Rev Esp Quimioterap, Marzo 2004; Vol.17 (Nº 1): 71-78
© 2004 Prous Science, S.A.- Sociedad Española de Quimioterapia

Ponencia

Relación entre estructura y función en los azoles

B. Sádaba, E. García-Quetglas y J.R. Azanza

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas hemos asistido a un incremento en la incidencia de infecciones fúngicas debido fundamentalmente al aumento de personas con factores de riesgo para padecerlas: epidemia de sida, mayor número de trasplantes de órganos, tratamientos quimioterápicos agresivos y cambios en la práctica de la medicina (cirugías complejas, catéteres venosos, antibióticos de amplio espectro, hemodiálisis, nutrición parenteral, etc.).

Con un 80% de los casos, *Candida* sigue siendo el microorganismo predominante en estas infecciones, y entre las diferentes especies más de la mitad de los aislamientos son de *Candida albicans*, aunque cada vez son más frecuentes otras especies, en especial *Candida glabrata*.

Menos frecuentes son las infecciones por *Aspergillus*, entre el 4% y 5% de las infecciones fúngicas nosocomiales, pero son siempre infecciones graves con un mal pronóstico. La especie predominante es *Aspergillus fumigatus*.

Tanto las infecciones por *Aspergillus* como la candidemia están asociadas a una elevada mortalidad, de un 85% y 40%, respectivamente, a pesar de utilizar tratamiento antifúngico agresivo (1).

Otros hongos están apareciendo como causa de infecciones graves, entre ellos *Fusarium, Scedosporium, Pseudallescheria* o *Paecilomyces*, que suelen ser resistentes a los fármacos antifúngicos.

El tratamiento antifúngico en las dos últimas décadas se ha basado en la utilización de la amfotericina B, a pesar de que su administración produce efectos adversos importantes, incluidos nefrotoxicidad o el síndrome tóxico asociado a la infusión. Aun así ha sido el pilar del tratamiento de las infecciones graves dado su espectro de acción y su eficacia. En la década de 1990 aparecieron el fluconazol y el itraconazol, con un mejor perfil de tolerabilidad, pero debido a su amplia utilización se ha favorecido la aparición de microorganismos resistentes. Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevos antifúngicos con un buen perfil farmacológico, es decir, con un espectro que supere las resistencias creadas y que incluya los hongos emergentes, y con una adecuada tolerabilidad.

En la última década se ha intentado desarrollar formulaciones de amfotericina con un mejor perfil de tolerabilidad, como los preparados liposomales y lipídicos. Además, se han investigado otras líneas, buscando nuevas dianas terapéuticas en los hongos y mejorando estructuralmente los azoles para incrementar su actividad sobre las diferentes especies.

DESARROLLO DE LOS AZOLES: MODIFICACIONES EN SU ESTRUCTURA QUÍMICA

Los azoles son antifúngicos que actúan inhibiendo la actividad del citocromo $P450_{14DM}$ del hongo, también denominada lanosterol 14-α-desmetilasa o CYP51. Esta enzima cataliza la eliminación del grupo 14-metilo (C-32) de lanosterol

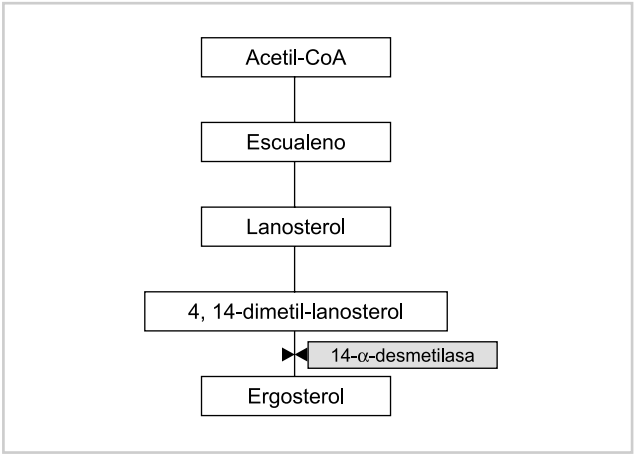

Figura 1. Síntesis de ergosterol en los hongos.

mediante tres reacciones sucesivas de monooxigenación (Fig. 1). Este sistema enzimático está presente en un gran número de tipos de seres vivos y su función es la síntesis de ergosterol (hongos) o colesterol (mamíferos).

