



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática

Drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review

María Sáez-Garrido, Alberto Espuny-Miró, Agustina Ruiz-Gómez, María Sacramento Díaz-Carrasco

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia). España.

Autor para correspondencia

María Sáez Garrido
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca
Ctra. Cartagena, s/n
30120 El Palmar (Murcia). España.

Correo electrónico:
mariasaez_15@hotmail.com

Recibido el 27 de diciembre de 2020;
aceptado el 15 de marzo de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11627

Cómo citar este trabajo

Sáez-Garrido M, Espuny-Miró A, Ruiz-Gómez A, Díaz-Carrasco MS. Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(4):184-92.

Resumen

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo es identificar, mediante revisión bibliográfica sistemática, los estudios sobre interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los objetivos secundarios son describir la prevalencia de dichas interacciones y extraer información de interacciones fármaco-fármaco concretas.

Método: Búsquedas en PubMed con los términos "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning" y "conditioning regimen" y en Embase "drug interaction", "stem cell transplantation" y "transplantation conditioning", seleccionando aquellos resultados relacionados directamente con el objetivo de la revisión. Se priorizaron estudios en humanos, en idiomas inglés y español, entre enero de 2000 y noviembre de 2020.

Resultados: La revisión identificó dos grupos de estudios (epidemiológicos y de análisis de interacciones entre fármacos concretos). Los 10 estudios epidemiológicos mostraron una prevalencia de interacciones entre el 60% y el 100%, la base de datos más utilizada fue Micromedex®, el mecanismo farmacocinético y los fármacos más implicados fueron los antifúngicos azólicos, con resultados muy heterogéneos. Los 52 estudios de interacciones entre

Abstract

Objective: The present paper provides a systematic review aimed at identifying studies on pharmacological interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Secondary objectives include a characterization of the prevalence of such interactions and an investigation of their specific characteristics.

Method: A search was performed of the terms "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning", and "conditioning regimen" in the PubMed database, and of the terms "drug interaction", "stem cell transplantation", and "transplantation conditioning" in the Embase database. Only results directly related to the objective of the review were selected. Studies in humans published between January 2000 and November 2020, written in English or Spanish, were prioritized.

Results: The review identified two groups of studies: epidemiological studies and studies analyzing interactions between specific drugs. The 10 epidemiological studies selected, which showed a prevalence of interactions between 60 and 100%, mainly used the Micromedex® database, focused on pharmacokinetic interactions involving azole antifungals.

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacológica; Interacción fármaco-fármaco;
Trasplante de progenitores hematopoyéticos;
Régimen acondicionamiento; Acondicionamiento pretrasplante;
Etapa temprana postrasplante; Trasplante médula ósea;
Revisión sistemática.

KEYWORDS

Drug interactions; Drug-drug interactions;
Hematopoietic stem cell transplantation; Conditioning regimen;
Transplantation conditioning; Early post-transplant stage;
Bone marrow transplantation; Systematic review.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

fármacos fueron casi todos farmacocinéticos y se centraron fundamentalmente en las interacciones de antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina. Algunos estudios describieron la posible relación entre interacciones y reacciones adversas concretas o muertes por efectos adversos.

Conclusiones: La prevalencia de interacciones en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos es elevada, siendo los resultados heterogéneos, tanto en prevalencia como en el perfil de las interacciones. En ello repercuten las diferencias en los diseños de los estudios y en las bases de datos utilizadas. Entre los factores relacionados con el riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas destaca el elevado número de fármacos administrados. Los estudios que evalúan las interacciones fármaco-fármaco son casi todos farmacocinéticos y se centran mayoritariamente en antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina. Sería importante unificar los criterios de los estudios epidemiológicos para obtener resultados que ayuden a establecer estrategias de reducción de riesgo, investigar en mayor profundidad las interacciones de mecanismo farmacodinámico, las interacciones entre otros fármacos de uso frecuente en el trasplante y en aquellos de introducción reciente en el arsenal terapéutico.

Introducción

El objetivo del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), en indicaciones malignas, es regenerar la función medular, tras haberla suprimido al someter al paciente previamente a un régimen de acondicionamiento, y/o aportar un mecanismo antitumoral por el efecto del injerto contra el tumor^{1,2}. Después del acondicionamiento, se pueden producir diversas complicaciones³ por lo que los pacientes requieren el uso de una gran cantidad de medicamentos, lo que aumenta las posibilidades de interacciones farmacológicas (IF). Las IF más preocupantes son las que resultan perjudiciales y, en consecuencia, debemos identificarlas, prevenirlas y resolverlas para evitar sus efectos adversos sobre los pacientes^{4,5}.

Los pacientes sometidos a TPH son tratados con unos regímenes farmacológicos muy complejos, cuya combinación puede dar lugar a múltiples IF, lo que puede incrementar el riesgo de efectos adversos o reducir la efectividad del tratamiento. De hecho, algunos autores han descrito reacciones adversas graves, como rabdomiólisis^{6,7}, e incluso complicaciones mortales asociadas con IF en el contexto de TPH⁸. Otros factores que pueden contribuir a aumentar las IF son el número de fármacos administrados, la duración de la estancia en el hospital y el tipo de procedimiento al que se somete el paciente. Además, estos pacientes pueden presentar comorbilidades asociadas, incluyendo disfunción renal y hepática, deficiente estado nutricional y disminución de la unión a proteínas, lo que amplía el riesgo de IF clínicamente relevantes^{9,11}.

El objetivo primario de este trabajo es identificar, mediante revisión bibliográfica sistemática, los estudios sobre IF en pacientes sometidos a TPH. Los objetivos secundarios son describir la prevalencia de dichas IF y extraer información de interacciones fármaco-fármaco concretas.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica estructurada, en las bases de datos PubMed y Embase, buscando identificar todos los artículos originales relacionados con las IF en pacientes sometidos a TPH, siguiendo la metodología PRISMA. Se incluyeron en el análisis artículos procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales, casos clínicos o series de casos originales y cartas al editor. Los criterios de inclusión fueron artículos originales con resultados relacionados directamente con el objetivo de la revisión, publicados en inglés o español, entre el 1 de enero de 2000 y el 27 de noviembre de 2020. Los criterios de exclusión fueron publicaciones sobre IF no relacionadas con el TPH, publicaciones no relacionadas con IF, estudios no originales y los trabajos publicados solo en forma de comunicación a congreso.

