

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

LA MONITORIZACIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN FLUIDOS BIOLÓGICOS Y SU APLICABILIDAD EN LA TERAPÉUTICA ACTUAL**MONITORING OF ANTIFUNGALS IN BIOLOGICAL FLUIDS AND ITS APPLICABILITY IN CURRENT THERAPEUTICS**Darelis Ortega González^a (0009-0006-8926-8493)María Teresa Illnait Zaragoza^b (0000-0002-8929-6172)Lizette Gil del Valle^{b,*} (0000-0002-8455-5518)^a Centro de Inmunología Molecular. Calle 216, esquina 15. Atabey, Playa, La Habana.^b Instituto “Pedro Kouri” (IPK). Autopista Novia del Mediodía km 6 ½, La Lisa, La Habana, Cuba^{b,*} lgil@ipk.sld.cu

Recibido: 13 de abril de 2024;

Aceptado: 28 de agosto de 2024;

RESUMEN

A pesar del número de antifúngicos disponibles, las micosis constituyen un problema médico debido a la elevada morbi-mortalidad asociada a pacientes inmunodeprimidos como aquellos con infección por el Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH). Se conoce que algunos antifúngicos exhiben variabilidad en las concentraciones del fármaco en la sangre lo que contribuye al fracaso del tratamiento y a la toxicidad. Una de las herramientas para detectar la exposición al fármaco fuera del intervalo terapéutico efectivo es la Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF). El objetivo de este trabajo es actualizar el estado del arte sobre la MTF de anfotericina B, itraconazol y fluconazol. Para ello se realizó una revisión bibliográfica con los criterios de búsqueda: monitorización terapéutica de fármacos, técnicas analíticas, antifúngicos, anfotericina B, itraconazol y fluconazol. De un total de 1240 bibliografías identificadas, 153 fueron de utilidad y calidad. Como temas para la actualización se consideraron: las principales características de los antifúngicos de interés, las micosis más frecuentes en VIH y su tratamiento. También se profundiza en los conceptos relacionados con las disciplinas de Farmacogenética y Farmacogenómica y la influencia de ambas en la concentración de fármacos en el estado estacionario, así como una de las principales tecnologías utilizadas para la MTF, la cromatografía y los beneficios para la optimización del tratamiento. De acuerdo a las características farmacológicas de los tres antifúngicos y las posibles alteraciones de la concentración por diversas causas, se orienta su monitorización mediante cromatografía líquida de alta resolución con ajustes de las condiciones cromatográficas según el fármaco y el tipo de paciente. La MTF permitiría orientar el diseño de tratamientos para cada sujeto, maximizar la efectividad, minimizar y prevenir reacciones adversas al medicamento y las fallas terapéuticas, lo que pudiera ser interesante en políticas y estrategias del país.

Palabras clave: antifúngicos, monitorización, variabilidad de respuesta farmacológica, micosis**ABSTRACT**

Despite the available antifungals, mycosis is a medical problem due to the high morbidity and mortality associated with immunosuppressed patients like those with human immunodeficiency virus (HIV). Some antifungals have been reported exhibiting variability in the drug concentrations in blood that contributes to the treatment fails and toxicity. One of the tools to detect drug exposure related to the therapeutic effective interval is Therapeutic Drug Monitoring (TDM). The present work main objective is an update about TDM' state of the art referred to amphotericin B, itraconazole and fluconazole. A bibliographic review was assessed considering search criteria words as follow: therapeutic drug monitoring, analytical techniques, antifungals, amphotericin B, itraconazole and fluconazole. One thousand two hundred forty bibliographies were identified, 153 of which showed enough quality and utility. As topics for the update the most frequent mycoses and its treatment and the main characteristics of selected antifungals were considered. Other concepts related to the disciplines of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics, and the influence of both on the concentration of drugs in the steady state, as well as the main technologies used for the MTF and its benefits for the optimization of the treatment were discussed. According to the pharmacological characteristics of the three antifungals and the possible alterations of their concentration for diverse bases, it is oriented to monitor them using high-resolution liquid chromatography adopting adjustments of the chromatographic conditions according to the drug in this kind of patient. The TDM strategy would allow guiding the design of treatments for each subject, maximizing the effectiveness, minimizing and preventing adverse reactions to the medication and therapeutic failures, which could be interesting in country policies and strategies.

Keywords: antifungals, monitoring, drug response variability, mycosis.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las micosis sistémicas es uno de los principales retos en el manejo de la patología infecciosa. La aparición y comercialización de nuevas moléculas a partir de 1980, como miconazol, el ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol, entre otros, con mayor actividad y menos toxicidad, modificaron el tratamiento y el pronóstico (Moreno, 2014).

A pesar de ello, las infecciones fúngicas invasivas (IFI), persisten como un problema médico importante debido a la elevada morbi-mortalidad asociada en algunos grupos de pacientes inmunodeprimidos y en menor medida, en individuos inmunocompetentes (Cabrera y Vargas, 2020). Las IFI más frecuentes en el caso de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son las oportunistas, entre las cuales se encuentran las causadas por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* sl. y *Pneumocystis jiroveci*. No menos importantes, debido a la gravedad del cuadro que ocasionan, se destacan *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatidis* (Donnelly *et al.*, 2020; García-Rubio *et al.*, 2020).

Numerosos factores determinan el resultado de estas infecciones; entre ellos: el estado inmunológico, las características del patógeno (principalmente la susceptibilidad a los antifúngicos), el tiempo transcurrido desde el establecimiento de la infección hasta el diagnóstico, así como el uso efectivo y seguro de los fármacos (WHO, 2022). Sin embargo, incluso si se inicia el esquema con los medicamentos adecuados, la exposición a este en el lugar de la infección puede ser inadecuada debido a la variabilidad genética (variaciones en la secuencia de los genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores de los fármacos o las dianas farmacológicas) y la farmacocinética, lo que puede contribuir al fracaso del tratamiento y a la toxicidad (Rodríguez y Ortiz, 2023; Poissy *et al.*, 2022).

La marcada variabilidad en las concentraciones de los antifúngicos en sangre también puede ser debido a factores no genéticos como son el medio ambiente, el estilo de vida, la edad, el sexo, el estado de funcionamiento de los órganos, los tratamientos concomitantes, las interacciones farmacológicas y la propia naturaleza de la enfermedad (Lewis y Andes, 2021).

La comprensión de la farmacocinética y la farmacodinámica de los antifúngicos es importante para optimizar la elección del fármaco y el diseño del esquema de dosificación (Rodríguez y Ortiz, 2023). La monitorización terapéutica del fármaco (MTF) en la sangre, constituye una herramienta que integra los conocimientos sobre la farmacocinética y farmacodinámica. Esto permite detectar la exposición al medicamento fuera del intervalo óptimo de forma individualizada en cada paciente. En la actualidad se explora la utilidad de esta herramienta para la elección de medicamentos y las decisiones de la dosificación (Smith y Andes, 2008; Kabbly *et al.*, 2022; Carmo *et al.*, 2023).

El principio de MTF se basa en que el efecto farmacológico depende de las concentraciones que los medicamentos alcancen en su lugar de acción (exposición), la cual no está justificada para todos los fármacos, ni todos los pacientes, sino que depende de las circunstancias (Kim *et al.*, 2022; Imani *et al.*, 2020).