Los azoles se unen al grupo heme del citocromo y bloquean la desmetilación de lanosterol a ergosterol, compuesto esencial de la membrana celular de los hongos que regula la fluidez y permeabilidad de esta pared, así como la actividad de las enzimas unidas a ella. Además, en las levaduras, el ergosterol es el mayor componente de las vesículas que participan en las reacciones de fosforilación oxidativa necesarias para la producción de energía. Por tanto, el ergosterol es un componente esencial para la viabilidad de los hongos y las levaduras. Como consecuencia de la inhibición de esta síntesis se altera la membrana del hongo y se acumulan algunos compuestos no desmetilados, que inhiben el crecimiento de los hongos. En la actualidad existe una especial preocupación por el desarrollo de resistencias a los azoles basadas en modificaciones genéticas de los hongos que se traducen tanto en cambios estructurales de la enzima lanosterol 14-α-desmetilasa como en un incremento del flujo hacia el exterior del fármaco que ha conseguido penetrar en el hongo (2).

Los datos sobre los primeros azoles, clotrimazol y miconazol, se publicaron en 1969. Ambos contienen un anillo imidazólico, en el cual recae la actividad del fármaco, pero diferían en la distancia entre el imidazol y el átomo de carbono asimétrico (Fig. 2).

La parte activa del clotrimazol se ha utilizado en pocos derivados y siempre para administración tópica. En cambio, la estructura del miconazol ha servido para crear muchos derivados de administración tópica y es la base del ketoconazol, primer azol con suficiente biodisponibilidad oral para emplearse en el tratamiento de infecciones micóticas profundas. En el ketoconazol se produce un cambio estructural importante respecto al miconazol, que consiste en la introducción de un anillo dioxolano en el carbono asimétrico del grupo activo (Fig. 2).

En los años 1980 se introdujeron dos nuevos cambios en la estructura química de estos fármacos que se han mantenido en los derivados más modernos. El primero fue la sustitución del imidazol por un triazol y el segundo el uso de un átomo de flúor en lugar del de cloro en el anillo benceno unido al átomo de carbono asimétrico (Fig. 3). Ambas modificaciones se han relacionado con una mayor especificidad por la enzima del hongo y menor por la humana.

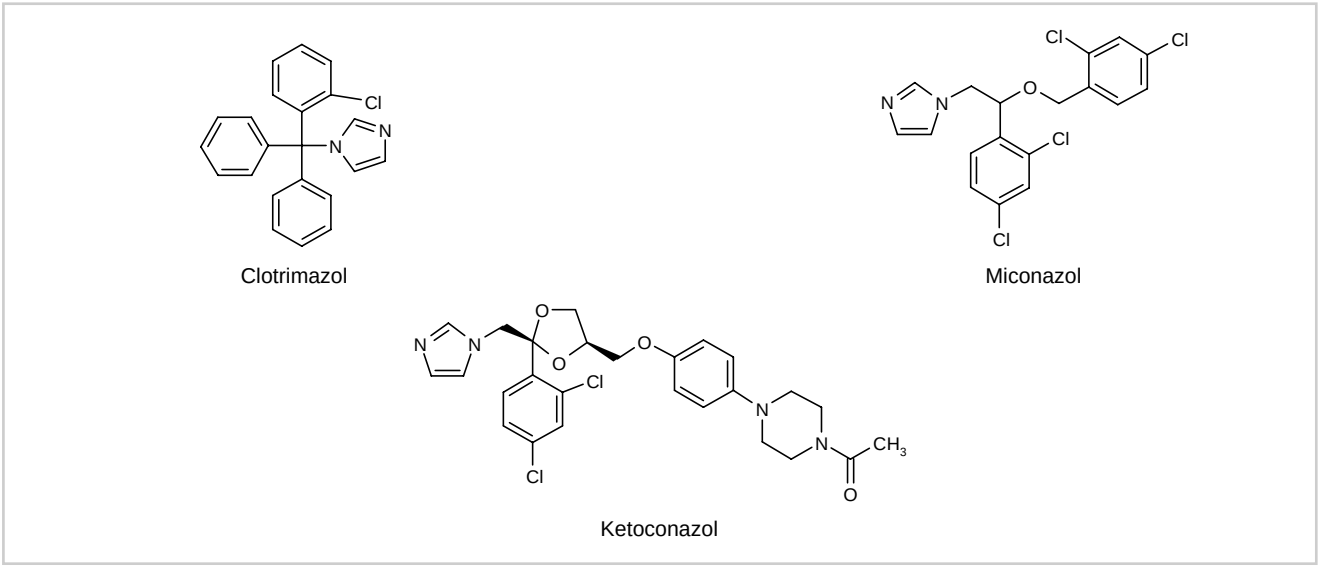

Figura 2. Estructura química de los imidazoles.