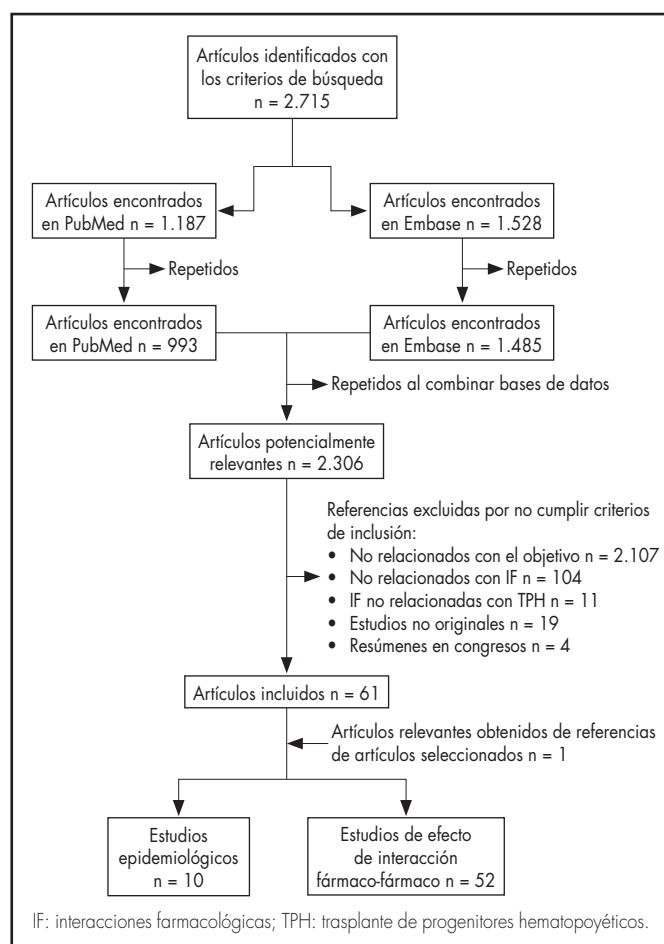
Los términos de búsqueda para "all fields" fueron: "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning" y "conditioning regimen" para la base de datos PubMed; y "drug interaction", "stem cell transplantation" y "transplantation conditioning" para la base de datos Embase, combinados con los operadores booleanos "OR" y "AND". Las publicaciones adicionales se obtuvieron de referencias relevantes, a criterio de los autores, incluidas en los artículos seleccionados inicialmente. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de selección de los artículos.

Los datos relevantes de cada publicación fueron extraídos por un autor y comprobados independientemente por otro de los autores, mientras que

Results were highly heterogeneous. Of the 52 drug interaction studies reviewed, the majority were pharmacokinetic and focused primarily on the interactions ofazole antifungals with calcineurin inhibitors. Some studies described the possible relationship between the interactions and specific adverse reactions or deaths from adverse events.

Conclusions: The prevalence of drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation is high, with heterogeneous results both in terms of prevalence and of the profile of the interactions resulting from the use of disparate study designs and databases. The most common factor associated with drug-drug interactions was the number of drugs administered. Studies evaluating drug-drug interactions are mostly pharmacokinetic and focus mainly onazole antifungals and calcineurin inhibitors. It would be important to unify the criteria followed in epidemiological studies to obtain results that may help establish risk reduction strategies and conduct a more in-depth investigation into the pharmacodynamic mechanisms involved and into the interactions between other drugs frequently used in patients undergoing transplantation, including those recently introduced in our therapeutic arsenal.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.



las discrepancias entre ambos fueron resueltas por un tercer investigador. La selección de las publicaciones pasaba un filtro inicial en el que se revisaba el título y el resumen, posteriormente se revisaba el texto completo para verificar que respondía al objetivo del estudio. En caso de información redundante, se seleccionaron los artículos más actualizados, claros y amplios.

Se recogieron y analizaron las características epidemiológicas de los estudios: tipo de estudio, base de datos utilizada, prevalencia y frecuencia de IF, número de IF totales, número de IF por paciente, IF más frecuentes, el mecanismo de acción, la severidad, los factores de riesgo y los fármacos implicados con mayor frecuencia, así como el efecto de la IF identificado en los estudios fármaco-fármaco.

Resultados

Se obtuvieron 2.715 títulos (PubMed 1.187 registros y Embase 1.528 registros). Después de eliminar los duplicados, los que por su título y resumen no tenían relación con el objetivo y los que eran resúmenes de congresos, se obtuvieron

62 registros que cumplían con los criterios de inclusión. De éstos, 10 artículos se clasificaron como epidemiológicos y 52 como estudios de análisis de los efectos de las interacciones fármaco-fármaco. Las tablas 1 y 2 recogen las características, objetivos y principales hallazgos de los estudios incluidos.

Tabla 1. Resumen de los estudios epidemiológicos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Base de datos utilizada	Objetivos	Hallazgos o resultados principales
Valverde <i>et al.</i> 2018 ⁹	Estudio observacional retrospectivo de cohortes, Brasil	53	Micromedex®	Prevalencia de IF entre agentes antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores en el acondicionamiento.	Prevalencia 69,8%. 97,3% síntomas posiblemente relacionados con IF. IF más grave: ciclofosfamida-ciclosporina.
Hadjibabaie <i>et al.</i> 2013 ¹²	Estudio transversal, Irán	83	Lexi-Interact On-Desktop software®	Frecuencia y perfil de IF. Factores de riesgo para IF.	Prevalencia 62,88%. 185 IF. IF farmacocinéticas 69,73%. IF más frecuente: cotrimoxazol-fluconazol (27,27%). Factor asociado a riesgo de IF: n.º fármacos.
Fernández de Palencia <i>et al.</i> 2017 ¹³	Estudio observacional prospectivo descriptivo, España	58	Micromedex® y Drug-Interaction Facts®	Prevalencia de IF clínicamente relevantes, IF más frecuentes y factores de riesgo asociados de los pacientes ingresados en hospitalización de la unidad de hematología.	Prevalencia 74,1% (Micromedex®) y 56,8% (Drug-Interaction Facts®). 2.061 IF en 317 tratamientos de 58 pacientes (73 tratamientos de 10 pacientes fueron de TPH). Fármacos más frecuentes implicados: antifúngicos azólicos, inmunosupresores, antieméticos, antidepresivos, antiácidos y corticoides. Factor de riesgo asociado con IF: mayor n.º de fármacos no antineoplásicos.
Gholaminezhad <i>et al.</i> 2014 ¹⁴	Estudio observacional retrospectivo, Irán	384	Lexi-Interact On-Desktop	Patrón y factores asociados a las IF potenciales graves y moderadas en las etapas previas e inmediatas después del TPH.	Prevalencia 100%. 13.600 IF. Mediana IF/paciente: 41. 100% pacientes ≥ 1 IF, 81,8% IF gravedad moderada, 54,3% IF farmacocinéticas, IF más frecuente: cotrimoxazol-fluconazol (95,3%). 61,5% IF causadas por fármacos relacionados con TPH. Factores de riesgo asociados a IF: tipo de TPH y n.º fármacos administrados.
Egger <i>et al.</i> 2010 ¹⁵	Estudio observacional retrospectivo, Suiza	36	Drug-Reax®	Prevalencia y frecuencia de IF potenciales de antifúngicos.	Prevalencia 86,11%. 57 IF en 31 pacientes, IF más frecuente: voriconazol-ciclosporina (20 pacientes).
Guastaldi y Secoli. 2011 ¹⁶	Estudio prospectivo transversal, Brasil	70	Drug Interactions Facts® y Drug Interactions Handbook®	Prevalencia de IF potenciales de los antimicrobianos utilizados (frecuencia y gravedad), factores asociados a las IF.	Prevalencia 71,4%. 13 IF en 50% pacientes (fluconazol 53,8%, ciprofloxacino 30,8% y cotrimoxazol 15,4%). IF gravedad moderada 92,3%, de inicio tardío 61,5% y con necesidad de monitorizar la terapia 76,9%. Factores asociados al riesgo de IF: ≥ 4 fármacos, edad 40-49 años y sexo masculino.
Jaklic <i>et al.</i> 2013 ¹⁷	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	84	University of Washington Drug Interaction Database, Stockley's Drug Interactions, Lexicomp™, Micromedex®, Drugs.com	Prevalencia de IF de ácido micofenólico en los primeros 21 días post-TPH.	Prevalencia 87%. 135 IF. 87% pacientes ≥ 1 IF. 5,9% fármacos ≥ 1 IF. Mediana IF/paciente 2 (0-4). 10 IF ↓AUC y 1 IF ↑AUC del ácido micofenólico. IF más frecuentes implicaron: ciclosporina (n = 58), omeprazol (n = 28) y pantoprazol (n = 20). Mayoría de IF relacionadas con medicación específica de TPH.
Sánchez <i>et al.</i> 2019 ¹⁸	Estudio observacional retrospectivo, Francia	31	Theriaque®	Prevalencia y densidad de IF, y evolución de la función renal.	Prevalencia 25,6%. 795 IF (66 farmacocinéticas y 729 farmacodinámicas). IF contraindicadas: raras y farmacocinéticas. Media IF relacionadas con nefrotoxicidad/paciente: 7. Media días de IF relacionadas con nefrotoxicidad/paciente: 77. ↓TFG se correlacionó con el n.º días de posibles IF nefrotóxicas.
Guastaldi <i>et al.</i> 2011 ¹⁹	Estudio transversal, Brasil	70	Drug-Reax®	Prevalencia de posibles IF en el momento de la preinfusión (día -1) y descripción de IF (frecuencia y gravedad).	Prevalencia 60,0%. 128 IF (85,9% gravedad moderada, 52,3% farmacocinéticas, 82,8% de inicio tardío). 60% pacientes ≥ 1 IF, 21,4% pacientes ≥ 1 IF grave. IF graves más frecuentes: fluconazol-cotrimoxazol, diazepam-fentanilo, fluconazol-levofloxacino y fluconazol-fentanilo.
Trevisan <i>et al.</i> 2015 ²⁰	Estudio transversal, Brasil	40	Drug-Reax®	Prevalencia de IF el día de la infusión de células madre hematopoyéticas (día 0).	Prevalencia 82,5%. 80,9% IF graves. 61,9% IF de tiempo de inicio no clasificado. 52,4% IF con evidencia científica buena o excelente.