Los agentes farmacológicos que son candidatos ideales para la monitorización demuestran tres características claves: alto grado de variabilidad entre pacientes en la relación dosis-exposición, relación establecida entre la exposición al fármaco y la eficacia, la seguridad o ambas, y disponer de un ensayo que pueda realizar con precisión la medición de las concentraciones del fármaco (Zijun *et al.*, 2024). El objetivo final es la individualización de la dosis para obtener el efecto terapéutico máximo en el menor tiempo posible y con el menor riesgo de toxicidad para el paciente, mediante la adecuación de las pautas posológicas según las concentraciones sanguíneas del fármaco. Se conocen varios métodos para la monitorización de antifúngicos en muestras biológicas humanas empleando para realizar estas determinaciones el suero y el plasma (Chau *et al.*, 2021).

La anfotericina B, el itraconazol y el fluconazol forman parte de las opciones terapéuticas de primera línea para el tratamiento y profilaxis de muchas micosis sistémicas en Cuba. Estos muestran peculiaridades farmacocinéticas y en consecuencia una misma dosis administrada a diferentes pacientes puede dar como resultado concentraciones muy distintas, tanto plasmáticas como tisulares por lo que son candidatos a la monitorización terapéutica (Rodríguez y Ortiz, 2023; Boyer *et al.*, 2022).

Las investigaciones sobre la MTF de antifúngicos a nivel internacional tienen un gran impacto. Este se ve reflejado en los artículos que resumen los principales fármacos que requieren monitorización (Pathadka *et al.*, 2022; Benedict *et al.*, 2023). Sin embargo, en Cuba no aparecen publicados estudios de esta índole y son escasos los reportes que se aproximan a la temática de manera general. Con estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo es actualizar el estado del arte sobre la MTF de anfotericina B, itraconazol y fluconazol.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática para compilar la información sobre la monitorización farmacológica de tres antifúngicos y su aplicabilidad en la terapéutica actual. Para seleccionar la información relacionada con este tema, se utilizaron como criterios de búsqueda las siguientes palabras en diferentes combinaciones: monitorización terapéutica de fármacos, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, técnicas analíticas y cuantificación. Estas fueron filtradas y se rechazaron aquellas duplicadas, de otros idiomas excepto Español e Inglés, no ajuste al tema, insuficientes datos de origen, propaganda no científica, relacionadas con cursos y congresos, así como las presentaciones comerciales y los comentarios.

Se analizaron tanto fuentes primarias como secundarias. Se tuvo en cuenta las bases de datos Medline, PubMed, Science Direct, SciELO y los motores de búsqueda Google y Google Scholar donde se colocaron las palabras claves para la búsqueda de la información en artículos originales, tesis, reportes clínicos, otros artículos de revisión bibliográfica y revistas de elevado índice de citación publicados desde 2000 a 2024. También se tuvo en cuenta los documentos impresos consultados en la biblioteca del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La metodología a seguir para identificar los reportes útiles, es representada en un diagrama de flujo (Figura 1).

Los resultados se presentan como compilación de conceptos, definiciones y enumeración de evidencias relacionadas con las fuentes bibliográficas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De la búsqueda realizada se identificaron 1240 reportes de los cuales se consideraron útiles después del filtrado 153. De estos, 121 fueron artículos de revista, 19 libros, dos conferencias, nueve tesis (licenciatura, maestría y doctoral) y dos páginas web.

La búsqueda en las bases de datos referidas y sitios web con la información fue realizada en el IPK. Esta se realizó durante varias sesiones en los meses de mayo a diciembre 2023 y enero-febrero 2024. Algunos artículos de importancia relevante en la temática no pudieron ser consultados, debido a que requerían pago para su visualización, lo que significa que la totalidad de los reportes empleados en esta revisión son de tipo libre. Es posible que la información relacionada con esta temática sea más amplia que la que se refleja en la presente revisión (Figura 1).

Los hongos producen diversas condiciones clínicas y causan sufrimiento a millones de personas. Se estima que después de los dolores de cabeza y las caries, las micosis son las afecciones más comunes sobre la faz de la tierra y cerca de 150 personas mueren cada hora debido a las infecciones fúngicas, cifra que supera las de la tuberculosis y la malaria.

Estas además tienen un impacto negativo desproporcionado en especial en los individuos que padecen sida, cáncer y tuberculosis (WHO, 2022; Pathadka *et al.*, 2022).

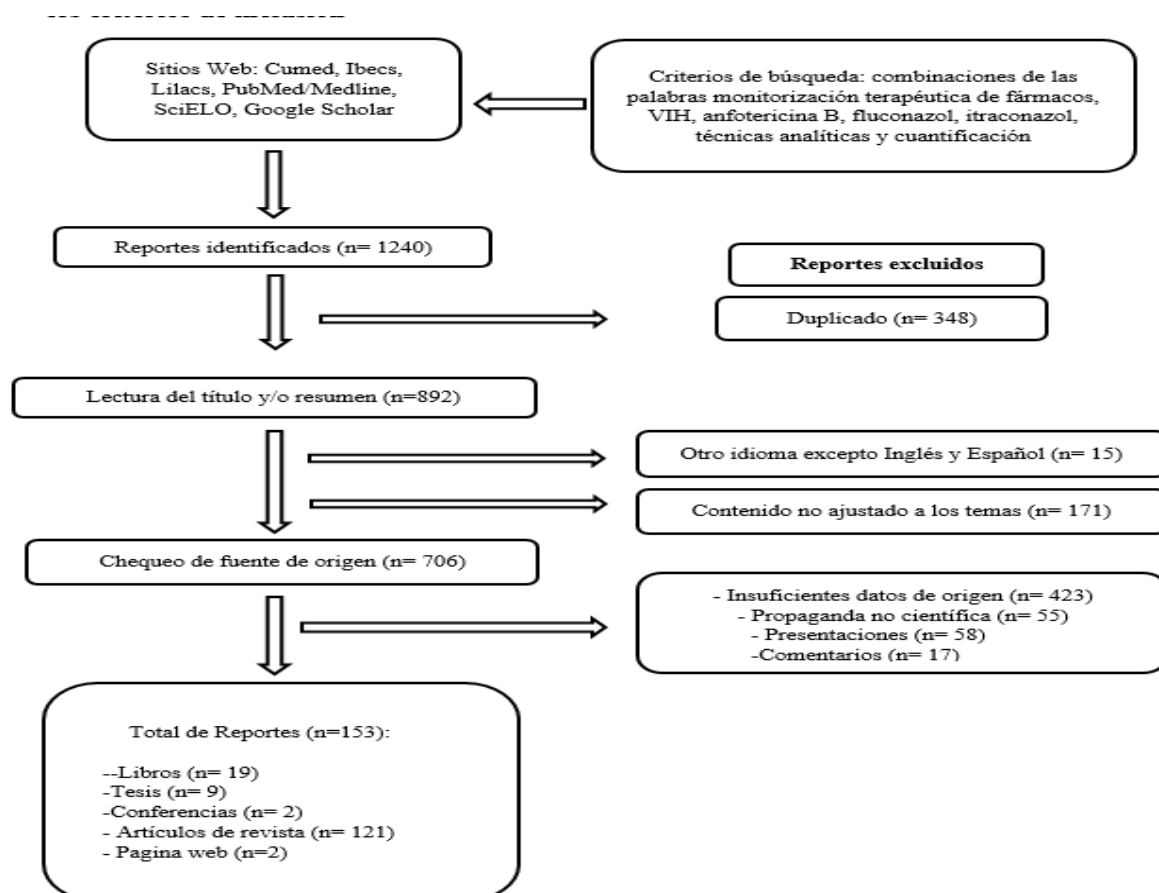


Fig. 1. Diagrama de flujo de los reportes identificados y evaluados sobre la base de los criterios de inclusión

Desde el punto de vista histórico pueden distinguirse dos etapas bien diferenciadas en la asociación entre las micosis y la infección por VIH: la etapa previa a la aparición del tratamiento antirretroviral (TAR) y la posterior a la utilización generalizada de esta (WHO, 2022).