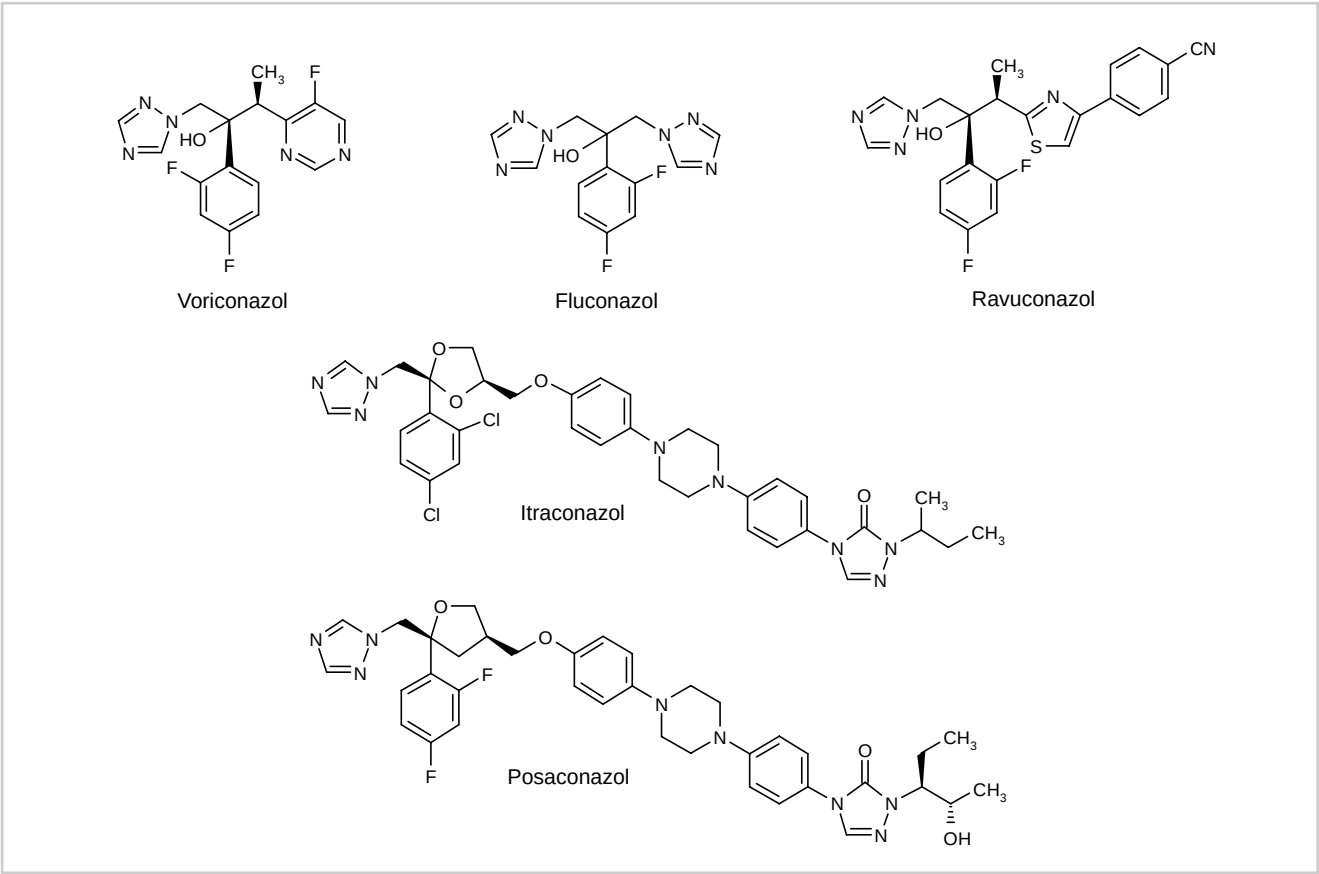

Figura 3. Estructura química de los triazoles.

La primera descripción del itraconazol se publicó en 1984; presenta el anillo triazol, pero conserva el átomo de cloro. Al año siguiente se describió por primera vez el fluconazol y en este caso se adoptaron ambas modificaciones: el anillo triazol y el flúor en el benceno. Además presentaba un grupo hidroxilo adicional unido al átomo de carbono asimétrico, es decir, en la parte activa de la molécula. De esta forma, el fluconazol supuso un cambio estructural considerable y la estructura triazol-2,4-diflúor-hidroxilo se ha tomado como base para el desarrollo de nuevos antifúngicos (3).

El átomo N4 se une de forma covalente con el grupo heme, y si este átomo es sustituido por un carbono el fármaco carece de actividad. También la quiralidad de los átomos C2 y C3 es importante en la actividad antifúngica. Además, la asociación de un grupo metilo en posición C3 o el átomo de oxígeno en posición C2 favorece la actividad antifúngica. Estas dos últimas modificaciones hacen, además, que los fármacos sean más potentes, mejor tolerados y metabólicamente más estables.