AUC: área bajo la curva; IF: interacción farmacológica; TFG: tasa de filtrado glomerular; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 2. Resumen de los estudios farmacocinéticos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hallazgos principales
Cool y Gulbis. 2013 ⁶	Caso clínico, Estados Unidos	1	Rabdomiólisis secundaria a simvastatina sospechando de IF de ésta con voriconazol.
Vives <i>et al.</i> 2008 ⁷	Carta al editor (caso clínico), España	1	El uso concomitante de simvastatina, ciclosporina A y risperidona dio lugar a rabdomiólisis e insuficiencia renal.
Yang <i>et al.</i> 2013 ⁸	Estudio observacional retrospectivo, China	104	Itraconazol y voriconazol aumentan las concentraciones de ciclosporina A.
Leather <i>et al.</i> 2006 ²¹	Estudio observacional prospectivo, Estados Unidos	17	Itraconazol aumenta las concentraciones de tacrólimus y ciclosporina A. No hay correlación entre concentraciones de itraconazol y concentraciones de tacrólimus o ciclosporina A. Son necesarias reducciones de dosis de tacrólimus y ciclosporina A entre el 50-100% cuando se inicia itraconazol.
Kawazoe <i>et al.</i> 2006 ²²	Serie de casos retrospectiva, Japón	3	La concentración de tacrólimus en sangre aumentó 4,5 veces después de cambiar de fluconazol a voriconazol, lo que requirió una reducción de dosis de tacrólimus de un 20%.
Mihara <i>et al.</i> 2008 ²³	Estudio observacional retrospectivo, Japón	53	El cambio de vía de administración de fluconazol de intravenosa a oral aumentó significativamente los niveles de ciclosporina A y tacrólimus.
Mori <i>et al.</i> 2009 ²⁴	Estudio observacional retrospectivo, Japón	10	Itraconazol vía oral aumenta las concentraciones de los inhibidores de calcineurina. El aumento del nivel plasmático de itraconazol se correlacionó significativamente con el aumento en las concentraciones de los inhibidores de la calcineurina.
Nara <i>et al.</i> 2010 ²⁵	Carta al editor (caso clínico), Japón	1	Itraconazol inhibe metabolismo de tacrólimus a través del CYP3A4.
Mori <i>et al.</i> 2012 ²⁶	Estudio observacional retrospectivo, Japón	25	La concentración de tacrólimus aumentó significativamente al administrarse con voriconazol oral. La concentración plasmática de voriconazol no se correlacionó con el aumento de la concentración de tacrólimus.
Kikuchi <i>et al.</i> 2012 ²⁷	Estudio observacional retrospectivo, Japón	20	IF entre voriconazol y ciclosporina. Voriconazol aumentó significativamente la concentración de ciclosporina al administrarse concomitantemente. La concentración plasmática de voriconazol no se correlacionó significativamente con el aumento de las concentraciones de ciclosporina.
Nara <i>et al.</i> 2013 ²⁸	Estudio observacional prospectivo, Japón	16	Itraconazol aumentó las concentraciones de ciclosporina A y tacrólimus. La magnitud de la IF entre tacrólimus oral e itraconazol fue significativamente mayor que entre la ciclosporina oral e itraconazol.
Iwamoto <i>et al.</i> 2015 ²⁹	Estudio prospectivo de cohortes, Japón	21	Voriconazol aumentó significativamente la concentración de tacrólimus. La variabilidad de la concentración en sangre de tacrólimus intravenoso podría explicarse por la variación genética de CYP3A5. La magnitud de la interacción hepática entre tacrólimus y voriconazol se ve afectada por el polimorfismo genético de los genes CYP3A5 y CYP2C19.
El-Asmar <i>et al.</i> 2015 ³⁰	Caso clínico, Estados Unidos	1	Cotrimoxazol vía tópica aumenta los niveles de sirólimus y tacrólimus.
Masoumi <i>et al.</i> 2017 ³¹	Estudio prospectivo de cohortes, Irán	29	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente después del inicio de voriconazol, tanto en vía oral como intravenosa sin diferencias estadísticamente significativas. Hubo una correlación significativa entre la concentración plasmática de voriconazol y el porcentaje de incremento de la concentración de ciclosporina.
Valenzuela <i>et al.</i> 2017 ³²	Estudio observacional retrospectivo, Chile	7	Voriconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A.
Kieu <i>et al.</i> 2018 ³³	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	30	Isavuconazol aumenta moderadamente las concentraciones de tacrólimus y sirólimus.
Collins <i>et al.</i> 2019 ³⁴	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	79	Los pacientes que no recibieron una reducción empírica de la dosis de posaconazol tardaron más tiempo ($p < 0,05$) en conseguir una concentración terapéutica de tacrólimus, la tasa de niveles supratrapéuticos fue más alta ($p < 0,001$) que los que recibieron una reducción empírica de la dosis.
Mimura <i>et al.</i> 2019 ³⁵	Estudio observacional retrospectivo, Japón	52	Voriconazol aumentó el nivel sérico de tacrólimus más marcadamente que fluconazol, después de cambiar el tacrólimus de vía intravenosa a vía oral de liberación prolongada.
Utano <i>et al.</i> 2020 ³⁶	Estudio observacional retrospectivo, Japón	38	Los pacientes con voriconazol mostraron una concentración de tacrólimus más alta independientemente de la vía de administración, aunque el aumento fue mayor cuando se administró tacrólimus vía oral.
Marty <i>et al.</i> 2006 ³⁷	Serie de casos, Estados Unidos	11	Voriconazol y sirólimus pueden coadministrarse de manera segura si hay una reducción empírica inicial de la dosis de sirólimus del 90%.
Said <i>et al.</i> 2006 ³⁸	Caso clínico, Estados Unidos	1	Itraconazol aumentó las concentraciones de sirólimus, pudiendo relacionarse esta IF con la causa de la muerte del paciente (infección por adenovirus diseminado que condujo a un fallo multiorgánico terminal).

