metabolismo de sulfonilureas, estatinas, benzodiazepinas, alcaloides de la vinca, alcaloides ergóticos, inhibidores no nucleósicos de la transcriptasa inversa (delavirdina y efavirenz) e inhibidores de la proteasa. Debe actuarse con precaución cuando voriconazol se asocie a cualquiera de los fármacos citados, vigilando posibles efectos adversos relacionados con concentraciones elevadas.

8. Indicaciones

Voriconazol ha sido aprobado en las siguientes indicaciones.

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de infecciones graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistente a fluconazol.

Tabla 1. Guía resumen del manejo clínico de las interacciones medicamentosas

Contraindicaciones	Dosis ajustada de voriconazol	Dosis ajustada y/o monitorización de fármacos	No requieren ajuste de dosis de voriconazol ni de otros fármacos
Rifampicina	Fenitoína ^{1,3}	Ciclosporina ^{2,3}	Indinavir
Sirolimus	Rifabutina	Tacrolimus ^{2,3}	Micofenolato de mofetil
Barbitúricos (acción larga)		Omeprazol ²	Cimetidina
Carbamazepina		Warfarina ⁴	Ranitidina
Astemizol		Fenitoína ³	Antibióticos macrólidos
Cisaprida		Sulfonilureas ⁵	Prednisona
Pimozida		Rifabutina ^{6,7}	Digoxina
Quinidina		Estatinas ⁷	
Alcaloides ergóticos		Benzodiazepinas ⁷	
		Alcaloides de la vinca ⁷	
		Efavirenz ⁷	
		Nevirapina	
		Inhibidores de proteasa diferentes de indinavir ⁷	

1. Incrementar la dosis intravenosa de mantenimiento con voriconazol a 5 mg/kg y la dosis oral de mantenimiento de 200 a 400 mg cada 12 horas. Las dosis de carga no se modifican.
2. Reducir la dosis (la mitad de dosis de ciclosporina y omeprazol, un tercio de dosis para tacrolimus).
3. Monitorizar concentraciones en sangre
4. Monitorizar tiempo de protrombina
5. Monitorizar glucosa en sangre
6. Monitorizar hemograma completo
7. Monitorizar por posible toxicidad del fármaco y considerar reducción de dosis

Tabla 2. Posología en adultos

	Vía intravenosa	Vía oral	
Dosis de carga(primeras 24 horas)	6 mg/kg/12h	Pacientes con peso igual o superior a 40 kg 400 mg/12h	Pacientes con peso inferior a 40 kg 200 mg/12h
Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)	4 mg/kg 2 veces al día	200 mg 2 veces al día	100 mg 2 veces al día

– Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*

Está especialmente indicado en pacientes inmunodeprimidos con infecciones invasivas que suponen una amenaza para la vida².

9. Posología y forma de administración

Los comprimidos recubiertos de voriconazol deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

Precisa ser reconstituído y diluído antes de la administración en perfusión intravenosa. No debe administrarse en forma de bolus. Se recomienda administrar a una velocidad de perfusión máxima de 3 mg/kg/h durante 1 a 2 horas.

Utilización en adultos

El tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenoso u oral para alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas cercanas al equilibrio estacionario (Tabla 2). Dada su alta biodisponibilidad oral (96%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio de la administración intravenosa a vía oral.

Utilización en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con edad inferior a 2 años. Por tanto, no se recomienda el uso de voriconazol en niños menores de 2 años.

En los estudios en pediatría en niños de 2 a 12 años se ha utilizado el mismo régimen posológico vía intravenosa y oral: dosis de carga 6 mg/kg/12h; dosis de mantenimiento 4 mg/kg 2 veces al día.

Si un niño es capaz de tragar comprimidos, la dosis a administrar debe ser la más cercana posible en mg/kg usando comprimidos enteros de 50 mg.

Ajuste de dosis

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con 4 mg/kg 2 veces al día, se reducirá la dosis por vía intravenosa a 3 mg/kg dos veces al día.

Se puede administrar rifabutina o fenitoína con voriconazol si la dosis de mantenimiento del antifúngico se aumenta a 5mg/kg por vía intravenosa 2 veces al día.

La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica del paciente. No deben superarse 6 meses de tratamiento por vía endovenosa.

10. Presentación y nombre comercial

Se presenta con el nombre comercial de VFEND. VFEND polvo para solución para perfusión es un polvo blanco liofilizado que contiene 200 mg de voriconazol, presentado en viales de vidrio transparente de 30 ml de capacidad a un precio de 191,21•.