La llegada de la TAR y la combinación de diferentes pautas de esta, modificó la evolución natural de la infección con VIH; la convirtió en una patología crónica y redujo su morbi-mortalidad. Esta terapia permitió controlar la replicación viral y disminuir la activación inmune, con lo que la esperanza de vida se aproxima cada vez más a la de la población general (Kim *et al.*, 2022).

En función de su diana en el ciclo biológico viral y su mecanismo de acción, se dispone en la actualidad de seis grupos farmacológicos para el tratamiento de la infección por el VIH (Lin *et al.*, 2020):

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (INTR).
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTR)
3. Inhibidores de la proteasa (IP)
4. Inhibidores de la fusión
5. Antagonistas de los correceptores CCR5
6. Inhibidores de la integrasa.

La TAR se basa en combinaciones de al menos tres fármacos, lo que retrasa la progresión clínica (desarrollo de enfermedades oportunistas), aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida de los pacientes (WHO, 2022; Lin *et al.*, 2020). El uso de estos fármacos lleva implícito la aparición de reacciones adversas. Estas se pueden clasificar en dependencia del tiempo de aparición en las de corto plazo (las que aparecen en los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento) o de largo plazo (que aparecen con posterioridad) (Lin *et al.*, 2020).

Entre las reacciones adversas, la toxicidad derivada del consumo de los fármacos es un factor importante que produce el abandono de la terapia y favorece la replicación viral. El 40% de los pacientes bajo tratamiento durante 1 a 18 meses, desarrollan una o más de las toxicidades derivadas de los fármacos (Domingo, 2008).

Durante la etapa pre-TAR o de evolución natural del VIH, existía una elevada incidencia de infecciones fúngicas, con prevalencia de aquellas causadas por *Candida albicans*. La aparición y posterior generalización del TAR, desde finales de 1996 abrió una nueva etapa caracterizada por la disminución sin precedentes en la morbilidad y mortalidad relacionada con la infección VIH y por tanto una disminución de la incidencia de micosis asociadas a esta condición (Domingo, 2008).

Sin embargo, las micosis oportunistas, aún persisten incluso entre los pacientes que reciben TAR. Las infecciones por *Candida* (en particular la candidiasis orofaríngea), *Pneumocystis jirovecii* (neumocistosis), *C. neoformans* sl. (criptococosis) y las ocasionadas por hongos los endémicos *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis), *Coccidioides immitis* (cocidioidomicosis) y *Blastomyces dermatitidis* (blastomicosis), son las más frecuentes en este tipo de pacientes (Lücking *et al.*, 2021).

El concepto de agente antifúngico o antimicótico considera cualquier sustancia capaz de producir una alteración de las estructuras de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, ya sea directa o indirectamente. Esto facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del hospedero (Rodríguez y Ortiz, 2023).

Los antimicóticos pueden clasificarse según criterios convencionales que atienden a su estructura en: polienos, azoles y alilaminas, entre otros; de acuerdo a su uso en local o sistémico; de acuerdo con su origen en sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química; de acuerdo a su actividad en fungicidas o fungistáticos y de acuerdo con su espectro de acción en: amplio o restringido. También se pueden clasificar de acuerdo con el sitio de acción en antifúngicos que actúan sobre la membrana citoplasmática, que actúan sobre la pared y que actúan sobre el núcleo (Rodríguez y Ortiz, 2023).

Cuando un principio activo ingresa al cuerpo de una persona, su metabolismo puede responder de diferentes maneras, ya sea que experimente una respuesta eficaz, que presente una respuesta disminuida, que no responda a la terapia o que exhiba alguna reacción adversa. Este proceso se puede dividir en dos partes principales: exposición y respuesta al medicamento. La primera se enfoca principalmente en la administración de la dosis, niveles plasmáticos del fármaco o en general en la farmacocinética (PK), siguiendo las curvas de concentración contra tiempo. Por otro lado, la farmacodinamia (PD) se centra primordialmente en los efectos del fármaco, a través del monitoreo de su impacto en diferentes procesos fisiológicos y patológicos, lo que incluye tanto la eficacia terapéutica, como detectar reacciones adversas (Reyes, 2013).

Tanto la PK como la PD pueden ser diferentes de un individuo a otro a causa de determinantes ambientales o patológicos, de la gravedad o intensidad de la enfermedad, del cumplimiento o la adherencia al tratamiento y de las diferencias genéticas (Benedict *et al.*, 2023). Las enzimas metabolizadoras de fármacos y los transportadores influyen frecuentemente en la PK, mientras que las proteínas implicadas en mediar los efectos del fármaco (Ej. los receptores, los transportadores de neurotransmisores u hormonas, o los canales iónicos de las membranas celulares) contribuyen directamente a la variabilidad interindividual en la eficacia o en la toxicidad. Las variantes genéticas, reflejadas en el polimorfismo de los genes, pueden determinar las respuestas aumentadas, normales o con implicaciones en el metabolismo de los xenobióticos (Dauden, 2016).

En la actualidad se considera que la genética interviene en el 20-95% de la variabilidad de la disponibilidad de un fármaco y sus efectos. La expresión de los genes, más que la propia dotación génica y los polimorfismos existentes en ellos, es lo que explica y condiciona las diferencias de los individuos en la respuesta a los tratamientos (Chen, 2023). Durante los últimos años se produjeron avances sin precedentes en el conocimiento de los factores genéticos que afectan la respuesta, en la determinación de la susceptibilidad personal, en el grado de eficacia y tolerancia a los medicamentos. La farmacogenética (PGx) puede ser definida como la aplicación más amplia de las tecnologías genómicas. La farmacogenómica es bastante más compleja, ya que las bases moleculares y genéticas de las enfermedades humanas son todavía poco conocidas y la mayoría de ellas vienen determinadas por la interacción de más de un gen (muchas veces por un número importante de ellos) con diversos factores ambientales (Dauden, 2016). Ambos aspectos aportan enfoques complementarios del mismo fenómeno: el estudio de las bases moleculares de la acción farmacológica que pretende optimizar el tratamiento con medicamentos y apoyar el desarrollo de la medicina personalizada (Dobrek, 2021).

La MTF también conocida como TDM (por sus siglas en inglés de *Therapeutic Drug Monitoring*), es una práctica complementaria a la PGx con tendencia al incremento en los tratamientos farmacológicos (Zijun *et al.*, 2024). Es una especialidad clínica multidisciplinaria destinada a mejorar la atención al paciente mediante el ajuste individual de la posología. Puede basarse en farmacogenética *a priori*, información demográfica y clínica o en medición *a posteriori* de las concentraciones en sangre tanto de los fármacos como de sus biomarcadores

(monitoreo farmacocinético y farmacodinámico, respectivamente). En términos sencillos, consiste en medir la concentración de un fármaco en alguna matriz biológica, normalmente sangre, a un tiempo determinado y evaluar el cumplimiento de un intervalo terapéutico definido. Por tanto, el objetivo de la monitorización es aumentar la probabilidad de éxito terapéutico minimizando la toxicidad (Dobrek, 2021).