La asociación del grupo metilo en la estructura del fluconazol para sintetizar voriconazol supuso un incremento de la afinidad de este fármaco por la enzima $CYP450_{14DM}$, de un orden de magnitud: la concentración inhibitoria (CI_{50}) de fluconazol sobre la enzima de *A. fumigatus* era de 4,8 µM, mientras que la del nuevo compuesto era de 0,48 µM.

También aumentó la potencia al sustituir un grupo triazol de fluconazol por una pirimidina, a la cual se había añadido un átomo de flúor en la posición 5. Todos estos cambios han dado como resultado que la CI_{50} de voriconazol frente a *A. fumigatus* se reduzca hasta 0,053 µM, un valor que le sitúa como un antifúngico con mayor actividad que el fluconazol (4). La concentración mínima inhibitoria (CMI) de *A. fumigatus* pasó de ser 400 mg/l con fluconazol a 12,5 mg/l con el derivado obtenido tras añadir el metilo y, finalmente, a 0,09 mg/l con el último compuesto.

El itraconazol y el posaconazol presentan una estructura diferente, ya que la cadena lateral está compuesta por una primera porción, que es un tetrahidrofurano, seguida de una triazolona. En el posaconazol, la triazolona tiene una cadena hidroxilada lateral que aumentan su potencia y espectro de actividad.

Estas desigualdades en las estructuras de los distintos azoles se traducen en diferencias en la afinidad por el citocromo $P450_{14DM}$.

INTERACCIÓN DE LOS AZOLES Y EL CITOCROMO $P450_{14DM}$

Los azoles se unen al citocromo $P450_{14DM}$ en dos lugares, el átomo de hierro del heme y un sitio de unión al sustrato, mediante los átomos de nitrógeno y los grupos hidrófobos, respectivamente (5) (Fig. 4). El sitio heme activo del citocromo $P450_{14DM}$ es accesible a través de un largo canal. En la superficie de la enzima, adyacente a la entrada de este canal, existe un grupo de aminoácidos de carácter hidrófobo que reconocen al lanosterol o a los azoles, y tras este reconocimiento entran por el canal hasta los sitios activos. En el caso de los azoles, el halógeno del grupo fenilo se sitúa en la hendidura hidrófoba, que es estrecha, por lo que cualquier radical en las posiciones 2 y 6 de este anillo benceno reduce la afinidad, y por tanto la actividad, del antifúngico. En cambio, el espacio adyacente a la posición 4 es suficientemente amplio como para acomodar incluso otro grupo fenilo.

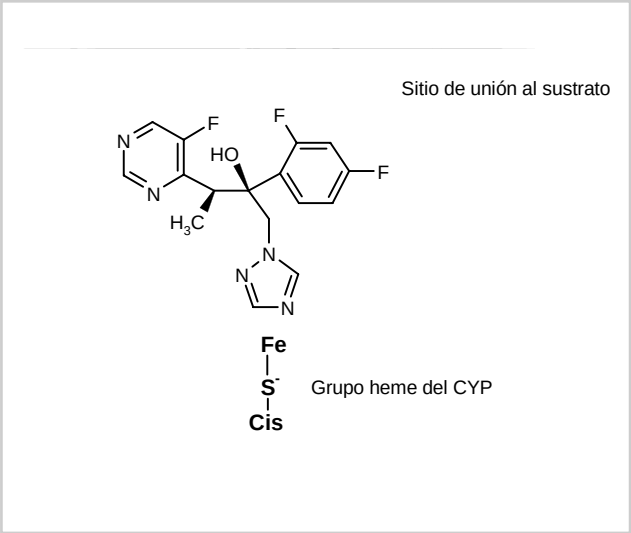

Figura 4. Interacción de los azoles con la isoenzima $CYP450_{14DM}$.

Las cadenas laterales no son determinantes para la actividad antifúngica, aunque desempeñan un papel importante para condicionar las propiedades fisicoquímicas de la molécula, evitar la aparición de determinados efectos secundarios o mejorar las características farmacocinéticas. En el caso del ketoconazol, el itraconazol y el posaconazol son demasiado largas para acomodarse en el sitio activo del citocromo $P450_{14DM}$.

El átomo N4 del anillo triazol o el átomo N3 del imidazol se une al grupo heme, y el grupo fenilo unido al carbono C2 se sitúa en la cavidad hidrófoba del citocromo $P450_{14DM}$. Se ha observado que el átomo N4 se une de forma covalente con el grupo heme, lo cual parece que también es fundamental en la actividad antifúngica. Además, la asociación de un grupo metilo en posición C3 o el átomo de oxígeno en posición C2 favorece la actividad antifúngica (6).

