

UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

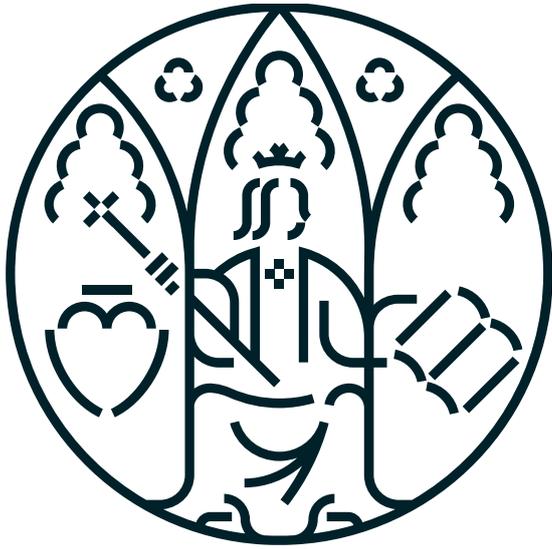
TESIS DOCTORAL

Efecto de isavuconazol en los niveles plasmáticos de tacrolimus y ciclosporina A en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Análisis en vida real: ajuste de dosis, interacciones farmacológicas y efectividad clínica.

AUTOR/A Lydia Fructuoso González

DIRECTOR/ES María Dolores Nájera Pérez
Noemi Manresa Ramón

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Efecto de isavuconazol en los niveles plasmáticos de tacrolimus y ciclosporina A en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Análisis en vida real: ajuste de dosis, interacciones farmacológicas y efectividad clínica.

AUTOR/A Lydia Fructuoso González

DIRECTOR/ES María Dolores Nájera Pérez
Noemi Manresa Ramón

2025

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^a. Lydia Fructuoso González, habiendo cursado el Programa de Doctorado Programa de Doctorado de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Efecto de isavuconazol en los niveles plasmáticos de tacrolimus y ciclosporina A en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Análisis en vida real: ajuste de dosis, interacciones farmacológicas y efectividad clínica.

y dirigida por:

D^a.: Noemi Manresa Ramón
D^a.: María Dolores Najera Perez
D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 27 de Mayo de 2025

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta **DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD** debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.



Agradecimientos:

A la persona que hace mucho que se fue pero que siempre siguió conmigo, ella me enseñó a ser fuerte, era sin duda más macro que microscópica y aunque no entendería nada de lo que pone en estas páginas, sin duda lo enmarcaría en su casa.

A mi compañero de vida.

Y por supuesto a mi querido Servicio de Farmacia del Hospital Morales Meseguer.

INDICE

Abreviaturas.....	1
Índice de tablas.....	3
Índice de figuras.....	5
1. Resumen.....	7
1.1. Abstract.....	8
2. Introducción.....	11
2.1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.....	11
2.2. Tipos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.....	13
2.2.1. Trasplante autólogo.....	14
2.2.2. Trasplante alogénico.....	15
2.3. Principales complicaciones del TPH.....	15
2.3.1. Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH).....	15
2.3.2. Complicaciones infecciosas.....	17
2.4. Enfermedad fúngica invasiva (IFI).....	18
2.5. Antifúngicos.....	21
2.5.1. Espectros antifúngicos.....	23
2.5.2. Monitorización terapéutica de antifúngicos.....	24
2.5.3. Eficacia clínica en receptores de TPH.....	26
2.5.4. Isavuconazol en tratamiento.....	28
2.5.5. Isavuconazol en profilaxis.....	31
2.6. Interacciones farmacológicas.....	33
3. Hipótesis.....	36
4. Objetivos.....	37
4.1. Objetivos principales.....	37
4.2. Objetivos secundarios.....	37
5. Material y métodos.....	38

5.1 Descripción del diseño.....	38
5.2. Efectividad:.....	39
5.2.1. Criterios de inclusión.....	40
5.2.2. Criterios de exclusión.....	40
5.3. Interacciones generales:.....	40
5.3.1. Criterios de inclusión.....	41
5.3.2. Criterios de exclusión.....	41
5.4. Interacciones CNI e ISA.....	41
5.4.1. Criterios de inclusión.....	43
5.4.2. Criterios de exclusión.....	44
5.5. Consideraciones éticas.....	44
6. Resultados.....	46
6.1. Datos demográficos y clínicos.....	46
6.2. Efectividad.....	47
6.2.1. Profilaxis:.....	48
6.2.2. Tratamiento.....	49
6.3. Interacciones.....	51
6.3.1. Interacciones CNI e ISA.....	62
7. Discusión.....	68
7.1. Discusión de resultados.....	68
7.2. Limitaciones del estudio.....	72
8. Conclusiones.....	74
9. Anexos.....	75
Anexo 1: Publicación en revista Q1.....	75
Anexo 2: Circuito de los pacientes receptores de TPH en el hospital.....	76
Anexo 3: Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación.....	78
Anexo 4: Tratamiento estándar de un receptor de TPH.....	79

Anexo 5: Interacciones descritas en ficha técnica de ISA.....	80
10. Bibliografía.....	87

Abreviaturas.

AUC: Área bajo la curva

AIR: Acondicionamiento de intensidad reducida

AMA: Acondicionamiento mieloablatoivo

AmB: Amfotericina B

C/D: Concentración/dosis

CNI: Inhibidores de calcineurina (por sus siglas en inglés)

CsA: Ciclosporina A

CYP3A4: Citocromo P450 3A4

EICH: Enfermedad de injerto contra huésped

EORTC/MSG: Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (por sus siglas en inglés)

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés)

HLA: Antígenos leucocitarios humanos (por sus siglas en inglés)

IFI: Infección fúngica invasiva

IFib: Infección fúngica invasiva brecha

ICT: Radioterapia corporal total

ISA: Isavuconazol

LMA: Leucemia mieloide aguda

MM: Mieloma múltiple

NMA: Acondicionamiento no mieloablatoivo

PICC: Catéter central de inserción periférica

SMD: Síndrome mielodisplásico

TDM: monitorización terapéutica de fármacos (por sus siglas en inglés)

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

$t_{1/2}$: Tiempo de vida media o semivida de eliminación

Índice de tablas.