Tabla 2 (cont.). Resumen de los estudios farmacocinéticos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hallazgos principales
Kubiak <i>et al.</i> 2012 ³⁹	Serie de casos, Estados Unidos	15	El uso simultáneo de posaconazol y sirólimus es seguro con una reducción empírica de la dosis de sirólimus del 33% al 50%.
Ceberio <i>et al.</i> 2015 ⁴⁰	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	67	La administración conjunta de sirólimus y voriconazol es segura y bien tolerada si se reduce empíricamente la dosis de sirólimus un 90%.
Greco <i>et al.</i> 2016 ⁴¹	Estudio observacional retrospectivo, Italia	49	Fue necesaria una reducción de la dosis diaria de sirólimus del 55-70% en 19 de estos pacientes después de la introducción de posaconazol. A pesar de la reducción, 1/3 de los pacientes experimentaron elevación de los niveles séricos de sirólimus en la primera semana de coadministración.
Nwaroh <i>et al.</i> 2018 ⁴²	Serie de casos, Canadá	3	La interrupción de fluconazol originó una reducción marcada en los niveles mínimos de sirólimus, requiriendo un aumento > 200% en su dosis para alcanzar niveles terapéuticos.
Marr <i>et al.</i> 2004 ⁴³	Ensayo aleatorizado comparativo, Estados Unidos	105	Los pacientes que recibieron fluconazol tuvieron una mayor exposición a ciclofosfamida y a des-cloro-etil-ciclofosfamida, mientras que los que recibieron itraconazol tuvieron una mayor exposición a 4-hidroxi-ciclofosfamida y a 4-keto-ciclofosfamida, metabolitos más tóxicos.
Miura <i>et al.</i> 2011 ⁴⁴	Caso clínico, Japón	1	La concentración de S-warfarina aumentó 7,3 veces al administrarse concomitantemente con itraconazol oral.
Fakih <i>et al.</i> 2012 ⁴⁵	Carta al editor (series de casos), Estados Unidos	5	Las concentraciones sistémicas de budesonida pueden aumentar con la administración concomitante de un azol.
Yasu <i>et al.</i> 2016 ⁴⁶	Estudio observacional retrospectivo, Japón	59	Niveles mínimos de voriconazol fueron significativamente más altos en pacientes en tratamiento concomitante con lansoprazol en comparación con rabeprazol.
Furrer <i>et al.</i> 2002 ⁴⁷	Estudio observacional retrospectivo comparativo, Suiza	84	La administración concomitante de anfotericina B y ciclosporina A conduce a un empeoramiento de la función renal estadísticamente significativo, pero clínicamente tolerable.
Nagamura <i>et al.</i> 2003 ⁴⁸	Estudio observacional retrospectivo, Japón	103	Ciclofosfamida puede reducir las concentraciones séricas de ciclosporina A durante al menos dos semanas después del acondicionamiento.
Ibrahim <i>et al.</i> 2008 ⁴⁹	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	26	Aprepitant produjo un aumento estadísticamente significativo de las concentraciones séricas de tacrólimus al administrarse simultáneamente, pero no se vio reflejado clínicamente gracias a la monitorización farmacocinética.
Shayani <i>et al.</i> 2012 ⁵⁰	Serie de casos, Estados Unidos	85	La combinación de sirólimus y aprepitant conduce a un aumento doble en los niveles de sirólimus, debido a que ambos son sustratos para CYP3A4, lo que no ocurre con la combinación de tacrólimus y aprepitant.
Fukuoka <i>et al.</i> 2010 ⁵¹	Estudio observacional, Japón	6	La estabilidad en las concentraciones de tacrólimus con y sin tratamiento concomitante con micafungina dio lugar a la conclusión de que no había IF entre ambos.
Inoue <i>et al.</i> 2012 ⁵²	Estudio comparativo prospectivo, Japón	15	Micafungina a dosis de 150 mg/día es segura y no interactúa significativamente con ciclosporina.
Nishimoto <i>et al.</i> 2017 ⁵³	Estudio observacional retrospectivo, Japón	50	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente tras la administración conjunta con caspofungina. Sin embargo, no hubo diferencias en la concentración de tacrólimus.
Miceli <i>et al.</i> 2012 ⁵⁴	Carta al editor (caso clínico), Estados Unidos	1	Ritonavir aumenta las concentraciones séricas de tacrólimus al administrarse concomitantemente.
Bernard <i>et al.</i> 2014 ⁵⁵	Estudio observacional retrospectivo, Francia	51	Las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina A aumentaron significativamente en pacientes tratados con nicardipino y amlodipino, mientras que se mantuvieron estables en pacientes tratados con lacidipino.
Bleyzac <i>et al.</i> 2014 ⁵⁶	Serie de casos, Francia	6	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente después de 3 a 7 días de tratamiento con imatinib.
Atiq <i>et al.</i> 2016 ⁵⁷	Estudio observacional retrospectivo, Países Bajos	16	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente en todos los pacientes tras la administración concomitante con imatinib. El ajuste de dosis según niveles dio lugar a una disminución del 27% de la dosis de ciclosporina.
Kitazawa <i>et al.</i> 2017 ⁵⁸	Estudio observacional retrospectivo, Japón	6	Fentanilo disminuyó el aclaramiento de tacrólimus al administrarse concomitantemente. Se propuso que la dosis de tacrólimus se redujera un 40% cuando se usara en combinación con fentanilo.
Guo <i>et al.</i> 2019 ⁵⁹	Serie de casos, Japón	3	Letemovir inhibe el CYP3A4 y aumenta la concentración de tacrólimus de 1,5 a 2 veces, independientemente de la vía de administración.
Maples <i>et al.</i> 2020 ⁶⁰	Carta al editor, Estados Unidos	1	Letemovir en combinación con tacrólimus o ciclosporina se puede usar de forma segura. No se recomiendan ajustes de dosis de los inhibidores de calcineurina previos a la administración de letemovir.