VFEND 50 mg y 200 mg comprimidos con cubierta pelicular. La presentación de 50 mg con 28 comprimidos recubiertos tiene un precio de 291,05• y la de 56 comprimidos de 509,45•. La de 200 mg, con 14 comprimidos recubiertos cuesta 596,81• y la de 28 comprimidos 1150,09•.

11. Conclusión

Voriconazol supone una nueva e interesante alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones fúngicas graves, con una característica diferencial sobre el resto de antifúngicos sistémicos previos consistente en la posibilidad de ser administrado por vía oral con una excelente biodisponibilidad. Esta cualidad resulta especialmente relevante en las micosis sistémicas que generalmente son tratadas durante un periodo de tiempo prolongado y ofrece la posibilidad de realizar tratamiento ambulatorio.

En la actualidad, se dispone únicamente de dos fármacos para el tratamiento de la aspergilosis invasiva: anfotericina B, bien en su forma convencional o en forma lipídica; y caspofungina. Voriconazol supone una tercera alternativa terapéutica en estos casos, bien sea como primera elección o como alternativa ante el fracaso o la contraindicación de las otras dos opciones, e incluso podría considerarse la posibilidad del uso asociado.

Su perfil de efectos adversos a nivel hepático no difiere de los ya conocidos del resto de los azoles, mientras que su efecto adverso más típico, las alteraciones visuales, no tienen por qué ser de mayor relevancia ni obligar a la suspensión del tratamiento. Asimismo, las consideraciones referentes a las interacciones no son distintas a las utilizadas con otros azoles como ketoconazol o itraconazol.

Bibliografía

1. FDA, Antiviral Drugs Advisory Committee, Briefing Document for Voriconazole. Pfizer, 2001.
2. VFEND. Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, 2002.
3. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those

of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1723-7.

4. Kenworthy KE, Bloomer JC, Clarke SE, Houston JB. CYP3A4 drug interactions: correlation of ten in vitro probe substrates. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:716-28.
5. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole, blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2492-6.
6. Hitchcock C, Dickinson K, Brown SB, Evans EG, Adams DJ. Interaction of azole antifungal antibiotics with cytochrome P-450-dependent 14 α -sterol demethylase purified from *Candida albicans*. *J Biochem* 1990;266:475-80.
7. Hitchcock CA, Pye GW, Oliver GP, Troke PF. UK-109,496: A novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: antifungal activity and selectivity in vitro [abstract]. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco (CA) 1995, September 17-20.
8. Barry AL, Brown SD. In vitro studies of two triazole antifungal agents (voriconazole and fluconazole) against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1948-9.
9. Patterson BE, Coates PE UK-109,296, a novel. Wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: pharmacokinetics in man [abstract F-78]. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco (CA) 1995, September 17-20.
10. Tan KKC, Wood N, Weil A. Multiple-dose of pharmacokinetics voriconazole in chronic hepatic impairment [Abstract A-16]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago (IL) 2001, December 16-19.
11. Baildon R, Patterson T, Boucher HW. NDA 21-266, Vfend (voriconazole) Tablets, and NDA 21-267 Vfend i.v. (voriconazole) for infusion, Pfizer Global Research and Development. Proposed for the treatment of invasive aspergillosis, serious *candida* infections, infections caused by *Scedosporium spp.* and *Fusarium spp.*, rare and refractory infections and empirical treatment of febrile neutropenia. US FDA. Acces date, 3-12-2002.
12. Denning DW, Ribaud P, Milpied N. Efficacy and Safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1997;34:563-71.
13. Girmenia A, Luzzi G, Monaco M, Martino P. Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* Infection: case report. *J Clin Microbiol* 1998;26:1436-8.
14. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Duont and the Esophageal Candidiasis Study Group. 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;33:1447-54.
15. Schlamm HT, Corey L, Brown W, Perfect J. Voriconazole for salvage treatment of invasive aspergillosis [abstract]. 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans (LA) 2000, September 7-10.
16. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF. Open, randomised comparison of voriconazole and amphotericin B followed by other licensed antifungal therapy (OLAT) for primary therapy of invasive aspergillosis [Abstract J-680]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago (IL) 2001, December 16-19.

Fe de erratas

En la página 9 del número de marzo de 2003 de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra había un error en el título de la Editorial. El título correcto es "Cáncer colorrectal: una epidemia silenciosa", tal y como aparecía en la portada/sumario.