En el voriconazol y el fluconazol se ha observado que el átomo N4 se une con el grupo heme, mientras que dos residuos aromáticos del citocromo $P450_{14DM}$ interaccionan de forma hidrófoba con cada uno de los fármacos. Esta interacción es más fuerte con el voriconazol debido al grupo metilo extra en posición C3. De esta forma, el ajuste del voriconazol en el espacio disponible en el sitio activo de unión al sustrato del citocromo $P450_{14DM}$ es más completo, justificando una mayor potencia inhibidora de este fármaco (7).

También es razonable esperar que la afinidad y selectividad de los azoles por el citocromo $P450_{14DM}$ dependa de cómo la geometría de los grupos hidrófobos y los átomos de nitrógeno condicionen el enlace al sitio de unión al sustrato y al grupo heme. En algunos azoles los grupos hidrófobos están ligados al anillo azólico mediante uno o dos átomos de carbono asimétricos, lo que da lugar a diferentes enantiómeros (5).

DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS ENTRE LOS DIFERENTES AZOLES

La estructura química de los azoles condiciona también su farmacocinética, y aunque éste es un aspecto poco estudiado es lógico esperarlo así, puesto que estos fármacos sufren, en mayor o menor medida, una metabolización hepática mediante enzimas del citocromo P450.

Considerando las características farmacocinéticas más elementales, el voriconazol comparte con los otros dos triazoles disponibles en la actualidad algunos rasgos esenciales y presenta algunas características que lo distinguen. Comparte con el fluconazol una excelente absorción tras la administración por vía oral y la posibilidad de su aplicación por vía intravenosa, así como una distribución tisular amplia, con concentraciones adecuadas en el sistema nervioso central. Con el itraconazol comparte la vía de eliminación, el metabolismo hepático, y en alguna medida el riesgo asociado de interacciones medicamentosas. En la Tabla 1 se describen los parámetros farmacocinéticos de los tres azoles comentados.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de los azoles tras su administración por vía oral.

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol
Dosis (g)	0,1	0,2	0,2
Vía	Oral	Oral	Oral
f (%)	90	55*	80
$C_{máx}$ (mg/l)	2	0,2-1,1	0,9-2,5
$t_{máx}$ (h)	0,5-1,5	3-4	1-2
V (l/kg)	0,7-1	10	2-4,6
FP (%)	10	99	58
Cl (ml/min/kg)	0,3	3-5	–
$t_{1/2}$ (h)	30-40	20-40	6-9
U (%)	80	<1	<1

f: biodisponibilidad; $C_{máx.}$ concentración máxima; $t_{máx}$: tiempo en alcanzar la concentración máxima; V: volumen de distribución; FP: fracción unida a las proteínas plasmáticas; Cl: aclaramiento plasmático; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; U: fracción de fármaco eliminado por orina sin alterar.
*Variable.

Absorción

Todos los azoles se absorben bien tras la administración por vía oral, que se concreta en una biodisponibilidad próxima a la máxima (>90%), a excepción del itraconazol, cuya biodisponibilidad oscila alrededor del 50%. Este proceso se efectúa a una velocidad rápida, alcanzándose la concentración máxima de voriconazol y fluconazol antes de dos horas, mientras que con itraconazol se tarda hasta cuatro horas.

Al evaluar el impacto de la ingestión de alimentos sobre la farmacocinética de estos fármacos, se ha verificado una reducción de la concentración máxima ($C_{máx}$) y del área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas en el tiempo del voriconazol desde 2038 ng/ml y 9998 ng × h/ml en situación de ayunas a 1332 ng/ml y 7520 ng × h/ml, respectivamente, cuando se ingiere con alimentos. Este hecho justifica que se recomiende separar al menos una hora la ingestión del voriconazol de la de alimentos para conseguir las mejores concentraciones plasmáticas (8). En cambio, la comida incrementa la absorción del itraconazol, mientras que un aumento del pH gástrico reduce este proceso (9, 10).

La biodisponibilidad del voriconazol expresada como AUC aumenta con la administración de dosis múltiples como consecuencia de la reducción del metabolismo del fármaco, producida por la autoinhibición que él mismo realiza sobre algunas de las isoenzimas que participan en su metabolismo y, además, porque la distribución del fármaco es muy amplia. Entre las isoenzimas que metabolizan el voriconazol hay que destacar la CYP3A4, presente en la pared intestinal, por lo que las diferencias en la biodisponibilidad dependerán de la existencia de distintos niveles de metabolismo presistémico en la dosis única, con la cual todavía no ha existido inhibición de esta enzima, respecto a la dosis múltiple, en la cual la inhibición ya está establecida. Esta hipótesis podría explicar por qué la dosis de mantenimiento de voriconazol por vía intravenosa (4 mg/kg) es ligeramente superior a la recomendada cuando el fármaco se administra por vía oral (200 mg).