Tabla 2 (cont.). Resumen de los estudios farmacocinéticos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hallazgos principales
Mancini <i>et al.</i> 2020 ⁶¹	Caso clínico, Estados Unidos	1	Los niveles de ciclosporina aumentaron un 70% tras la administración concomitante con midostaurina. La dosis de ciclosporina se redujo finalmente un 40% para conseguir niveles terapéuticos.
Nilsson <i>et al.</i> 2003 ⁶²	Estudio observacional comparativo retrospectivo, Suecia	24	Metronidazol aumenta significativamente los niveles de busulfán, por lo que debe evitarse su uso simultáneo.
Chung <i>et al.</i> 2017 ⁶³	Caso clínico, Corea del Sur	1	Metronidazol reduce el aclaramiento de busulfán un 57% respecto al previo a la administración concomitante.
Sjoo <i>et al.</i> 2003 ⁶⁴	Estudio observacional retrospectivo, Suecia	10	N-acetilcisteína es segura y no altera el efecto mieloablativo del busulfán.
de Castro <i>et al.</i> 2013 ⁶⁵	Estudio observacional retrospectivo, Brasil	26	Los pacientes tratados con fludarabina deberían recibir dosis de busulfán un 30% más bajas que si no la llevaran.
Sweiss <i>et al.</i> 2019 ⁶⁶	Caso clínico, Estados Unidos	1	El aumento de citoquinas, común durante el tratamiento con blinatumomab, puede conducir a la supresión del CYP3A4, por el que se metaboliza el busulfán, reduciendo su aclaramiento.
Bubalo <i>et al.</i> 2012 ⁶⁷	Estudio aleatorizado doble ciego controlado por placebo, Estados Unidos	1	Aprepitant se absorbe bien y no autoinduce su metabolismo y no produce IF con ciclofosfamida o sus metabolitos.
Wasko <i>et al.</i> 2017 ⁶⁸	Caso clínico, Estados Unidos	1	Rifampicina disminuye las concentraciones de sirólimus.
Engle y Fair. 2017 ⁶⁹	Caso clínico, Estados Unidos	1	Mirabegron aumenta las concentraciones de sirólimus.

IF: interacción farmacológica.

Ocho de los 10 estudios epidemiológicos se centraban exclusivamente en pacientes sometidos a TPH, mientras que dos de ellos incluían también pacientes hematológicos en general^{12,13}. El estudio en el que se incluyeron más pacientes contó con 384¹⁴. Seis estudios analizaron las IF del total de fármacos administrados, dos estudios se centraron en IF asociadas al uso de antimicrobianos^{15,16}, uno en IF asociadas a antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores⁹ y otro en IF asociadas al ácido micofenólico¹⁷. El estudio de Sánchez *et al.* analizó de forma separada aquellas IF que pudiesen afectar a la función renal y las relacionó con reducción en la tasa de filtración glomerular¹⁸.

La mayoría de los estudios informaban sobre la base de datos utilizada, la prevalencia de IF, los fármacos más comúnmente implicados en las IF y las combinaciones de fármacos que presentaban más IF y de mayor gravedad. La base de datos más utilizada fue Micromedex^{9,13,15,17}. El estudio que más IF totales obtuvo en su población fue el de Gholaminezhad *et al.*¹⁴, con 13.600 IF en 384 pacientes, mientras que el que menos IF detectó fue el de Guastaldi y Secoli⁶, con 13 IF en 35 pacientes.

En cuanto a la prevalencia de IF por paciente, ésta osciló entre el 60% descrito por Guastaldi *et al.*¹⁹, utilizando la base de datos Drug Reax[®], y el 100% en el estudio de Gholaminezhad *et al.*¹⁴, utilizando Lexi-Interact[®]. Fernández de Palencia *et al.*¹³, con una metodología distinta, describieron una prevalencia de IF por prescripción del 56,8%, utilizando Drug Interaction Facts[®] y un 74,1% con Micromedex[®], en población hematológica no exclusivamente en TPH.

El mecanismo de acción de las IF detectadas fue mayoritariamente farmacocinético^{12,14,19}, el inicio tardío^{16,19}, la severidad moderada^{14,16,19} o grave²⁰. El estudio de Sánchez *et al.*, sin embargo, indicó una prevalencia de IF farmacocinéticas diez veces menor que las IF farmacodinámicas¹⁸. Los antifúngicos azólicos se encontraron entre los fármacos más implicados en las IF en 6 de los 10 estudios epidemiológicos^{12,16,19}.

Entre los factores que se asociaron al riesgo de IF se describen el número de medicamentos^{12,14,16}, medicación concomitante no antineoplásica^{13,17} y la edad y el sexo masculino según el estudio de Guastaldi y Secoli⁶.

De los 52 estudios de análisis de los efectos de las interacciones fármaco-fármaco, la mayoría farmacocinéticos, 18 trataban de la IF entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina^{7,8,21-36}; 6 estudios de la IF entre antifúngicos azólicos y sirólimus³⁷⁻⁴²; 5 estudios de la IF entre antifúngicos azólicos y otros fármacos (ciclofosfamida⁴³, warfarina⁴⁴, budeso-

nida⁴⁵, simvastatina⁶, inhibidores de la bomba de protones⁴⁶); 15 estudios de la IF entre inhibidores de la calcineurina y otros fármacos (anfotericina B⁴⁷, ciclofosfamida⁴⁸, aprepitant^{49,50}, micafungina^{51,52}, caspofungina⁵³, ritonavir⁵⁴, bloqueadores de los canales de calcio⁵⁵, imatinib^{56,57}, fentanilo⁵⁸, letermovir^{59,60}, midostaurina⁶¹); 5 estudios sobre la IF de busulfán y otros fármacos (metronidazol^{62,63}, N-acetilcisteína⁶⁴, fludarabina⁶⁵, blinatumomab⁶⁶); un estudio sobre la IF entre aprepitant y ciclofosfamida⁶⁷, un estudio sobre la IF entre rifampicina, sirólimus y voriconazol⁶⁸ y otro estudio sobre la IF entre sirólimus y mirabegron⁶⁹. Los efectos principales de estas IF se recogen en la tabla 2.

Según el estudio de Yang *et al.*⁸, 10 pacientes sufrieron complicaciones mortales asociadas potencialmente con la IF entre ciclosporina A e itraconazol o voriconazol al experimentar niveles supratrapéuticos de ciclosporina. Seis pacientes desarrollaron enfermedad injerto contra receptor de grado I a III y finalmente murieron por síndrome de neumonía idiopática o por hemorragia alveolar; otros cuatro pacientes murieron por complicaciones neurológicas asociadas a ciclosporina A. Otros autores describen reacciones graves, en concreto rhabdomiólisis asociada a interacción entre azoles y estatinas^{6,7}.

Discusión

El presente trabajo ha recopilado los estudios publicados sobre las IF en pacientes sometidos a TPH en los últimos 20 años. Destacan en los resultados de la búsqueda bibliográfica dos grupos de estudios: los epidemiológicos y los que analizan el resultado de la IF entre dos fármacos o grupos de fármacos concretos.