Tabla 1: Definiciones de IFI probada, probable y posible según los criterios del Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (EORTC/MSG, por sus siglas en inglés). IFI: infección fúngica invasiva.

Tabla 2: Resumen de los espectros de acción de los antifúngicos comúnmente utilizados. AmB: anfotericina B; ISA: isavuconazol.

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas descritas en el ensayo clínico SECURE comparadas entre isavuconazol (ISA) y voriconazol.

Tabla 4: Resumen de principales estudios de ISA en profilaxis. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; IFI: infección fúngica invasiva; IFIb: infección fúngica invasiva de brecha; SG: supervivencia global.

Tabla 5: Características basales de los pacientes. LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; CML: leucemia mieloide crónica; LALB: leucemia linfoblástica aguda; MF: mielofibrosis; MM: mieloma múltiple; DE: donante emparentado; DNE: donante no emparentado; HLA: antígenos leucocitarios humanos.

Tabla 6: Indicaciones de ISA por cursos de profilaxis/tratamiento. ISA: isavuconazol; IFI: infección fúngica invasiva.

Tabla 7: Pacientes en tratamiento con ISA, con clasificación de la IFI según EORTC/MSG. LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; SLC: síndrome linfoproliferativo crónico; CML: leucemia

mieloide crónica; LALB: leucemia linfoblástica aguda; LA: leucemia aguda; ISA: isavuconazol; IFI: infección fúngica invasiva.

Tabla 8: Interacciones farmacocinéticas de ISA con el resto del tratamiento farmacológico de los pacientes receptores de TPH.

Tabla 9: Cambios en los niveles de tacrolimus cuando se administra ISA.

Tabla 10: Cambios en los niveles de CsA cuando se administra ISA.

Índice de figuras.

Figura 1: Signo del halo (izquierda) y cavitación (signo de la semiluna) (derecha). Imágenes cedidas por Luis Gorospe Sarasúa, facultativo especialista adjunto de radiología torácica, Hospital Ramón y Cajal.

Figura 2: Representación de célula fúngica con los diferentes mecanismos de acción de los antifúngicos comúnmente utilizados. Las equinocandinas, como micafungina, impiden la formación de la pared fúngica al bloquear la enzima β -1,3-glucano sintasa situada en la membrana plasmática. Los polienos, como la anfotericina B, forman un poro en la membrana plasmática. Los azoles, como el isavuconazol, bloquean la enzima lanosterol 14-alfa-desmetilasa dependiente del citocromo P450, responsable de la síntesis de ergosterol. Flucitosina y griseofulvina inhiben la síntesis de ácidos nucleicos. Elaboración propia.

Figura 3: Diagrama de flujo del presente estudio. En rojo, los pacientes excluidos; en verde, los diferentes aspectos evaluados. CNI: inhibidores de la calcineurina; C_{ss}: concentración en el estado estacionario; ISA: isavuconazol; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la incidencia acumulada de IFIb durante la profilaxis primaria y secundaria con ISA, incluyendo IFI probadas, probables y posibles. IFIb: infección fúngica invasiva de brecha; ISA: isavuconazol.

Figura 5: Comparación de las curvas de Kaplan-Meier entre profilaxis primaria y secundaria con ISA considerando el tiempo en días desde el TPH.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de probabilidad de supervivencia en los pacientes en tratamiento con ISA para IFI, considerando el tiempo en días post-TPH.

Figura 7: Relación concentración/dosis de tacrolimus antes y después de la administración de isavuconazol. ISA: isavuconazol.

Figura 8: Relación concentración/dosis de ciclosporina A antes y después de la administración de isavuconazol. ISA: isavuconazol; CsA: ciclosporina A.

1. Resumen.

CONTEXTO: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, como los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y de órgano sólido. Los antifúngicos utilizados en la prevención y tratamiento de las IFI han demostrado ser eficaces, pero su uso puede verse limitado por efectos adversos e interacciones farmacológicas. Isavuconazol (ISA), un antifúngico con un mejor perfil de seguridad y menos interacciones que otros antifúngicos, se ha incorporado recientemente en receptores de TPH. Sin embargo, su efectividad en este contexto sigue siendo un área de estudio activa. Además, ISA es un inhibidor moderado de la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), lo que puede aumentar las concentraciones séricas de los inhibidores de la calcineurina (CNI), con el consiguiente riesgo de toxicidad cuando se administran concomitantemente. Actualmente, no existe un consenso en la práctica clínica sobre el ajuste de dosis de los CNI al iniciar ISA.

OBJETIVO: Evaluar el impacto de la introducción de ISA en los niveles plasmáticos de los CNI y calcular la reducción de dosis necesaria al incorporar este antifúngico en receptores de TPH. Además, analizar la relevancia clínica y el manejo de las interacciones farmacológicas de ISA, un inhibidor moderado de CYP3A4, así como evaluar su indicación, efectividad y duración en la profilaxis y tratamiento de IFI en estos pacientes.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo de los pacientes receptores de TPH que emplean ISA como tratamiento o profilaxis primaria o secundaria durante >7 días, desde septiembre de 2020 hasta septiembre 2024. Las IFIs se clasifican como posibles, probables o probadas, y se calcula la ratio de IFI de brecha (IFI_b), la incidencia acumulada de IFI y la supervivencia global. Para el análisis de las interacciones, se registra la actividad diaria del Servicio de Farmacia (SFH) del Hospital Universitario Morales Meseguer, clasificando las interacciones y reflejando la recomendación farmacéutica correspondiente. En el caso de los CNI, se calcula la relación concentración/dosis (C/D) de cada paciente antes de la administración de ISA y a las 48 horas para determinar la reducción de dosis necesaria.