Debido a la elevada biodisponibilidad del voriconazol y el fluconazol por vía oral es posible utilizar estos fármacos mediante esta vía en la terapia secuencial de las micosis sistémicas. Durante la fase de investigación clínica del voriconazol se ha estudiado específicamente su eficacia en la terapia secuencial en la fiebre y la neutropenia (11), la aspergilosis (12-16), la infección por *Scedosporium* spp. (17, 18), la infección por *Pseudallescheria boydii* (19) y las infecciones viscerales de etiología diversa (20), incluidas las diagnosticadas en niños (21).

Distribución

Los fármacos triazoles se distribuyen ampliamente por el organismo, con volúmenes de distribución de voriconazol entre 2 y 4,6 l/kg, itraconazol alrededor de 10,7 l/kg y fluconazol entre 0,7 y 1 l/kg. Estas cifras superan con creces el contenido de agua corporal, lo que señala una retención tisular mayor por parte del fármaco cuanto más alto sea el valor de este volumen. Con la excepción del itraconazol, la unión a las proteínas plasmáticas es baja.

Por el momento existe poca información publicada sobre las concentraciones tisulares del voriconazol, pero se ha comprobado su presencia en el sistema nervioso central en estudios con fármaco marcado radiactivamente. Incluso en los pacientes en que se ha obtenido la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo, ésta alcanza valores terapéuticos, aunque existe variabilidad interindividual. No obstante, se ha comunicado la eficacia del fármaco en el tratamiento de los pacientes que presentaban una micosis localizada en el sistema nervioso central (12, 19, 22, 23).

Eliminación

La eliminación presenta las mayores diferencias entre los distintos triazoles. El fluconazol se elimina en mayor proporción por la orina, mientras que el itraconazol y el voriconazol lo hacen mayoritariamente mediante metabolismo hepático.

El metabolismo del voriconazol está producido por tres de las isoenzimas de este sistema, fundamentalmente 2C19 y en menor medida 2C9 y 3A4 (24), que causan un elevado número de metabolitos hidroxilados, oxidados, y finalmente muchos de ellos son conjugados con ácido glucurónico. La isoenzima 2C19 muestra polimorfismo genético, por lo que un 3% a 5% de los pacientes son polimórficos lentos, lo cual incrementa la variabilidad interindividual en la farmacocinética de voriconazol.

El metabolito hidroxitraconazol tiene una actividad similar a la del itraconazol (25).

Interacciones

Los tres triazoles son capaces de inhibir la actividad enzimática de alguna de las isoenzimas hepáticas, cada uno de ellos en diferente medida, por lo que se ven implicados en interacciones con distinta repercusión clínica.

Las interacciones sufridas y producidas por el voriconazol son similares a las observadas con el itraconazol. Todos los fármacos inductores de las isoenzimas CYP3A4 y 2C19 producen una reducción importante de las concentraciones de voriconazol, especialmente en el caso de la rifampicina y la rifabutina. Estos datos contrastan de forma importante cuando el voriconazol se administra de forma asociada con fármacos que inhiben las mencionadas isoenzimas, ya que la repercusión es mucho menor, prácticamente inexistente en el caso de los inhibidores de la CYP3A4, como la eritromicina o el indinavir, y ligeramente superior con el omeprazol, inhibidor del CYP2C19.

En la valoración de la influencia del voriconazol sobre otros compuestos resulta especialmente llamativa la capacidad inhibitoria del metabolismo de los fármacos inmunosupresores y de algunos otros, como la fenitoína y el omeprazol.

El fluconazol se ha visto implicado con menor frecuencia en interacciones con otros fármacos, aunque también se han descrito algunas con importante repercusión clínica.

En la Tabla 2 se muestran las interacciones más relevantes de estos fármacos.

Dosificación

En el caso del voriconazol hay que destacar la necesidad de utilizar una dosis de choque para alcanzar desde el principio concentraciones terapéuticas. Ello se deriva de la amplia distribución de este fármaco y de la autoinhibición del metabolismo, que hace que el equilibrio estacionario se alcance más tarde.

La dosis de carga por vía intravenosa es de 6 mg/kg cada 12 horas y por vía oral de 400 mg cada 12 horas, salvo en los pacientes con menos de 40 kg de peso, en los cuales hay que utilizar 200 mg cada 12 horas.

Como dosis de mantenimiento del voriconazol por vía intravenosa está indicada la administración de 4 mg/kg dos veces al día y por vía oral 100 o 200 mg cada 12 horas, dependiendo igualmente del peso.

Farmacocinética en situaciones especiales

En los pacientes con insuficiencia hepática se recomienda reducir la dosis de voriconazol y de itraconazol. Cuando existe insuficiencia renal hay que evitar la administración intravenosa de voriconazol y ajustar la dosis de fluconazol.