Los estudios epidemiológicos sobre las IF en pacientes sometidos a TPH son escasos y están realizados con metodologías muy dispares que muestran unos resultados heterogéneos. Se puede destacar de ellos la elevada prevalencia de IF en esta población, en particular de IF consideradas potencialmente graves o contraindicadas, y la heterogeneidad de resultados asociada, entre otros motivos, al uso de diferentes bases de datos.

Diversos autores han puesto de manifiesto esta heterogeneidad^{70,71}, con diferencias relevantes en la prevalencia obtenida en una misma población al analizar con bases distintas. Por ejemplo, la diferente prevalencia descrita en pacientes hematológicos por Fernández de Palencia *et al.*¹³, del 56,8% usando Lexi Interaction Facts[®] y 74,1% usando Micromedex[®], se observa en

mayor grado en pacientes oncológicos⁷² (80% con Micromedex® y 30% con Drug Interaction Facts®) y en menor grado en pacientes oncohematológicos pediátricos⁷³ (44,7% con Micromedex® y 51,3% con Drug Interaction Facts®). Un análisis estadístico de la concordancia entre estas dos bases de datos, comparando las IF detectadas en 1.166 tratamientos, pone de manifiesto una concordancia débil en la capacidad de detección de la presencia de IF potenciales y nula en los grados de severidad y evidencia científica otorgados a la misma IF⁷¹. Esta heterogeneidad dificulta su uso para la toma de decisiones en la práctica asistencial.

Destacan, en los estudios epidemiológicos, las IF entre grupos de fármacos de uso habitual en el TPH y riesgo bien conocido, como inhibidores de calcineurina y azoles. Sin embargo, emergen otras IF relevantes y quizás menos conocidas por los prescriptores, como las asociadas a los fármacos depresores del sistema nervioso central (benzodiazepinas, mórficos, etc.), antieméticos, corticoides, inhibidores de la bomba de protones, anti-depresivos o antibióticos, descritas igualmente en estudios epidemiológicos en otros escenarios⁷⁴⁻⁷⁶.

El resto de los estudios, centrados mayoritariamente en una IF entre dos fármacos, destacan por focalizarse en el mecanismo de acción farmacocinético, no encontrando ninguno basado en IF farmacodinámicas. Los estudios farmacocinéticos tienen un patrón más similar a la hora de recoger la información.

La mayoría de los artículos publicados describen la IF entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina, que origina un aumento de las concentraciones séricas de los inhibidores de la calcineurina, al inhibir el metabolismo por el CYP3A4. Aunque, dependiendo del antifúngico y del inhibidor de calcineurina en cuestión, existen diferencias en cuanto a la potencia de la IF; por ejemplo, el aumento de las concentraciones séricas de los inhibidores de la calcineurina es aparentemente mayor con voriconazol que con fluconazol^{22,35}, mientras que la magnitud de la IF con itraconazol es significativamente mayor para tacrólimus que para ciclosporina²⁸. Varios estudios demuestran que las concentraciones de los azoles no se correlacionan con el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la calcineurina^{26,27}, aunque Masoumi *et al.* indican que sí existe dicha correlación³¹. Además, la vía de administración también desempeña un papel importante, ya que, por ejemplo, el fluconazol administrado por vía oral tiene un mayor impacto que por vía intravenosa en sus IF con los inhibidores intravenosos de la calcineurina²³, o el tacrólimus vía oral se ve más afectado por el uso concomitante de voriconazol³⁰. Cabe destacar que uno de los estudios identifica la implicación potencial de la IF entre ciclosporina y voriconazol o itraconazol en la muerte de diez pacientes que experimentaron niveles supratrapéuticos de ciclosporina: seis murieron por síndrome de neumonía idiopática o por hemorragia alveolar tras el desarrollo de enfermedad injerto contra receptor y cuatro por complicaciones neurológicas asociadas a ciclosporina A⁸.

Los antifúngicos azólicos están implicados en otra IF causada por su uso concomitante con sirolimus^{37,42}, provocando un aumento de las concentraciones séricas de éste y requiriendo una reducción empírica de la dosis antes de combinarlo con azoles. También en la IF con fármacos como ciclofosfamida, en la que es más seguro utilizar fluconazol que itraconazol, ya que fluconazol inhibe el CYP2C9, lo que produce menor formación del 4-hidroxi-ciclofosfamida, metabolito tóxico de la ciclofosfamida⁴³. Los azoles también aumentan las concentraciones séricas de warfarina⁴⁴, budesonida⁴⁵, simvastatina⁶ y lansoprazol⁴⁶.

Por su parte, los inhibidores de la calcineurina están implicados en un gran número de IF, además de las producidas con los azoles. Las concentraciones de tacrólimus y de ciclosporina no parecen estar influenciadas por la presencia de micafungina^{51,52}, tampoco la caspofungina influye en los niveles de tacrólimus; sin embargo, ésta parece aumentar las concen-

traciones séricas de ciclosporina⁵³. La ciclosporina, en combinación con anfotericina B, conduce a un empeoramiento de la función renal estadísticamente significativo, pero clínicamente tolerable si se realiza una infusión de 24 horas y una estricta reposición de sales⁴⁷. Además, la ciclosporina también se ha visto involucrada en IF con ciclofosfamida, la cual puede reducir sus concentraciones séricas⁴⁸.

La mayoría de los estudios coinciden en el efecto de las IF que se producen entre los inhibidores de la calcineurina y otros fármacos, como el imatinib, que aumenta las concentraciones de ciclosporina^{56,57}. Sin embargo, otros difieren; así, Shayani *et al.*⁵⁰, en su estudio con 85 pacientes, concluyen que aprepitant aumenta las concentraciones de sirolimus pero no las de tacrólimus; en cambio, Ibrahim *et al.*⁴⁹, con 26 pacientes en su estudio, sostienen que aprepitant sí aumenta las concentraciones de tacrólimus. Otro ejemplo lo encontramos en el estudio de Maples *et al.*⁶⁰, con 46 pacientes, que defiende que no es necesario realizar ajustes de dosis de los inhibidores de calcineurina previos a la administración de letermovir; en cambio, la serie de tres casos publicada por Guo *et al.*⁵⁹, sostiene que letermovir inhibe el CYP3A4 y aumenta las concentraciones de tacrólimus, aconsejando reducciones de dosis.

También cabe destacar estudios con varios fármacos de un mismo grupo terapéutico que muestran distinto perfil de IF. Así, Bernard *et al.*⁵⁵ concluyen que nicardipino y amlodipino aumentan las concentraciones séricas de ciclosporina, mientras que lacidipino no interacciona con ésta. Por último, cabe destacar dos estudios que demostraron que la administración concomitante de metronidazol⁶² y fludarabina⁶⁵ con busulfán aumenta las concentraciones séricas de éste.