RESULTADOS: Tras 48 horas de coadministración, la relación C/D de tacrolimus aumentó 1,49 veces ($p=0,0001$), recomendándose una reducción del 33% en la dosis al iniciar ISA, siempre que los niveles se mantengan dentro del rango terapéutico. Con ciclosporina A (CsA), la relación C/D aumentó 1,34 veces ($p=0,0020$), sugiriéndose una reducción del 25% al iniciar ISA. Se identificaron 151 interacciones farmacológicas potenciales en el 98% de los pacientes, siendo predominantemente moderadas (categoría C: 86%; D: 13%; X: 0,7%), con tacrolimus como la más frecuente (22%).

De los 56 receptores de TPH incluidos, se administraron 71 cursos de ISA, de los cuales el 80,3% correspondieron a profilaxis y el 19,7% a tratamiento de IFI (7 casos de IFI posible, 2 casos de IFI probable y 5 casos de IFI probada). La incidencia de IFIb fue del 6,1%, con un caso de *Candida glabrata*, uno de Mucorales y otro sin identificación definitiva. La incidencia acumulada de IFI (probadas/probables) durante los 4 años de seguimiento fue del 7,1%. La profilaxis con ISA tuvo una mediana de duración de 114 días (rango: 14-1080 días), mientras que, como tratamiento, la mediana fue igualmente de 114 días (rango: 8-1230 días). Ningún paciente falleció dentro de los 42 días posteriores al diagnóstico de la IFI, y la mortalidad global a +365 días post-trasplante fue del 23%.

CONCLUSIONES: La coadministración de ISA en receptores de TPH altera significativamente la relación C/D de tacrolimus y ciclosporina A, exigiendo ajustes de dosis y una monitorización continua para optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor.

1.1. Abstract.

BACKGROUND: Invasive fungal infections (IFIs) are a significant cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, such as hematopoietic stem cell transplant (HSCT) and solid organ transplant recipients. In allogeneic HSCT recipients, IFIs typically occur during two critical periods: before engraftment, during the neutropenic phase, where *Candida* spp. predominate; and after engraftment, when the risk of invasive aspergillosis increases, especially in the presence of severe graft-versus-host disease (GVHD). Although conventional antifungals are effective in preventing and treating IFIs, their use may be limited by safety concerns and drug–drug interactions. The introduction of isavuconazole (ISA), an antifungal agent with a lower interaction profile and improved safety, has expanded its use in HSCT recipients for both IFI prophylaxis

and treatment. However, its effectiveness in this setting remains an active area of study. ISA inhibits cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and increases serum concentrations of calcineurin inhibitors (CNIs), putting patients at risk of toxicity when co-administered. Currently, no standardized clinical practice guidelines exist for CNI dose adjustments upon ISA initiation.

OBJECTIVE: To assess the impact of ISA initiation on CNI plasma levels to determine the required dose reduction when introducing this antifungal agent in HSCT recipients. Additionally, to analyze the clinical relevance and management of pharmacokinetic interactions associated with this moderate CYP3A4 inhibitor, as well as to evaluate the indication, effectiveness, and duration of ISA for IFI prophylaxis and treatment in this patient population.

METHODS: This is a retrospective study of HSCT recipients who received ISA as primary or secondary prophylaxis or treatment for >7 days between September 2020 and September 2024. IFIs are classified as possible, probable, or proven, and the breakthrough IFI (bIFI) rate, cumulative IFI incidence, and overall survival are assessed. To study drug interactions, the daily activity of the Pharmacy Service (SFH) at Hospital Universitario Morales Meseguer is recorded, classifying interactions and documenting pharmaceutical recommendations for each case. For CNI management, the concentration/dose (C/D) ratio of each patient is calculated before ISA initiation and at 48 hours to establish the necessary dose reduction.

RESULTS: After 48 hours of co-administration, the tacrolimus C/D ratio increased 1.49-fold ($p=0.0001$), suggesting a 33% dose reduction is recommended upon ISA initiation if levels are within the therapeutic range. For cyclosporine A (CsA), the C/D ratio increased 1.34-fold ($p=0.0020$), supporting a 25% dose reduction. A total of 151 potential drug interactions were identified in 98% of patients, mostly classified as moderate (category C: 86%; D: 13%; X: 0.7%), with tacrolimus being the most frequent (22%). The study included 56 HSCT recipients who received 71 ISA courses, primarily for prophylaxis (80.3%) and treatment (19.7%) of IFIs (possible IFI [7], probable IFI [2], proven IFI [5]). The breakthrough IFI rate was 6.1% (one case without definitive identification, one case of *Candida glabrata*, and one case of Mucorales), while the 4-year cumulative incidence of probable/proven IFI was 7.1%. The median duration of ISA prophylaxis was 114 days (range: 14–1080), while treatment had a median duration of 114 days (range: 8-1230

days). No patient died within 42 days of IFI diagnosis, and overall mortality at +365 days post-transplant was 23%.

CONCLUSIONS: ISA co-administration in HSCT recipients significantly alters the C/D ratio of tacrolimus and cyclosporine A, requiring dose adjustments and continuous monitoring to optimize immunosuppressive therapy efficacy and safety.

2. Introducción.

2.1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) ha transformado el abordaje de diversas enfermedades oncohematológicas, brindando opciones terapéuticas antes inalcanzables. Este procedimiento, basado en la capacidad regenerativa de las células madre hematopoyéticas, permite la restauración de un sistema hematopoyético funcional y se ha consolidado como una estrategia terapéutica tanto en enfermedades malignas¹ como no malignas².