En la práctica, no todos los medicamentos en uso deberían monitorizarse. Cuando sea posible contar con un parámetro de seguimiento para el fármaco, no es necesario monitorizar los niveles plasmáticos (Kim *et al.*, 2022).

Por tal razón, los principales criterios para la monitorización de un fármaco a través de sus niveles sanguíneos son: las relaciones dosis-respuesta y dosis-toxicidad clínicamente relevantes, el manejo de fármacos con un estrecho margen terapéutico, la alta variabilidad inter- e intraindividual farmacocinética, la predicción de interacciones farmacológicas, el manejo de infecciones en lugares con acceso complejo para el fármaco, la metodología analítica disponible con una obtención rápida del resultado, la administración a poblaciones con características especiales como por ejemplo niños o neonatos, el control del grado de cumplimiento de la medicación, la necesidad de cambio de dosificación o de vía de administración, el fallo terapéutico y el pronóstico desfavorable de la enfermedad (Smith y Andes, 2008).

Para poner en práctica la MTF es imprescindible conocer el tiempo de muestreo. Las muestras deben ser obtenidas una vez que se alcance el equilibrio de distribución del fármaco entre la sangre y el resto de fluidos, órganos y tejidos. Solo entonces, las concentraciones sanguíneas pueden constituir un índice válido de las concentraciones en el lugar de acción. Estas deben fluctuar lo menos posible entre un valor máximo y un mínimo. El tiempo requerido para alcanzar dicho equilibrio depende de la velocidad de eliminación (K_e), o vida media de eliminación del fármaco ($t_{1/2}$). En general, se considera que el estado estacionario se alcanza una vez transcurridas entre cinco y seis $t_{1/2}$. Además, el tiempo de determinación está condicionado por la vía de administración y el tipo de fármaco: por la vía oral las concentraciones más útiles están dadas por las concentraciones valle, antes de la siguiente administración; por perfusión endovenosa las muestras pueden ser obtenidas a cualquier tiempo y cuando estas son tipo bolus endovenoso y perfusiones intermitentes, interesan concentraciones máximas o mínimas, dependiendo del fármaco monitorizado (Smith y Andes, 2008).

Los fármacos antifúngicos muestran peculiaridades farmacocinéticas, como la relación no lineal entre la dosis administrada y la concentración detectada en sangre (como ocurre en el caso particular del itraconazol), irregularidades en la absorción, las interacciones con alimentos, así como la saturación de los mecanismos de absorción y las interacciones farmacológicas importantes con otras medicaciones concomitantes. En estos casos se recomienda incorporar la MTF como práctica clínica rutinaria (Gómez-López, 2020; Whitmore *et al.*, 2021).

Anfotericina B

Es un fármaco fungistático o fungicida que pertenece al grupo de los macrólidos poliénicos y se obtiene de la fermentación de *Streptomyces nodosus*, un grupo de actinomicetos. A pesar de la introducción de los azoles, en la actualidad se considera de elección para el tratamiento de micosis sistémicas por su potencia antifúngica, no posee actividad contra bacterias o virus. (Fisher *et al.* 2022)

La anfotericina B (figura 2A), se comporta de forma anfotérica, lo que depende de la presencia de un grupo carboxilo en la estructura química (Rodríguez y Ortiz, 2023).

Uno de los mecanismos de acción de la anfotericina es la inhibición de formación del ergosterol. Esto produce una alteración en la permeabilidad de la membrana celular que ocasiona mayor filtración de moléculas intracelulares pequeñas, sobre todo de cationes monovalente (Na^+ , K^+ e H^+) produciendo un desequilibrio electrolítico y homeostático que conlleva a la inhibición del crecimiento en el interior celular y finalmente a la muerte celular (Gronthoud, 2020).

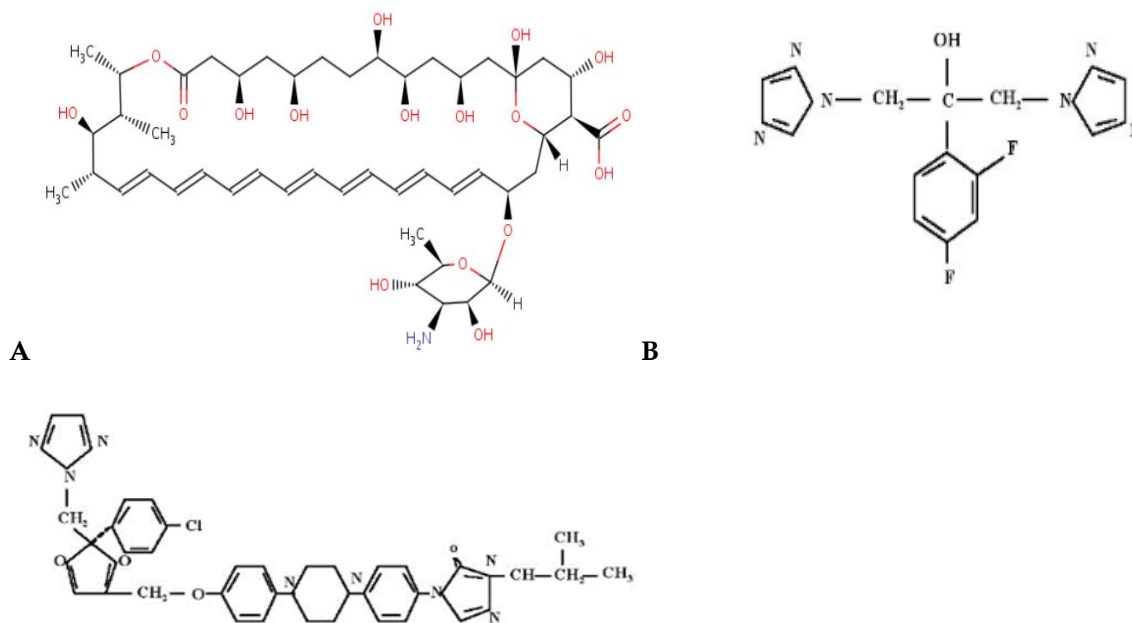


Fig. 2. Representación esquemática de la estructura química de los antifúngicos A - Anfotericina B, B Fluconazol, C Itraconazol.
Fuente: Tomado de Rodríguez AA y Ortiz MFS., 2023

Existe otro mecanismo de acción secundario sobre los hongos con efecto quimioterapéutico ya que se induce la estimulación de los macrófagos mediante procesos de oxidación e inmunomodulación, con la presencia de peróxido de hidrógeno y radicales libres. Así se incrementa la autooxidación y lipoperoxidación, lo que contribuye a aumentar la permeabilidad de la membrana celular que potencian las propiedades antifúngicas del fármaco (Gronthoud, 2020).