El voriconazol administrado por vía intravenosa debe restringirse en los pacientes con insuficiencia renal porque contiene un excipiente especial, el sulfobutileter-β-ciclodextrina, que se elimina a través del riñón de forma prácticamente exclusiva (26). En la actualidad se recomienda evitar la vía intravenosa en pacientes que presenten disfunción renal, al menos entre moderada y grave, expresada por una creatinina sérica superior a 2,5 mg/dl, y lógicamente en los pacientes sometidos a diálisis. En estos casos debe priorizarse en lo posible la utilización del fármaco por vía oral.

En los niños no se recomienda el uso de itraconazol, mientras que es necesario incrementar las dosis de voriconazol porque su biodisponibilidad es menor. En la actualidad se recomienda ajustar la posología del voriconazol en los niños de acuerdo con el peso, no sólo cuando el fármaco se administre por vía intravenosa sino también cuando se aplique por vía oral, con la cual la dosis de carga será de 6 mg/kg cada 12 horas seguida por una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas.

Tabla 2. Interacciones farmacocinéticas de los diferentes triazoles.

1. Inhibición del metabolismo: la depuración del fármaco descrito es reducida, por lo que se acumula y puede producir efectos adversos:

Fármacos	Recomendaciones
Voriconazol con	
Ciclosporina, tacrolimús	Reducir la dosis a la mitad y vigilar concentraciones sanguíneas
Omeprazol	Reducir la dosis a la mitad
Fenitoína	Vigilar concentraciones séricas
Warfarina	Vigilar tiempo de protrombina
Sirolimús	Evitar hasta que no se disponga de la posibilidad de monitorizar las concentraciones del inmunosupresor
Benzodiacepinas (midazolam, triazolam), estatinas, alcaloides de la vinca, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, sulfonilureas, inhibidores de la proteasa	Elegir fármacos sin riesgo o reducir dosis y vigilar la tolerancia
Antihistamínicos H_1 (astemizol, terfenadina), cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamínicos	Evitar
Itraconazol con	
Anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, antihistamínicos H_1, benzodiacepinas, ciclosporina, cisaprida, corticosteroides, estatinas, inhibidores de la proteasa, sirolimús, tacrolimús, teofilina, etc.	Vigilar, monitorizar o evitar
Fluconazol con	
Anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, fenitoína, teofilina, zidovudina	Vigilar, monitorizar o evitar
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	

2. Inducción del metabolismo: el fármaco descrito puede inducir el metabolismo de voriconazol, lo que implica que resulte ineficaz si no se aumenta la dosis del antifúngico:

Fármacos	Recomendaciones
Voriconazol con	
Fenitoína	Dosis: 5 mg/kg i.v. o 400 mg/12 h p.o.
Rifabutina	Dosis: 5 mg/kg i.v. o 350 mg/12 h p.o.
Carbamazepina, fenobarbital, rifampicina	Evitar
Itraconazol y fluconazol con	
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, rifampicina	Vigilar eficacia de antifúngicos

En los ancianos no se precisa un ajuste de la posología del voriconazol ni del itraconazol, la del fluconazol debe realizarse de acuerdo con la función renal del paciente.

Tolerabilidad de los triazoles

Los triazoles son fármacos bien tolerados en general y todos ellos presentan un perfil de efectos adversos similar, entre los que destaca la presencia de anomalías digestivas, sobre todo inespecíficas, como dolor abdominal, anorexia y náuseas, y también neurológicas, en forma de cefalea o mareos.

Con voriconazol destaca la posibilidad de producir alteraciones de la visión, fundamentalmente discromatopsia, fotofobia y molestias oculares, que suelen iniciarse entre 30 y 60 minutos después de una dosis oral, tienen una duración inferior a una hora y en general desaparecen de forma espontánea aunque se mantenga el tratamiento. Éste es un efecto adverso dependiente de la dosis y se produce por una alteración funcional de la actividad de la retina, que en cualquier caso es reversible.