Los primeros intentos exitosos de uno de los tipos de TPH, alogénico, se remontan a 1968, cuando se realizaron con éxito en tres niños que sufrían de enfermedades congénitas de deficiencia inmunitaria³⁻⁵. Desde entonces, más de un millón de pacientes han sido sometidos a estos trasplantes para combatir enfermedades graves, tanto malignas como no malignas⁶. Según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de 2023, en España se realizaron 3.717 TPH, de los cuales el 61% fueron autólogos y el 39% alogénicos⁷.

La base de esta terapia radica en la capacidad inherente de las células madre hematopoyéticas para generar todas las células sanguíneas en el cuerpo. A través de décadas de investigación y desarrollo, el TPH ha demostrado ser una herramienta para reemplazar o reparar el sistema hematopoyético disfuncional. Los TPH tienen eficacia en muchas enfermedades. En algunos casos, el trasplante corrige defectos congénitos o adquiridos en la producción de células sanguíneas y/o la función inmunológica. En otros casos, restaura la hematopoyesis después de una terapia citotóxica de alta dosis (mieloablativa) para el tratamiento de determinadas enfermedades y/o proporciona una inmunoterapia adaptiva altamente eficaz contra enfermedades hematológicas.

Cada TPH persigue uno de los siguientes objetivos:⁸

1. Reemplazo de población celular defectuosa o neoplásica (fundamento del trasplante alogénico): En este enfoque, se busca sustituir una población celular derivada de células madre hematopoyéticas que presenta defectos totales o parciales, es insuficiente o neoplásica. Se reemplaza por una población celular proveniente de un donante sano. Para lograrlo, se lleva a cabo un proceso de

preparación, conocido como acondicionamiento, que incluye un régimen de quimioterapia intensiva junto con radioterapia de cuerpo completo (ICT), si es necesario. El objetivo es erradicar la población celular anormal del paciente y permitir el implante de los progenitores hematopoyéticos y la posterior reconstitución de la hematopoyesis mediante células progenitoras hematopoyéticas normales del donante. También es posible emplear un acondicionamiento que incluya agentes inmunosupresores potentes, ya sea solos o en combinación con quimioterapia a dosis bajas, para facilitar el implante de las células progenitoras hematopoyéticas del donante en el receptor y, de manera gradual, sustituir la población celular anormal y patológica del receptor por una población normal del donante.

2. Permitir la administración de quimioterapia de alta dosis (fundamento del trasplante autólogo): Este enfoque tiene como objetivo permitir la administración de quimioterapia en dosis muy elevadas, lo que permite la erradicación de la enfermedad subyacente. Sin embargo, se evita la mielosupresión prolongada o irreversible al administrar las células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente como rescate. En muchos casos, este rescate tiene un propósito curativo, como en los linfomas, mientras que en otros casos se utiliza para mejorar y prolongar la respuesta a tratamientos previos, como en el mieloma múltiple (MM).

La elección entre el trasplante autólogo y el trasplante alogénico depende de la disponibilidad de un donante y la condición subyacente del paciente. En general, el TPH alogénico se indica cuando la médula ósea o la sangre periférica albergan una carga tumoral significativa. Sin embargo, cada tipo de trasplante tiene indicaciones, limitaciones y complicaciones específicas. Actualmente en Europa, se emplea el alotrasplante (singénico o alogénico) para las siguientes enfermedades adquiridas⁹: leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos (SMD), síndromes mieloproliferativos, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), mieloma múltiple (MM), aplasia medular grave, hemoglobinuria paroxística nocturna. Así como el trasplante autólogo⁹ para: leucemias agudas, linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), MM, amiloidosis, tumores sólidos (neuroblastoma, tumores germinales, sarcoma de Ewing, sarcoma de partes blandas).

En resumen, podríamos decir que el TPH juega un papel central en el tratamiento de multitud de enfermedades benignas y malignas, y el campo continúa evolucionando

rápidamente, con nuevas opciones para fuentes de donantes y regímenes de acondicionamiento. Al mismo tiempo, los tratamientos estándar para muchas de las enfermedades en las que históricamente el trasplante proporcionaba el eje central de la terapia también han evolucionado, lo que hace que la decisión de si, cuándo y cómo proceder sea altamente compleja y requiera una cuidadosa consideración del caso individual, ya que lógicamente no está exento de riesgo. Las principales causas de morbilidad y mortalidad tempranas para los pacientes que se someten al TPH, son la recidiva de la enfermedad, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, las infecciones, la insuficiencia renal aguda y el fracaso del injerto¹⁰. Los supervivientes a largo plazo están en riesgo de una variedad de efectos adversos que incluyen EICH crónica, infecciones, hipotiroidismo, esterilidad, fallo en el crecimiento y otras alteraciones endocrinas, cataratas, necrosis avascular, recidiva de la enfermedad y segunda malignidad. La incidencia de cada uno de esos efectos adversos varía considerablemente según los diferentes regímenes de acondicionamiento, comorbilidades, edad en el momento del trasplante y si el individuo experimenta EICH crónico.

Después del acondicionamiento para el trasplante, en el que se utilizan regímenes de quimioterapia de diferentes intensidades, que van desde acondicionamiento mieloablativo (AMA), pasando por acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) hasta los conocidos como acondicionamientos no mieloablativo (NMA), estos pacientes experimentan una pancitopenia en grados variables que puede durar desde días hasta semanas, la velocidad de recuperación de las series sanguíneas varía. El restablecimiento de la inmunocompetencia requiere al menos varios meses, y algunos pacientes continúan demostrando déficits inmunológicos durante varios años después, en general, la recuperación de neutrófilos, monocitos y células Natural Killer (NK) es seguida por la recuperación de plaquetas y glóbulos rojos, que a su vez es seguida por la recuperación de células B y T¹⁰.