Existen varios tipos de formulaciones, 1) la convencional (anfotericina desoxicolato) (ABD) en la que se utilizan desoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente, 2) la anfotericina complejo lipídico (ABCL) asociada a lípidos (L- α -dimiristofosfatidilcolina y L- α -dimiristofosfatidilglicerol) y 3) la anfotericina liposomal (ABL) que es un compuesto de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol y el principio activo (Rodríguez y Ortiz, 2023).

Este fármaco actúa sobre la mayoría de las especies que causan infecciones en humanos: *C. neoformans* sl, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, la mayoría de las especies de *Candida* y varias especies de *Sporothrix*; sin embargo, diversos estudios demuestran la presencia de valores altos de concentración mínima inhibitoria (CIM), lo que suele traducirse en resistencia clínica (Fisher *et al.*, 2022).

La absorción oral es mínima (5%), por lo que la vía de administración de elección para el tratamiento es la intravenosa. Se une ampliamente a lipoproteínas del plasma (90 - 95%), el volumen de distribución es elevado (4 L/kg) y alcanza concentraciones altas en el hígado, el bazo, los pulmones y los riñones. En los líquidos pleural, peritoneal, sinovial y el humor acuoso, las concentraciones del fármaco son el 50-60% de la plasmática mínima. Se metaboliza parcialmente en el hígado y se elimina por la bilis (< 15%) y la orina (45%). La vida media de eliminación inicial es de 24 h seguida de una eliminación terminal más lenta de aproximadamente 15 días (Rodríguez y Ortiz, 2023).

Las reacciones adversas asociadas a la anfotericina B más frecuentes son:

1. agudas (asociadas a la infusión). La administración intravenosa rápida (< 1 hora), puede desencadenar arritmias cardíacas, hipotensión, hasta llegar a un paro cardíaco. También se describen fiebre, escalofríos, cefalea, eritema, enrojecimiento, náuseas, vómitos, parestesias, alteraciones visuales, anuria y falla renal.
2. crónicas (asociadas a los días de tratamiento).

La nefrotoxicidad se observa en el 75% de pacientes con pruebas de laboratorio alteradas que incluyen disminución en la tasa de filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal y aumento del nivel de creatinina en sangre y acidosis tubular renal (Rodríguez y Ortiz, 2023).

También se produce la anemia normocítica normocrómica reversible. Este efecto se normaliza al suspender la administración del fármaco y está asociada a la disminución de la función renal. La leucopenia, la trombocitopenia y la neutropenia también se relacionan con el uso de este antifúngico (Yang *et al.*, 2021).

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se destacan la confusión, el delirio, la depresión, las convulsiones, la visión borrosa y la leucoencefalitis difusa (Rodríguez y Ortiz, 2023).

La hepatotoxicidad es no frecuente, aunque se pueden constatar valores elevados de la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica, la bilirrubina, la transaminasa glutámico-pirúvico y el glutámico-oxalacético (Yang *et al.*, 2021).

Las formulaciones ABCL y ABL presentan mejor tolerancia y sobre todo menor nefrotoxicidad. Esto permite dosis diarias más elevadas y dosis totales mayores en un menor tiempo (Brüggemann *et al.*, 2022).

Derivados triazólicos. Fluconazol e itraconazol

Los antifúngicos azoles son un grupo de fármacos fungistáticos sintéticos que se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. En función del número de nitrógenos que posee el anillo imidazólico se dividen en imidazoles (miconazol) y triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol) (Gronthoud, 2020).

El mecanismo de acción es por inhibición de las enzimas oxidativas asociadas al citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2C9) y a la lanosterol 14- α desmetilasa. Esta última involucra la conversión de lanosterol en ergosterol lo que produce una alteración en la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas. De forma secundaria, la acumulación de peróxido de hidrógeno lesiona la estructura de los organelos intracelulares del hongo (Yang *et al.*, 2021).

• Fluconazol

El fluconazol es un triazol, aprobado para su uso en la práctica clínica en 1990. Tiene dos anillos que contienen tres átomos de nitrógeno (figura 2B) y dos flúor. Por sus propiedades farmacocinéticas y su escasa toxicidad es un fármaco excelente para la prevención y el tratamiento de la infección por *Candida* y *Cryptococcus* (Rodríguez y Ortiz, 2023).

El fluconazol es activo frente a la mayoría de especies de *Candida*; sin embargo, gran parte de *C. glabrata* y *C. krusei* son resistentes. Tiene actividad frente a *C. immitis*, *C. neoformans* sl. y *P. brasiliensis*. Carece de actividad frente a *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Penicillium* spp (Fisher *et al.*, 2022).

Tiene alta biodisponibilidad luego de su administración oral con concentraciones plasmáticas $\geq 80\%$ de las obtenidas en comparación a una dosis endovenosa. No interfieren en su absorción los inhibidores H_2 ni los alimentos en forma significativa y su vida media prolongada permite una dosificación diaria. Presenta una farmacocinética lineal, lo que facilita concentraciones plasmáticas mayores cuando se incrementa la dosis aplicada. Se elimina sin metabolizar principalmente por la orina, aunque tiene reabsorción en los túbulos renales (McCrary *et al.*, 2023; Sinnollareddy *et al.*, 2015).

Las limitaciones más importantes del fluconazol son su falta de actividad contra hongos filamentosos, a la resistencia natural de algunas levaduras contra este compuesto (*C. krusei*), a la resistencia adquirida en ciertas especies de *Candida* o de *C. neoformans* sl, a los ajustes de dosis necesarios en pacientes con falla renal y a las interacciones con otros medicamentos (Brüggemann *et al.*, 2022).

Debido a su alta biodisponibilidad oral y cinética lineal, no se considera la MTF. (Pathadka, et al 2022) Ciertas poblaciones, como los pacientes clínicamente inestables o los que reciben terapia de reemplazo renal, pueden experimentar relaciones impredecibles de dosis-exposición que podrían hacer que la MTF sea apropiada. Para demostrar lo anterior, Sinnollareddy *et al.* describieron la relación farmacocinética del fluconazol en pacientes que se encontraban en cuidados intensivos mediante un estudio multicéntrico de prevalencia puntual. En este se demuestra la variabilidad de la PK del fluconazol ya que el 33% de los pacientes que recibieron este antifúngico no lograron el índice PK/PD requerido para un resultado óptimo (Sinnollareddy *et al.*, 2015).

Santos *et al.* en 2010, desarrollaron un método analítico para la monitorización de fluconazol en sangre en un grupo de seis pacientes quemados que recibieron un régimen de 200 mg cada 12 horas de este medicamento. Los resultados arrojaron variabilidad farmacocinética entre los mismos por lo que fue necesario ajustar la dosis en

cinco de seis pacientes para controlar la infección fúngica (Santos *et al.*, 2023). Sin embargo, incluso entre estas poblaciones especiales, la falta de un objetivo claro limitó el papel de la MTF para el fluconazol (Kim *et al.*, 2022). El fluconazol es bien tolerado a dosis altas (800-2 000 mg/día) y las reacciones adversas como las alteraciones de la función hepática, las náuseas, los vómitos, el eritema multiforme y las convulsiones, son más frecuentes en los pacientes tratados con estas dosis, aunque no existe una relación directa entre ambas variables (dosis *vs* toxicidad). De forma menos frecuente se pueden encontrar elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas que, de manera excepcional, influyen en cuadros de hepatitis grave. En tratamientos prolongados y con dosis elevadas se describe la aparición de alopecia y el síndrome de Stevens-Johnson; este último principalmente en pacientes con sida y oncológicos (Lewis y Andes, 2021).