Se han descrito dos tipos de reacciones adversas dermatológicas asociadas a la administración de triazoles, más frecuentes con el fluconazol: la erupción cutánea y la fotosensibilidad. La erupción cutánea aparece como eritema facial y generalizado y dermatitis; se han producido casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Jonhson no fatal. La fotosensibilidad ocurre con una incidencia mucho menor que la erupción cutánea (entre el 1% y el 2%) y se ha observado sobre todo en pacientes que han recibido tratamiento durante 12 semanas consecutivas con voriconazol (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinbach, W.J., Stevens, D.A. *Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis 2003; 37 (Suppl. 3): S157-S187.
2. Balkis, M.M, Leidich, S.D., Mukherjee, P.K., Ghannoum, M.A. *Mechanisms of fungal resistance: An overview.* Drugs 2002; 62: 1025-1040.
3. Walsh, T.J., Viviani, M.A., Arathoon, E., Chiou, C., Ghannoum, M., Groll, A.H. *Odds new targets and delivery systems for antifungal therapy.* Med Mycol 2000; 38 (Suppl. 1): 335-347.
4. Chandrasekar, P.H., Manavathu, E. *Voriconazole: A second generation triazole.* Drugs of Today 2001; 37: 135-148.
5. Yoshida, Y., Aoyama, Y. *Stereoselective interaction of an azole antifungal agent with its target, lanosterol 14 alpha-demethylase (cytochrome P-45014DM): A model study with stereoisomers of triadimenol and purified cytochrome P-45014DM from yeast.* Chirality 1990; 2: 10-15.
6. Ji, H., Zhang, W., Zhou, Y., Zhang, M., Zhu, J., Song, Y., Lu, J. *A three-dimensional model of lanosterol 14 alpha-demethylase of Candida albicans and its interaction with azole antifungals.* J Med Chem 2000; 43: 2493-2505.
7. Fukuoka, T., Johnston, D.A., Winslow, C.A. y cols. *Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against Candida krusei.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1213-1219.
8. Purkins, L., Kleinermans, D., Greenhalgh, K. y cols. *The effect of food on voriconazole pharmacokinetics.* En: 4th Trends in Invasive Fungal Infections, Barcelona, Spain 1997; Abst. P-88.
9. Barone, J.A., Koh, J.G., Bierman, R.H. y cols. *Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers.* Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 778-784.
10. Van Peer, A., Woestenborghs, R., Heykants, J., Gasparini, R., Gauwenbergh, G. *The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects.* Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 423-426.
11. Walsh, T.J., Pappas, P., Winston, D.J. y cols. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever.* N Engl J Med 2002; 346: 225-234.
12. 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; 97: 663-665.
13. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillossis.* N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
14. Dening, D.W., del Favero, A., Gluckman, E. y cols. *The efficacy and tolerability of UK 109-496 (voriconazole) in the treatment of invasive aspergillosis (IA).* En: 13th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), Parma, Italy 1997.
15. Dening, D.W., Ribaud, P., Milpied, N. y cols. *Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis 2002; 34: 563-571.
16. Mouas, H., Lortholary, O., Alexandre, M. y cols. *Aspergillus fumigatus spondylodiscitis successfully treated by voriconazole in a non-immunocompromised patient.* En: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, California, USA 2001.
17. Torre Cisneros, J., González-Ruiz, A., Hodges, M.R., Lutsar, I. *Voriconazole (VORI) for the treatment of S. apiospermum and S. prolificans infection.* En: 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans, USA 2000.
18. Muñoz, P., Marín, M., Tornero, P., Martín Rabadán, P., Rodríguez-Creixéms, M., Bouza, E. *Successful outcome of Scedosporium apiospermum disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy.* Clin Infect Dis 2000; 31: 1499-1501.
19. Nesky, M.A., McDougal, C.C., Peacock, J. *Pseudoallescheria boydii brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: Case report and review of CNS pseudoallescheriasis.* En: 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans, USA 2000.
20. Perfect, J., Lutsar, I., González-Ruiz, A. *Voriconazole (VORI) for the treatment of resistant and rare fungal pathogens.* En: 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans, USA 2000.
21. Walsh, T.J., Lutsar, I., Ghahramani, P., Hodges, M.R. *Efficacy and safety of voriconazole (VORI) in the treatment of invasive fungal infection in children.* En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Toronto, Canada 2000; Abst. A-1110.
22. Werweij, P.E., And Den Bergh, M.F., Rath, P.M., De Pauw, B.E., Voss, A.M. *Invasive aspergillosis caused by Aspergillus ustus. Case report and review.* J Clin Microbiol 1999; 37: 1606-1609.
23. Hoepelman, A.I.M., Hodges, M.R., Lutsar, I. *Cerebral aspergillosis and scedosporinosis: Voriconazole. A new treatment option for children with life-threattening cerebral fungal infection.* En: 18th Europ Soc Paedriatric Infectious Dis, Noordwijk 2000.
24. Tan, K.K.C., Wood, N., Weil, A. *Multiple-dose pharmacokinetics of voriconazole in chronic hepatic impairment.* En: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, IL, USA 2001; Abst. A-16.
25. Poirier, J.M., Cheymol, G. *Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations.* Clin Pharmacokinet 1998; 35: 461-73.
26. Tomaszewski, K., Purkins, L. *The pharmacokinetics (PK) and safety of sulphobutylether-b-cyclodextrin (SBECD).* En: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, IL, USA 2001; Abst. A-23.