Es muy relevante la publicación de casos clínicos que ponen de manifiesto consecuencias graves de algunas IF, como el presentado por Vives *et al.*, en 2008, que describe cómo el uso concomitante de simvastatina, ciclosporina A y risperidona dio lugar a rabdomiólisis e insuficiencia renal⁷. También aquellos que describen IF relevantes con fármacos de reciente introducción en el mercado, como es el caso publicado recientemente por Mancini *et al.*, que describe un aumento del 70% en los niveles séricos de ciclosporina A, por el uso concomitante con midostaurina⁶¹.

La principal limitación del presente estudio se deriva de la heterogeneidad de los estudios analizados y la ausencia de datos que cuantifiquen el impacto de las IF en los resultados clínicos de los pacientes.

En conclusión, la prevalencia de las IF en pacientes sometidos a TPH es alta en todos los estudios, siendo los resultados heterogéneos entre los diferentes autores, tanto en prevalencia como en el perfil de las IF. En ello repercuten las diferencias en los diseños de los estudios y en las bases de datos utilizadas. Entre los factores relacionados con el riesgo de que se produzcan IF destaca el elevado número de fármacos administrados a los pacientes. Los estudios que evalúan las interacciones fármaco-fármaco son todos farmacocinéticos y se centran mayoritariamente en las IF producidas entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina, o bien estos dos grupos con otros fármacos. Sería importante unificar los criterios de los estudios epidemiológicos para obtener unos resultados más consistentes que ayuden a establecer estrategias de reducción de riesgo, e investigar las IF de mecanismo farmacodinámico, así como estudiar en mayor profundidad las IF entre otros fármacos de uso muy frecuente en los TPH y en aquellos de introducción reciente en el arsenal terapéutico.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Adelstein KE, Anderson JG, Taylor AG. Importance of meaning-making for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(2):E172-84. DOI: 10.1188/14.ONF.E172-E184
- Rifón JJ. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: *An Sist Sanit Navar [Internet]*. 2006 [consultado 01/04/2020]; p. 29. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013&lng=en&m=iso&lng=en
- Galgano L, Hutt D. HSCT: How does it work? En: Kenyon M, Babic A, editores. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2018 [consultado 01/04/2020]. p. 23-36. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-50026-3_2
- Amariles P, Andrés Giraldo N, José Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clínica*. 2007;129(1):27-35. DOI: 10.1157/13106681

5. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(1):49-59. DOI: 10.1080/17425255.2019.1552256
6. Cool RM, Gulbis AM. Rhabdomyolysis after concomitant use of simvastatin and voriconazole in an allogeneic stem cell transplant patient. *J Pharm Technol [Internet].* 2013 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/875512251302900306>
7. Vives S, Baille M, Montané E, Ribera JM. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria a la interacción de simvastatina, ciclosporina A y risperidona en un paciente receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Med Clínica.* 2008;131(17):676. DOI: 10.1157/13128732
8. Yang T, Wu XM, Qiu HQ, Fu DH, Hu JD, Li J, *et al.* Adverse drug interactions as a high-risk factor for lethal post-transplant complications in Chinese population. *Clin Transplant.* 2013;27(2):255-60. DOI: 10.1111/ctr.12070
9. Valverde IA, da Silva MJ, Retto MP. Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(5):1105-11. DOI: 10.1177/1078155218775195
10. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):989-1006. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.11.029
11. Manitspitikul W, McCann E, Lee S, Weir MR. Drug interactions in transplant patients: what everyone should know. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(5):404-11. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32832edcb2
12. Hadjibabaie M, Badri S, Ateei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug–drug interactions at a referral hematology–oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(6):1619-27. DOI: 10.1007/s00280-013-2162-5
13. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug–drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2017;23(6):443-53. DOI: 10.1177/1078155216664201
14. Gholaminezhad S, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi MR, Radfar M, Karimzadeh I, *et al.* Pattern and associated factors of potential drug–drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol.* 2014;93(11):1913-22. DOI: 10.1007/s00277-014-2122-0
15. Egger SS, Meier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krähenbühl S, *et al.* Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(7):1197-203. DOI: 10.1038/bmt.2009.325
16. Guastaldi RBF, Secoli SR. Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19(4):960-7. DOI: 10.1590/s0104-11692011000400015
17. Jaklič A, Collins CJ, Mrhar A, Srorr ML, Sandmaier BM, Bemer MJ, *et al.* High prevalence of potential drug interactions affecting mycophenolic acid pharmacokinetics in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(9):711-7. DOI: 10.5414/CP201884
18. Sánchez L, Bacle A, Lamy T, Le Corre P. Potential drug–drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(5):827-35. DOI: 10.1007/s00280-019-03791-9
19. Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug–drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(6):1002-9. DOI: 10.1007/s11096-011-9574-2
20. Trevisan DD, Silva JB, Oliveira HC, Secoli SR, Lima MHM. Prevalence and clinical significance of potential drug–drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(2):393-400. DOI: 10.1007/s00280-014-2657-8
21. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(3):325-34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.022
22. Kawazoe H, Takiguchi Y, Tanaka H, Fukuoka N, Ohnishi H, Ishida T, *et al.* Change of the blood concentration of tacrolimus after the switch from fluconazole to voriconazole in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(12):2528-31. DOI: 10.1248/bpb.29.2528
23. Mihara A, Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Iketani O, Tanigawara Y, *et al.* Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):89-91. DOI: 10.1007/s00228-007-0395-0
24. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol.* 2009;90(1):103-7. DOI: 10.1007/s12185-009-0344-z
25. Nara M, Takahashi N, Miura M, Saitoh H, Kagaya H, Sawada K. Effect of oral itraconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in a hematopoietic stem cell transplant recipient with CYP3A5*3/*3. *Am J Hematol.* 2010;85(8):634-5. DOI: 10.1002/ajh.21759
26. Mori T, Kato J, Yamane A, Sakurai M, Kohashi S, Kikuchi T, *et al.* Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2012;95(5):564-9. DOI: 10.1007/s12185-012-1057-2
27. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(5):E544-8. DOI: 10.1111/ctr.12016
28. Nara M, Takahashi N, Miura M, Niioka T, Kagaya H, Fujishima N, *et al.* Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(6):1321-9. DOI: 10.1007/s00228-013-1471-2
29. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, Nakatani K, Gayle AA, Nobori T, *et al.* Effect of genetic polymorphism of CYP3A5 and CYP2C19 and concomitant use of voriconazole on blood tacrolimus concentration in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit.* 2015;37(5):581-8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000182
30. El-Asmar J, González R, Bookout R, Mishra A, Kharfan-Dabaja MA. Clotrimazole troches induce supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient resulting in acute kidney injury. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(4):157-61. DOI: 10.1016/j.hemonc.2015.11.001
31. Masoumi HT, Hadjibabaie M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(2):77-82. DOI: 10.4103/jrpp.jrpp_16_163
32. Valenzuela R, Torres JP, Salas C, Gajardo I, Palma J, Catalán P, *et al.* Evaluación de interacción medicamentosa de voriconazol-ciclosporina en pacientes pediátricos que reciben trasplante de precursores hematopoyéticos (2013-2014). *Rev Chil Infectol.* 2017;34(1):1-8. DOI: 10.4067/S0716-10182017000100002
33. Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, Nakamura R, Pon D. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: A drug–drug interaction study. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13007. DOI: 10.1111/tid.13007
34. Collins J, Shea K, Parsad S, Plach K, Lee P. The impact of initiating posaconazole on tacrolimus pharmacokinetics in allogeneic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract [Internet].* 2019 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155219833440>
35. Mimura A, Yamaori S, Ikemura N, Katsuyama Y, Matsuzawa N, Ohmori S. Influence of azole antifungal drugs on blood tacrolimus levels after switching from intravenous tacrolimus to once-daily modified release tacrolimus in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(4):565-71. DOI: 10.1111/jcpt.12834
36. Utano T, Kato M, Osumi T, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, *et al.* Tacrolimus blood concentration increase depends on administration route when combined with voriconazole in pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2020;24(1):e13619. DOI: 10.1111/ptr.13619
37. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, *et al.* Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(5):552-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.12.032
38. Said A, Garnick JJ, Dieterle N, Peres E, Abidi MH, Ibrahim RB. Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(2):289-95. DOI: 10.1592/phco.26.2.289
39. Kubiak DV, Koo S, Hammond SP, Armand P, Baden LR, Antin JH, *et al.* Safety of posaconazole and sirolimus coadministration in allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(9):1462-5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.015
40. Ceberio I, Dai K, Devlin SM, Barke JN, Castro-Malaspina H, Goldberg JD, *et al.* Safety of voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(3):438-43. DOI: 10.1038/bmt.2014.286
41. Greco R, Barbanti MC, Lupo Stranghellini M, Giglio F, Morelli M, Messina C, *et al.* Coadministration of posaconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant Lond.* 2016;51(7):1022-4. DOI: 10.1038/bmt.2016.112
42. Nwaroh E, Jupp J, Jadusingh E, Guilcher G. Clinical impact and management of fluconazole discontinuation on sirolimus levels in bone marrow transplant patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(3):235-8. DOI: 10.1177/1078155217701293

43. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, Slattery JT, Corey L, Boeckh M, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*. 2004;103(4):1557-9. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2512
44. Miura M, Takahashi N, Kanno S, Kato S, Nara M, Itoh M, et al. Drug interaction of (S)-warfarin, and not (R)-warfarin, with itraconazole in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011;412(21-22):2002-6. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.035
45. El Fakih R, Obi GA, Scholoff A, Carrum G, Kamble RT. Systemic effects of oral budesonide in hematopoietic transplant: implications of drug interaction with azoles. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(10):1370-1. DOI: 10.1038/bmt.2012.17
46. Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Different effects of lansoprazole and rabeprazole on the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Ann Hematol*. 2016;95(11):1845-51. DOI: 10.1007/s00277-016-2782-z
47. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imbof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphoterin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(23-24):316-20.
48. Nagamura F, Takahashi T, Takeuchi M, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, et al. Effect of cyclophosphamide on serum cyclosporine levels at the conditioning of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2003;32(11):1051-8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704259
49. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J, et al. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2008;14(3):113-21. DOI: 10.1177/1078155208089846
50. Shayani S, Palmer JM, Stiller T, Chan H, Keuylian S, Parker P, et al. Aprepitant (Emed) significantly increases sirolimus levels in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):291-3. DOI: 10.1038/bmt.2011.42
51. Fukuoka N, Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T, et al. Micafungin does not influence the concentration of tacrolimus in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2725-30. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.04.030
52. Inoue Y, Saito T, Ogawa K, Nishio Y, Kosugi S, Suzuki Y, et al. Drug interactions between micafungin at high doses and cyclosporine A in febrile neutropenia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(11):831-7. DOI: 10.5414/CP201738
53. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2000-7. DOI: 10.1111/bcp.13303
54. Miceli M, Cronin S, Ayash L, Alangaden G, Chandrasekar PH. Significant interaction of tacrolimus with ritonavir during allogeneic hematopoietic SCT in an HIV-infected patient. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1140-2. DOI: 10.1038/bmt.2011.230
55. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *Ann Pharmacother*. 2014;48(12):1580-4. DOI: 10.1177/1060028014550644
56. Bleyzac N, Kebaili K, Mialou V, Bertrand Y, Goutelle S. Pharmacokinetic drug interaction between cyclosporine and imatinib in bone marrow transplant children and model-based reappraisal of imatinib drug interaction profile. *Ther Drug Monit*. 2014;36(6):724-9.
57. Atiq F, Broers AEC, Andrews LM, Doorduijn JK, Koch BCP, Van Gelder T, et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(6):719-23. DOI: 10.1007/s00228-016-2038-9
58. Kitazawa F, Fuchida SI, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Okano A, et al. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and fentanyl in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant*. 2017;22:575-80. DOI: 10.12659/aot.904505
59. Guo Y, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Takahashi N. Pharmacokinetics of tacrolimus coadministered with letermovir in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(3):411-2. DOI: 10.1002/cpdd.669
60. Maples KT, Maloy M, Devlin S, Lin A, DeRespiris L, Griffin M, et al. Lack of a significant pharmacokinetic interaction between letermovir and calcineurin inhibitors in allogeneic HCT recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0785-9>
61. Mancini R, LaMontagne L, Williams T, Kreisle W, Petersen F. Midostaurin and cyclosporine drug interaction: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(2):384-7. DOI: 10.1111/jcpt.13077
62. Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, Ringdén O, Ljungman P, Hassan M. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(6):429-35. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703896
63. Chung H, Yu KS, Hong KT, Choi JY, Hong CR, Kang HJ, et al. A significant influence of metronidazole on the plasma voriconazole pharmacokinetics: a case report of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2017;39(3):208-10. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000395
64. Sjöf F, Aschan J, Barkholt L, Hassan Z, Ringdén O, Hassan M. N-acetylcysteine does not affect the pharmacokinetics or myelosuppressive effect of busulfan during conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(4):349-54. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704143
65. De Castro FA, Lanchote VL, Voltarelli JC, Colturato VAR, Simões BP. Influence of fludarabine on the pharmacokinetics of oral busulfan during pretransplant conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(11):1205-11. DOI: 10.1002/jcph.130
66. Sweiss K, Quigley JG, Oh A, Lee J, Ye R, Rondelli D, et al. A novel drug interaction between busulfan and blinatumomab. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):226-8. DOI: 10.1177/1078155217729745
67. Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):586-94. DOI: 10.1177/0091270011398243
68. Wasko JA, Westholder JS, Jacobson PA. Rifampin-sirolimus-voriconazole interaction in a hematopoietic cell transplant recipient. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(1):75-9. DOI: 10.1177/1078155215624263
69. Engle JA, Fair C. Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient: *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155217726161>
70. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):709-14. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x
71. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *Eur J Clin Pharm Aten Farm*. 2016;18(2):90-7.
72. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1021-7. DOI: 10.1007/s11096-015-0195-z
73. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruiz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9. DOI: 10.1007/s11096-014-0011-1
74. Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados. *Farm Hosp*. 2018;42(01):10-5. DOI: 10.7399/fh.10857
75. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(3):307-14. DOI: 10.1016/j.jgo.2014.04.002
76. Stoll P, Kopitke L. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(3):475-84. DOI: 10.1007/s11096-015-0083-6