• Itraconazol

Es un derivado triazólico activo por vía oral, que se introdujo en el tratamiento de las micosis sistémicas en 1992, aunque sus propiedades farmacocinéticas son menos favorables que las de fluconazol. Tiene cinco estructuras de anillo que contienen tres átomos de nitrógeno (figura 1C). Además, es un compuesto lipofílico que se distribuye en tejido graso y su penetración en fluidos acuosos es limitada (Gronthoud, 2020).

Tiene actividad antifúngica amplia frente a la mayoría de especies de *Candida*, incluidas aquellas resistentes al fluconazol. Es activo frente a *C. immitis*, *C. neoformas*, *P. brasiliensis*, *H. capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Penicillium marneffe*. No tiene actividad frente a zigomicetos ni a *Fusarium* (Lücking *et al.*, 2021; Rodríguez y Ortiz, 2023).

Este compuesto resurgió por el diseño de formulaciones que mejoraron su absorción oral o su administración endovenosa. Se combinó la molécula de itraconazol con un anillo de ciclodextrina, un polímero de glucosa substituido con una estructura circular. (Fisher *et al.*, 2022).

Está disponible en cápsulas orales, solución oral y como solución intravenosa; su biodisponibilidad es muy variable y dependiente de la formulación. Debido a su carácter lipófilo tiene una alta unión a proteínas (> 99%) y se distribuye ampliamente en los tejidos con 796 L (~ 11 L/kg). Se metaboliza en el hígado por las enzimas del citocromo P450 (CYP) 3A4 y se somete a recirculación enterohepática. Este mecanismo es saturable después de la administración repetida. El compuesto presenta una farmacocinética no lineal que depende de la dosis; la concentración plasmática aumenta debido a la saturación en el proceso de eliminación (Yang *et al.*, 2021).

Este antimicótico inhibe la P-gp, la CYP3A4 y en menor medida la CYP2C9. Tiene un metabolito principal (hidroxi-itraconazol), que es activo farmacológicamente. Los metabolitos inactivos se excretan a través de la bilis (55%) y la orina (40%), mientras que el 3-18% se excreta en las heces sin metabolizar. La vida media de eliminación para dosis múltiples de 200 mg de cápsulas, solución oral y formulación intravenosa es de 36 a 64 horas (Rodríguez y Ortiz, 2023).

Los estudios farmacocinéticos tanto en voluntarios sanos como en investigaciones PK poblacionales identifican una amplia variación cinética que se evidencia también entre los pacientes. Esta variabilidad se relacionó con diferentes formulaciones utilizadas para la administración oral; fue mayor en las preparaciones que incluyen ciclodextrina, que se absorben más rápidamente y que alcanzan valores 24 - 30% superiores a otras observadas (Johnson *et al.*, 2020; Martson *et al.*, 2021).

Diferentes factores influyen en la absorción de estas formulaciones; entre ellos el pH gástrico, los alimentos y los propios de la formulación. Para una absorción óptima se requiere un pH ácido y la administración con alimentos. Los pacientes que reciben antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones o en aquellos con aclorhidria debido a una enfermedad crítica (VIH), la absorción se compromete (Groll y Gastine, 2020).

Otros factores que explican parte de la variabilidad inter- e intrapaciente en la absorción del itraconazol son los prolimorfismos de las isoenzimas CYP3A4 y la P-gp ya que es sustrato y un potente inhibidor de estas y tiene la capacidad de elevar las concentraciones plasmáticas y mejorar los efectos de otros sustratos. Además, la vía enzimática del citocromo P450 explica las interacciones farmacológicas que pueden ocurrir en el curso del tratamiento con este antifúngico (Brüggemann *et al.*, 2022).

El itraconazol resulta eficaz para la profilaxis y para el tratamiento de la aspergilosis aguda, la crónica y la alérgica broncopulmonar. También se indica en el tratamiento de las infecciones por hongos en la piel y las uñas, así como de los hongos dermatológicos, la esporotricosis y las micosis endémicas, como la coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis (Gronthoud, 2020).

En general, los pacientes con neoplasia hematológica y trasplante de médula ósea presentan un riesgo alto de infección y resultados de los estudios previos comprueban la relación entre la concentración sérica del itraconazol y el efecto medido para la prevención de estas complicaciones (Rodríguez y Ortiz, 2023).

Atendiendo a los datos recogidos en revisiones recientes, se establecen concentraciones mínimas terapéuticas orientativas que sugieren niveles valle eficaces mayores de 0,50 mg/L para profilaxis y entre 1 y 2 mg/L para predecir el éxito del tratamiento.

En cuanto a su metabolito mayoritario, hidroxí-itraconazol, no se encontró evidencias concluyentes en la literatura sobre su valor en la práctica clínica (Yang *et al.*, 2021).

Los eventos adversos atribuibles al itraconazol incluyen náuseas y diarrea, anomalías de la función hepática, un efecto inotrópico negativo y efectos mineralocorticoides que conducen al edema, la hipopotasemia y la hipertensión (Yang *et al.*, 2021).

La ciclodextrina en las soluciones orales puede, por sí misma, producir toxicidad intestinal. Menos del 3% de este compuesto se absorbe en el intestino y del 50% al 64% se excreta sin alteración en las heces. La ciclodextrina puede estimular la secreción intestinal y causar diarrea. Otras elevaciones transitorias y asintomáticas de las transaminasas, así como casos excepcionales de hepatitis tóxicas en el curso del tratamiento y evidencias de hipopotasemia e hipertensión moderada se observa en tratamientos prolongados (Samura *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2021).

En cuanto a qué momento se debe tomar la muestra para realizar la monitorización y los tiempos de muestreo para los antifúngicos, según recomendaciones expuestas por diferentes sociedades y grupos de expertos resulta en la fase valle. Una vez alcanzado el estado estacionario, este parámetro se ha establecido como la concentración guía para la toma de decisiones (Groll y Gastine, 2020). Para la anfotericina B, el itraconazol y el fluconazol, la concentración valle se alcanza a los 5, entre 7 y 12 y de 5 a 10 días respectivamente después de la administración. Con respecto al itraconazol y el fluconazol, las evidencias más recientes apuntan a que éste valor que representa la exposición (concentración valle) tiene que considerarse en función de la CIM del microorganismo causante de la infección, ya que ésta es un determinante importante de la relación exposición-respuesta y que el tratamiento de aislados con CIM más elevadas requiere exposiciones mayores para alcanzar el efecto terapéutico deseado (Kim *et al.*, 2022).