2.2. Tipos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Los TPH se pueden clasificar atendiendo a multitud de variables: donante (allogénico, autólogo o singénico), identidad antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) donante-receptor, fuente de progenitores hematopoyéticos (medula ósea, sangre periférica o cordón umbilical), tipo de acondicionamiento, manipulación de los

progenitores, forma de administración de estos. Habitualmente en la práctica clínica, se clasifican atendiendo al donante de los progenitores como se describe a continuación:

2.2.1. Trasplante autólogo.

Como se ha comentado, en el trasplante autólogo tanto el donante como el receptor son la misma persona, siendo la extracción de los progenitores hematopoyéticos previa a la quimio y/o radioterapia agresiva. Esta modalidad de tratamiento permite la administración de dosis muy altas de quimioterapia, conocidas como mieloablativas, con la esperanza de erradicar los tumores, al mismo tiempo que se evitan los graves efectos secundarios de una mielosupresión prolongada o incluso la ablación de la médula ósea.

Hoy en día además el auto-TPH se está empleando con 2 finalidades más que son las siguientes: inducir una inmunosupresión más profunda y duradera que permite eliminar las células que identifican como extrañas a las células propias (fundamento de las enfermedades autoinmunes) y para frenar el depósito, favoreciendo la progresiva eliminación de inmunoglobulinas y otras sustancias que dan lugar a las manifestaciones clínicas de diversas discrasias de las células plasmáticas, como son la amiloidosis o escleromixedema, entre otras.⁸

Los principios generales en los que se basan los TPH autólogos incluyen: la sensibilidad de la malignidad a la quimioterapia, en particular la capacidad de ablacionar la médula ósea con una terapia de rescate agresiva; el momento del trasplante, es decir, si es parte de la terapia primaria o en la primera o segunda recurrencia; y las características biológicas específicas de la malignidad, como los subgrupos citogenéticos en la leucemia mieloide aguda¹¹.

Las ventajas que tiene este tipo de trasplante son fundamentalmente la ausencia de la EICH, pues es el mismo paciente. Sin embargo, hay desventajas, como la posible incapacidad para obtener las células madre del paciente, la posibilidad de recaída de la malignidad original (debido a la contaminación de las células donantes), la toxicidad general del proceso de acondicionamiento, la falta de respuesta injerto contra malignidad y el desarrollo tardío de malignidades secundarias¹² como el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda.

2.2.2. Trasplante alogénico.

El TPH alogénico se utiliza tanto en malignidades hematopoyéticas como en condiciones no malignas, y como terapia de rescate en pacientes que no responden a la quimioterapia o radioterapia estándar, o después de un fracaso en el TPH autólogo. Los principios generales del TPH alogénico incluyen: (1) permite la recuperación de pacientes después de recibir potencialmente dosis mieloablativas de quimioterapia y radiación en enfermedades agresivas o después de desarrollar resistencia a dosis terapéuticas convencionales, y (2) ejerce una respuesta injerto-contra-malignidad significativa que potencia la erradicación de la malignidad y previene la recurrencia. Es una característica a destacar pues, aunque el EICH puede, como se comenta más adelante, poner en riesgo la vida del paciente, en cierta medida produce también el conocido como “injerto contra leucemia” que se considera terapéutico¹³.

El procedimiento implica un régimen de acondicionamiento que incluye quimioterapia, medicamentos inmunosupresores y/o radioterapia, seguido de la infusión de las células madre hematopoyéticas del donante. Posteriormente, se administra terapia inmunosupresora para prevenir o tratar la EICH. El régimen de acondicionamiento cumple dos propósitos: eliminar las células malignas y disminuir la respuesta inmunológica del receptor, evitando así el rechazo de las células hematopoyéticas del donante. Actualmente, los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida han ampliado el grupo de receptores, especialmente los pacientes de edad avanzada que tienen una tolerancia limitada a la toxicidad asociada y han reducido la mortalidad relacionada con el trasplante, aunque esta ventaja se compensa con tasas de recaída más altas⁸.

2.3. Principales complicaciones del TPH

2.3.1. Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH).

La EICH ocurre después del trasplante alogénico cuando las células inmunitarias del injerto, trasplantadas desde un donante no idéntico, reconocen al receptor del trasplante como extraño, iniciando así una reacción inmunitaria que causa la enfermedad en el receptor. Ocurre cuando los linfocitos T del donante responden a proteínas genéticamente definidas en las células del receptor. Las proteínas más importantes en este proceso¹⁴ son los HLA, que son altamente polimórficos y están codificados por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

Es de las complicaciones más temidas y puede presentarse, según una clasificación clásica¹⁵ usando el día 100 como punto de corte, en forma clínica aguda o crónica. Sin embargo, esta definición es limitada, y una clasificación más reciente¹⁶ de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) incluye la EICH aguda de inicio tardío (después del día 100) y un síndrome de superposición, que presenta características tanto de la EICH aguda como de la crónica.

La piel, el tracto gastrointestinal y el hígado son los principales órganos afectados en pacientes con EICH aguda¹⁷. Las afectaciones cutáneas suelen ser las primeras en manifestarse, a menudo coincidiendo con el injerto de las células del donante. La erupción maculopapular característica es pruriginosa y puede extenderse por todo el cuerpo, respetando el cuero cabelludo. En casos graves, la piel puede desarrollar ampollas y ulceraciones¹⁸. A nivel gastrointestinal, suele manifestarse como diarrea (secretora y a menudo voluminosa, más de dos litros/día), aunque en casos graves también puede incluir vómitos, anorexia y/o dolor abdominal¹⁴. La EICH hepática es difícil de diferenciar de otras causas de disfunción hepática post-trasplante, como enfermedad veno-oclusiva, toxicidad farmacológica, infecciones virales, sepsis o sobrecarga de hierro. La severidad de la EICH aguda se determina según la extensión del compromiso de estos tres órganos diana (Grado I – Leve; Grado II – Moderado; Grado III – Severo; Grado IV – Muy severo), siendo el pronóstico de la EICH severa desfavorable, con una supervivencia a largo plazo del 25 % en grado III y solo del 5 % en grado IV¹⁹.