En la monitorización de los azoles es necesario el estudio de los diferentes genotipos metabolizadores del hospedero y su influencia en las concentraciones de dichos medicamentos. A pesar de que hay avances con respecto al voriconazol, debido al fallo terapéutico y los eventos adversos que se manifiestan con su empleo, la influencia de la farmacogenómica en la efectividad y seguridad del itraconazol y fluconazol han sido poco estudiadas. Por la potencialidad de estos fármacos para inhibir de manera diferencial las variantes del CYP3A4, CYP 2C19 y CYP 2C9 se requiere más investigación (Samura *et al.* 2020; Yang *et al.*, 2021). Considerando otros factores que influyen en la concentración efectiva para la anfotericina B se producen interacciones farmacodinámicas que causan nefrotoxicidad e hipopotasemia dosis dependiente. Como consecuencia ocurre la acumulación de fármacos de eliminación renal y la potenciación de la toxicidad de los estos. El fluconazol y el itraconazol inhiben el citocromo P450, enzima que los metaboliza, y también modulan la Gp-P en diferente medida. En situaciones de concomitancia con inductores potentes de CYP ocurre el fracaso terapéutico de estos antifúngicos. Ante inhibidores potentes de CYP se produce un aumento de sus concentraciones y la toxicidad, por lo que es necesaria la monitorización no solo de la concentración sino también de los eventos adversos. Además, la identificación de nuevas interacciones podría proporcionar datos sobre las rutas de metabolización de los fármacos implicados. La MTF sería de utilidad para corroborar las alteraciones de la concentración en estas situaciones (Howard *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2021).

Los métodos cromatográficos (HPLC, LC-MS) son los más comúnmente utilizados ya que proporcionan una gran sensibilidad, alta especificidad, rapidez de análisis y de respuesta (Li *et al.* 2023; Zheng y Wang *et al.*, 2019). Permiten cuantificar los diferentes compuestos de forma independiente o simultánea, así como sus metabolitos si su determinación tendría utilidad clínica. Como desventajas hay que destacar que son necesarios equipos en algunos casos costosos (en especial aquellos de LC-MS). Estos son de difícil adquisición por laboratorios con recursos limitados, por lo que resultan más propios de centros de referencia y de investigación. Esto último condiciona que el tiempo de respuesta pueda ser demasiado largo y los resultados no tengan la utilidad clínica esperada. A pesar de estas observaciones numerosos estudios proveen o demuestran la aplicabilidad de la MTF en el ajuste de dosis y la adecuación de la terapia antifúngica (Baracaldo-Santamaria *et al.*, 2022; Vena *et al.*, 2020). La MTF puede ser utilizada para (Gómez -López *et al.*, 2023; Abdul-Aziz *et al.*, 2020): Individualizar el tratamiento (racionalización). Mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos (optimización).

Con la aplicación de la MTF en la práctica clínica habitual se pretende identificar el tratamiento más adecuado (dosis, fármaco) y con ello realizar el ajuste de la dosis según se requiera o prevenir la aparición de reacciones adversas, reduciendo el riesgo de toxicidad para los pacientes. Algunos reportes señalan que se podría reducir el

período de tiempo de tratamiento, aunque con los ensayos de “prueba y error” obtendrían resultados similares (Baracaldo-Santamaria *et al.*, 2022; Vena *et al.*, 2020).

De esta manera se recomienda cambiar el modelo actual de “ensayo-error” donde para una determinada patología se prescribe el mismo tratamiento con dosis similares a todos los sujetos y se va modificando de acuerdo a la respuesta observada. La propuesta sería optar por una “medicina personalizada” o “medicina de precisión”, la cual reconoce que cada paciente es único y que no existe una respuesta uniforme al tratamiento (Johnson *et al.*, 2020; Martson *et al.*, 2021). La monitorización puede evaluar como la dosis y duración del tratamiento en un determinado paciente ocurre y permitir que el médico identifique el tratamiento más adecuado para el sujeto, así, esta estrategia brinda la máxima probabilidad de beneficio con la mínima probabilidad de daño en cada caso particular (Vena *et al.*, 2020).

Considerando las limitaciones financieras del país, se recomienda valorar la incidencia de eventos adversos y fallas terapéuticas relacionadas con los tratamientos, así como realizar estudios de monitoreo de concentraciones de fármacos en sangre que permitan evidenciar la relación de la magnitud de las complicaciones a las concentraciones alcanzadas, y realizar estudios operacionales y de coste/efectividad para evidenciar el impacto y la factibilidad de realizar este tipo de cuantificación o monitoreo.

CONCLUSIONES

La anfotericina B, el itraconazol y el fluconazol presentan peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas por las cuales se recomienda su monitorización terapéutica en determinados grupos poblacionales. Existen varias herramientas tecnológicas para llevar a cabo la cuantificación de antifúngicos en fluidos biológicos, la más utilizada es la cromatografía líquida. La monitorización de la concentración de antifúngicos permitirá optimizar la terapia y racionalizar su uso para aumentar el tiempo de utilidad farmacológica de los esquemas terapéuticos y producir una respuesta de control que influya en la evolución satisfactoria del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdul-Aziz, MH., Alffenaar, J.C., Bassetti, M., *et al.* (2020) Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*, 46(6),1127-1153.
- Baracaldo-Santamaría, D.; Cala-García, J.D.; Medina-Rincón, G.J.; Rojas-Rodríguez, L.C., & Calderon-Ospina, C.A. (2022) Therapeutic Drug Monitoring of Antifungal Agents in Critically Ill Patients: Is There a Need for Dose Optimisation? *Antibiotics*, 1, 645.
- Benedict, K.; Gold, J.A.W.; Beekmann, S.E.; Polgreen, P.M.; Toda, M., & Smith D.J. (2023) Antifungal therapeutic drug monitoring practices: results of an emerging infections network survey. *Open Forum Infect Dis*, 10, ofad468
- Boyer, J., Hoenigl, M., & Kriegl, L. (2024). Therapeutic drug monitoring of antifungal therapies: do we really need it and what are the best practices? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1-13.
- Brüggemann, R. J., Verheggen, R., Boerrigter, E., Stanzani, M., Verweij, P. E., Blijlevens, N. M., & Lewis, R. E. (2022). Management of drug–drug interactions of targeted therapies for haematological malignancies and triazole antifungal drugs. *The Lancet Haematology*, 9(1), e58-e72.
- Cabrera Espinoza, J. C., & Vargas Padilla, J. A. (2020). Diagnóstico clínico, complicaciones y tto de las infecciones neurológicas oportunistas en VIH (Tesis Doctoral, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina).
- Carmo, A., Rocha, M., Pereirinha, P., Tomé, R., & Costa, E. (2023). Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice. *Antibiotics* 2023, 12, 884.
- Chau, M.M.; Daveson, K.; Alffenaar, J-W.; *et al.* (2021) 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*, 51(Suppl 7), 37–66.
- Chen, L. (2023). Optimizing antifungal treatment through pharmacometrics: dosing considerations to enhance outcome. Doctoral thesis. Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Faculty of Science, Leiden University, Germany.
- Daudén E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Madrid España: Servicio de Dermatología Hospital Universitario La Princesa. 2016.
- Dobrek, L. (2021). Chronopharmacology in therapeutic drug monitoring—dependencies between the rhythmicity of pharmacokinetic processes and drug concentration in blood. *Pharmaceutics*, 13(11), 1915.

- Domingo, P. P. (2008) Las micosis como condiciones oportunistas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. In: Rivero Román A, editor. Infecciones fúngicas en pacientes infectados por el VIH: PFIZER S.A; p. 13-35.
- Donnelly, J. P; Chen, S. C; Kauffman, C. A; Steinbach, W. J; Baddley, J. W; Verweij, P. E; *et al.* (2020) Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*, 71, 1367-76.
- Fisher, M.C.; Alastruey-Izquierdo, A.; Berman, J.; Bicanic, T.; Bignell, E.M.; Bowyer, P.; Bromley, M.; Brüggemann, R.; Garber, G.; Cornely, O.A.; *et al.* (2022) Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat. Rev. Genet*, 20, 557–571.
- García-Rubio, R.; De Oliveira, H.C.; Rivera, J. & Trevijano-Contador, N. (2020) The Fungal Cell Wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* Species. *Front. Microbiol*, 10, 2993.
- Gómez-López, A. (2020) Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: Focus on Drugs without a Clear Recommendation. *Clin. Microbiol. Infect*, 26, 1481–1487.
- Gómez-López, A., Martín-Gómez, M.T., & Lletí M.S. A survey to describe common practices on antifungal monitoring among Spanish clinicians, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 41, Issue 1, 2023, Pages 18-23.
- Groll, A. H., & Gastine, S. (2020). Therapeutic drug monitoring for antifungal triazoles: pharmacologic background and current status. In *Handbook of Analytical Separations* (Vol. 7, pp. 185-224). Elsevier Science BV.
- Gronthoud, F. A. (2020). Basic Principles of Antifungal Treatment. In *Practical Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (pp. 84-88). CRC Press.
- Howard, K. C., Dennis, E. K., Watt, D. S., & Garneau-Tsodikova, S. (2020). A comprehensive overview of the medicinal chemistry of antifungal drugs: perspectives and promise. *Chemical Society Reviews*, 49(8), 2426-2480.
- Imani, S., Alffenaar, J. W., Cotta, M. O., Daveson, K., van Hal, S., Lau, C., & Sandaradura, I. (2020). Therapeutic drug monitoring of commonly used anti-infective agents: A nationwide cross-sectional survey of Australian hospital practices. *International journal of antimicrobial agents*, 56(6), 106180.
- Johnson, M.D., Lewis, R.E., Dodds-Ashley, E.S., *et al.* (2020) Core recommendations for antifungal stewardship: a statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *J Infect Dis*, 222, S175-S198.
- Kably, B; Launay, M; Derobertmeasure, A; Lefeuvre, S; Dannaoui, E & Billaud, E.M. (2022) Antifungal Drugs TDM: Trends and Update. *Ther Drug Monit*, 44(1), 166-197.
- Kim, H. Y., Byashalira, K. C., Heysell, S. K., Mårtson, A. G., Mpagama, S. G., Rao, P & Alffenaar, J. W. C. (2022). Therapeutic drug monitoring of anti-infective drugs: implementation strategies for 3 different scenarios. *Therapeutic drug monitoring*, 44(1), 3-10.
- Lewis, R.E. & Andes, D.R. (2021) Managing uncertainty in antifungal dosing: antibiograms, therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Curr Opin Infect Dis*, 34 (4), 288–296.
- Li, W., Li, Y., Cai, J., Wang, Y., Liu, Y., Hu, H., & Liu, L. (2023). Simultaneous Quantification of Seven Antifungal Agents in Human Serum Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Pharmaceutics*, 16 (11), 1537.
- Lin, S. W., Kuo, C. H., Shen, L. J., Chen, Y. C., Hung, C. C., & Wu, F. L. L. (2020). Implementation and outcomes of a therapeutic drug monitoring program for antifungal and antiretroviral agents in a tertiary medical center in Taiwan. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*, 3(5), 905-912.
- Lücking, R.; Aime, M.C.; Robbertse, B.; Miller, A.N.; Aoki, T.; Ariyawansa, H.A.; Cardinali, G.; Crous, P.W.; Druzhinina, I.S.; Geiser, D.M.; *et al.* (2021) Fungal taxonomy and sequence-based nomenclature. *Nat. Microbiol*, 6, 540–548.
- Mårtson, A.G., Alffenaar, J.W.C., Brüggemann, R.J., & Hope, W. (2021) Precision therapy for invasive fungal diseases. *J Fungi (Basel)*, 8, 18.
- McCreary, E.K.; Davis, M.R; Narayanan, N.; *et al.* (2023) Utility of triazole Antifungal therapeutic drug monitoring: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 43, 1043-1050.
- Moreno, X. (2014) Epidemiología de las enfermedades fúngicas invasoras. *Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas*, 17(2),75-80.

- Pathadka, S.; Yan, V.K.C.; Neoh, C.F.; *et al.* (2022) Global consumption trend of antifungal agents in humans from 2008 to 2018: data from 65 middle- and high-income countries. *Drugs*, 82(11), 1193–1205.
- Poissy, J.; Rouzé, A.; Cornu, M.; Nseir, S. & Sendid, B. (2022) The Changing Landscape of Invasive Fungal Infections in ICUs: A Need for Risk Stratification to Better Target Antifungal Drugs and the Threat of Resistance. *J. Fungi*, 8, 946.
- Reyes León RB. Aplicación de la farmacogenómica en la predicción de la respuesta a fármacos de alta variabilidad farmacocinética [Tesis Doctoral 2013]: Universidad Autónoma De Nuevo León.
- Rodríguez, A. A., & Ortiz, M. F. S. (2023). Antifúngicos actuales y futuros enfoques terapéuticos: artículo de revisión. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 20(4), 469-477.
- Samura, M., Hirose, N., Kurata, T., Ishii, J., Nagumo, F., Takada, K., & Matsumoto, K. (2020). Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26(3), 272-279.
- Santos, S.R., Vieira-Campos, E., Sanches, C., Souza-Gomez, D., & Castro-Ferreira, M. (2010). Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients *CLINICS*, 65(2), 237-43.
- Sinnollareddy, M.G., Jason, A., Roberts, J.A., Lipman, J., Murat-Akova M., Bassetti, M., De Waele, J.J., Kaukonen, K.M., Koulenti, D., Martin, C., Montravers, P., Rello, J., Rhodes, A., Starr, T., Wallis, S.C., Dimopoulos, G., & DALI Study authors (2015) Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Critical Care*, 19(1), 33.
- Smith, J., & Andes, D. (2008). Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Therapeutic drug monitoring*, 30(2), 167-172.
- Vena, A.; Munoz, P.; Mateos, M.; Guinea, J.; Galar, A.; Pea, F.; Alvarez-Uria, A.; Escibano, P. & Bouza, E. (2020) Therapeutic Drug Monitoring of Antifungal Drugs: Another Tool to Improve Patient Outcome? *Infect. Dis. Ther*, 9, 137–149.
- Whitmore, T.J.; Yaw, M.; Lavender, M.; Musk, M.; Boan, P., & Wrobel, J. (2021) A novel highly bio-available itraconazole formulation (suba®-itraconazole) for anti-fungal prophylaxis in lung transplant recipients, *Transpl Infect Dis*; 23(4), e13587.
- WHO. (2022) WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Yang, Y.L.; Xiang, Z.J.; Yang, J.H.; Wang, W.J.; Xu, Z.C., & Xiang, R.L. (2021) Adverse Effects Associated with Currently Commonly Used Antifungal Agents: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front. Pharmacol*, 12, 3046.
- Zheng, Y.Z., & Wang, S. (2019) Advances in antifungal drug measurement by liquid chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta*, 491, 132-145.
- Zijun, F.; Zhang, H., Guo, J., & Guo J. (2024) Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice, *Talanta*, Volume 266, Part 1, ISSN 0039-9140.

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN AUTORAL

Darelis Ortega González. Conceptualización, ejecución, revisión y edición.

María Teresa Illnait Zaragozí. conceptualización, revisión y edición.

Lizette Gil del Valle. conceptualización, supervisión, revisión y edición