La EICH crónica es la principal causa de mortalidad tardía no relacionada con recaída tras el trasplante²⁰. Las manifestaciones de la EICH crónica son variables y a menudo de naturaleza autoinmune y afectan a la piel, uñas, boca, ojos, músculos y fascia, así como genitales femeninos, tracto gastrointestinal, a la médula ósea, a los pulmones, hígado, riñones e incluso al corazón¹⁴.

La estrategia farmacológica principal para prevenir la EICH es la inhibición de la enzima calcineurina^{17,21}, que es crucial para la activación de los linfocitos T. Los inhibidores de calcineurina (CNI, por sus siglas en inglés) más utilizados en nuestro centro son: Ciclosporina A (CsA) y tacrolimus (se emplean desde el día -7 o +5 hasta que, en general, se comienzan a bajar dosis el día +100 para retirar alrededor los 6 meses tras el trasplante). Se combinan con otros inmunosupresores antimetabolitos como el metotrexato (en los días +1, +3, +6 y +11) o el micofenolato de mofetilo (del día +5 a +35). Pudiéndose añadir

otro tercer fármaco, en el caso de donantes haploidenticos, se emplea en nuestro centro ciclofosfamida²² en los días +3 y +4 post-trasplante, y en el caso de donantes no emparentados, se administra timoglobulina²³ en el del día -4 al día -2.

Se emplea uno de los CNI en todos los TPH, ambos tienen toxicidades similares¹⁷ (nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hipomagnesemia, temblores de las extremidades, neurotoxicidad, hipercalcemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia), con estrechos márgenes terapéuticos que requieren realización de niveles en sangre de rutina semanalmente hasta iniciar el descenso a partir del día +100, generalmente. Además, se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) fundamentalmente²⁴ y son sustratos también de la glicoproteína P (P-gp), lo que los hace susceptibles de interacciones farmacológicas con el resto de los medicamentos que requieren estos pacientes. En el Anexo 4 se describe, a modo de ejemplo, el tratamiento estándar de un receptor de TPH en la planta de hospitalización.

El balance entre la inmunosupresión necesaria para el éxito del trasplante y la prevención de infecciones en estos pacientes representa un desafío clínico complejo, además los receptores de TPH presentan características únicas, que pueden afectar a la farmacocinética de los inmunosupresores, por el daño inflamatorio y destructivo a la estructura y función gastrointestinal^{25,26} debido a la quimioterapia de acondicionamiento, la EICH o las altas tasas de infecciones virales gastrointestinales.

2.3.2. Complicaciones infecciosas.

Receptores de TPH, especialmente aquellos que han recibido trasplantes alogénicos, tienen un riesgo sustancial de sufrir una variedad de infecciones, dependiendo del grado de inmunodeficiencia, la exposición a patógenos y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Los pacientes de TPH están en riesgo de padecer enfermedades infecciosas causadas por bacterias, hongos, virus y/o parásitos, todos los cuales se asocian con una morbilidad y mortalidad más elevadas que en individuos inmunocompetentes¹². La infección sigue siendo la principal causa de muerte en el 8% de los pacientes sometidos a TPH autólogo y en el 17% al 20% de los receptores de TPH alogénico²⁷.

Se han desarrollado modelos que distinguen entre complicaciones infecciosas que ocurren durante diferentes fases después del trasplante, basados principalmente en un paradigma de régimen mieloablativo. Se distinguen 3 fases¹⁰: pre-injerto (15-45 días post infusión), post-injerto (30-100 días) y tardía (más de 100 días). Durante la primera fase, la

neutropenia prolongada y las lesiones en la barrera mucocutánea resultan en un riesgo sustancial de bacteriemia e infecciones fúngicas que involucran especies de *Candida* y, a medida que la neutropenia continúa, especies de *Aspergillus*. Además, ocurre la reactivación del virus del herpes simple (VHS) durante esta fase. Durante la segunda fase, las infecciones se relacionan principalmente con la inmunidad mediada por células. El alcance y el impacto de este defecto se determinan por la extensión de la EICH y la terapia inmunosupresora para ella. Los herpesvirus, especialmente el citomegalovirus (CMV), son agentes infecciosos comunes durante este período. Otros patógenos dominantes durante esta fase incluyen *Pneumocystis jiroveci* y especies de *Aspergillus*. Durante la fase tardía, los pacientes con EICH crónico y los receptores de trasplantes alogénicos siguen siendo los más expuestos al riesgo de infección. Los patógenos comunes incluyen CMV, el virus de la varicela-zóster (VZV) e infecciones con bacterias encapsuladas (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*). El riesgo relativo de estas infecciones se correlaciona con la gravedad de la EICH del paciente durante las dos últimas fases¹⁰. Para los receptores de injertos NMA, pueden observarse diferencias sustanciales durante la fase pre-injerto, pero la susceptibilidad a las infecciones durante las otras dos fases es en gran medida similar y se debe principalmente al estado de la enfermedad subyacente, un historial de EICH y/o la necesidad de inmunosupresión continua. El riesgo de enfermedad por virus respiratorios adquiridos en la comunidad (CRV) es elevado durante las 3 fases; sin embargo, en la fase tardía, el estado ambulatorio de los receptores de TPH puede complicar los esfuerzos para reducir la exposición y proporcionar una intervención oportuna¹⁰.

2.4. Enfermedad fúngica invasiva (IFI).

Las estimaciones actuales de la incidencia y mortalidad de enfermedades fúngicas son imprecisas. Se estima que una incidencia anual en el mundo de 6,5 millones de IFIs y 3,8 millones de muertes, de las cuales aproximadamente 2,5 millones (68%; rango 35-90) fueron directamente atribuibles²⁸. El diagnóstico de estas enfermedades es complejo, ya que los signos y síntomas suelen ser inespecíficos (tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, entre otros). Además, su identificación es más lenta que en el caso de infecciones bacterianas o víricas y, en ocasiones, no llega a realizarse antes del fallecimiento del paciente. Estudios estadounidenses sugieren que la prevalencia y mortalidad de estas micosis podrían ser hasta cinco veces superiores a las notificadas²⁹. Además, lógicamente

existen variaciones significativas entre hospitales y países, influenciadas por características locales de las micosis y de los pacientes, así como por diferencias en las prácticas médicas y quirúrgicas. La mortalidad atribuida sigue siendo alta, variando desde un 30% en la candidiasis invasiva hasta un 90-100% en algunas presentaciones clínicas de scedosporiosis y mucormicosis³⁰. Las IFIs representan un problema persistente y una causa importante de morbilidad y mortalidad en poblaciones cada vez más numerosas de pacientes inmunocomprometidos³¹⁻³²

Después del TPH, *Candida* es responsable de la mayoría de las infecciones invasivas por levaduras, mientras que *Aspergillus* causa la mayoría de las infecciones invasivas por mohos³³. La evaluación crítica del riesgo individual de IFI en cada paciente es fundamental para seleccionar la mejor estrategia profiláctica y/o terapéutica con el fin de mejorar la supervivencia³⁴. En la actualidad, están aumentando casos de IFI por otros microorganismos como son los mucorales³⁵, *Fusarium* y *Scedosporium spp*³⁶. La mucormicosis, aunque menos frecuente, se asocia con una elevada mortalidad, siendo *Rhizopus* y *Lichtheimia* los géneros más frecuentemente aislados.³⁷

A pesar de que *Candida* es normalmente un colonizador inofensivo de las superficies mucosas y la piel, las alteraciones en la integridad de la piel o las mucosas pueden llevar a la invasión de tejidos profundos y la diseminación hematógena. En receptores de TPH, se cree que la puerta de entrada para este organismo comensal es principalmente el tracto gastrointestinal, debido a la translocación ocasionada por lesiones mucosas causadas por la quimioterapia citotóxica y la ICT administrada en el régimen de acondicionamiento previo al trasplante. El riesgo de candidiasis invasiva es significativamente mayor durante el período temprano posterior al trasplante, debido a la neutropenia, la mucositis grave y la presencia de un catéter venoso central (CVC)³⁸. Pero en periodos posteriores, los factores de riesgo como presencia de un CVC y la EICH gastrointestinal severa, también pueden desencadenar una infección por esta levadura.

En el caso de *Aspergillus*, sus especies son ubicuas, pero la aspergilosis invasiva ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos. La puerta de entrada habitual de este organismo es su inhalación y la manifestación más frecuente de la aspergilosis invasiva es la neumonía³⁹. Aunque el agua también puede ser una fuente de hongos patógenos en los hospitales⁴⁰. Otras manifestaciones incluyen sinusitis, úlceras cutáneas localizadas, nódulos subcutáneos, infarto cerebral y/o enfermedad diseminada fulminante. *Aspergillus*

es el patógeno fúngico más común durante el período post-injerto en pacientes con EICH severa⁴¹, ya que la neutropenia y el uso de glucocorticoides son los factores predisponentes más comunes.

Uno de los grandes retos de las IFIs es su diagnóstico³². Esto se debe, en parte, a que los signos clínicos y radiológicos suelen ser inespecíficos y a que las pruebas diagnósticas actuales (por ejemplo, biomarcadores como el galactomanano, el beta-D-glucano o técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa, PCR) pueden tener limitaciones en sensibilidad y especificidad. Según el consenso de los criterios del Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (EORTC/MSG, por sus siglas en inglés) las IFI se clasifican en probada, probable y posible en pacientes inmunocomprometidos como son los receptores de TPH. Esta clasificación se resume en la Tabla 1.

Clasificación EORTC/MSG	Criterios principales
IFI probada	<ul style="list-style-type: none"> • Aplica a cualquier paciente, independientemente del estado inmunológico. • Evidencia directa de infección: demostración de estructuras fúngicas en tejido obtenido por biopsia (histopatología, citopatología, cultivos realizados de forma estéril).
IFI Probable	<ul style="list-style-type: none"> • Aplica a pacientes inmunocomprometidos. • Requiere tres componentes: <ul style="list-style-type: none"> - Factor huésped predisponente (por ejemplo, receptor de trasplante). - Características clínicas y radiológicas compatibles (ej.: signo de halo representado en la Figura 1, infiltrados, nódulos, consolidaciones). - Evidencia micológica (resultados positivos en pruebas de laboratorio, como biomarcadores o cultivos de muestras no estériles).
IFI posible	<ul style="list-style-type: none"> • Aplica a pacientes inmunocomprometidos. • Se considera cuando existen factores de riesgo y manifestaciones clínicas compatibles, pero no se ha obtenido evidencia micológica confirmatoria.

Tabla 1³²: definiciones de IFI probada, probable y posible según los criterios del Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (EORTC/MSG, por sus siglas en inglés). IFI: infección fúngica invasiva.

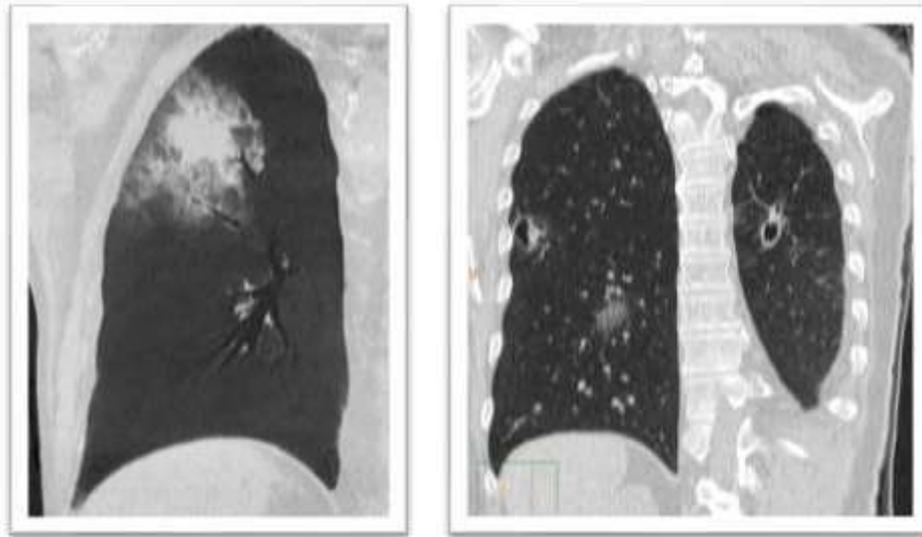


Figura 1: Signo del halo a la izquierda y cavitación (también conocido como signo de la semiluna) a la derecha. Imágenes cedidas por Luis Gorospe Sarasúa. facultativo especialista adjunto de radiología torácica en el Hospital Ramon y Cajal.

2.5. Antifúngicos.

Farmacológicamente se clasifican en función de su mecanismo de acción⁴²:

- 1) Bloqueo de la síntesis de ergosterol: son fármacos que bloquean diferentes enzimas implicadas en la síntesis de ergosterol como puede verse esquematizado en la Figura 2, fundamental para el correcto funcionamiento de la membrana citoplasmática del hongo. Aunque no todos se emplean en España, tenemos los que son de uso exclusivamente tópico (amorolfina y tolnaftato), así como los de uso tópico y sistémico:
 - a. Arilaminas: terbinafina y naftifina.
 - b. Azoles: que se clasifican en función del número de átomos de nitrógeno en su anillo imidazol (miconazol, sertaconazol, tioconazol, bigonazol, eberconazol, eberconazol, econazol y fenticonazol) o triazol (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol). Bloquean la 14 α -desmetilasa dependiente del citocromo, lo que explica la toxicidad selectiva de los azoles. Sin embargo, su afinidad por las enzimas del citocromo en mamíferos y su capacidad para inhibirlas constituyen su principal inconveniente, ya que pueden generar interacciones con otros fármacos.

- 2) Aumento de la permeabilidad de la membrana citoplasmática: los conocidos como polienos (anfotericina B, nistatina y natamicina) que son moléculas anfipáticas, en soluciones acuosas tienden a agruparse formando una estructura cilíndrica con la parte hidrofílica orientada hacia el centro y la hidrofóbica hacia fuera, lo que hace que al insertarse en la membrana se formen poros que acaban por destruir la célula fúngica.
- 3) Bloqueo de la síntesis de la pared del hongo: las conocidas como equinocandinas, que incluyen a anidulafugina, caspofungina, micafungina y la recién comercializada rezafungina, son lipopeptidos que bloquean la enzima glucano-sintasa. Disminuyen por tanto la formación del glucano, un polisacárido, que constituye la pared del hongo.
- 4) Actuación sobre los ácidos nucleicos: que son flucitosina y griseofulvina.

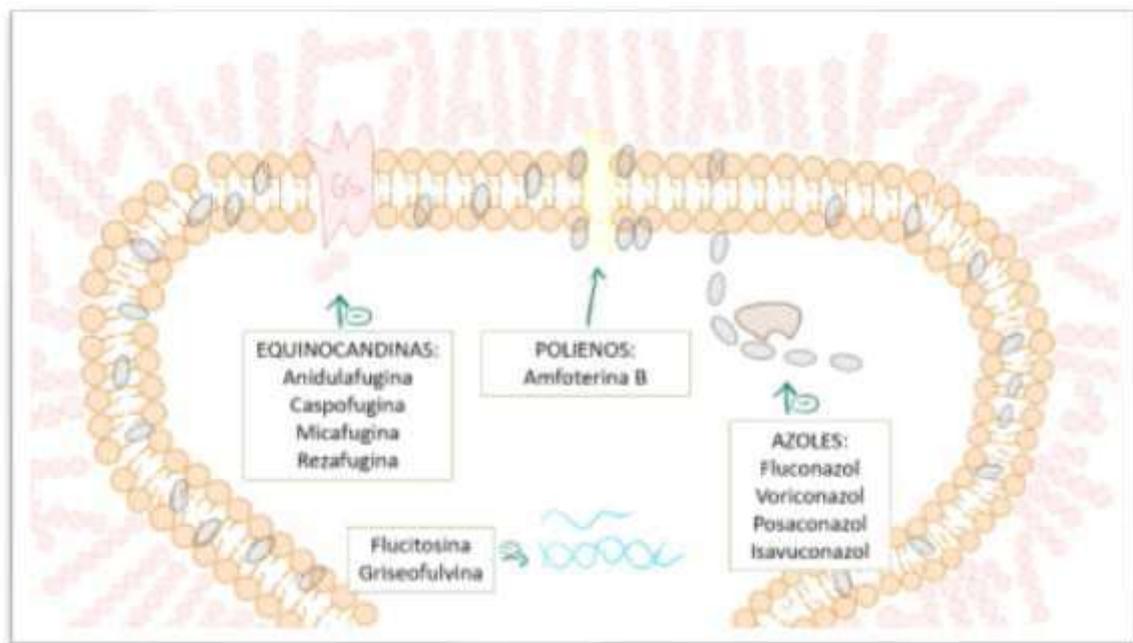


Figura 2: Representación de célula fúngica, con los diferentes mecanismos de acción de los fármacos antifúngicos comúnmente utilizados. Las equinocandinas, como micafungina, impiden la formación de la pared fúngica al bloquear la enzima β -1,3-glucano sintasa situada en la membrana plasmática. Los polienos como la anfotericina B, forman un poro en la membrana plasmática. Los azoles como el isavuconazol bloquean la enzima (lanosterol 14-alfa-desmetilasa dependiente del citocromo P450) responsable de la síntesis de ergosterol. Flucitosina y griseofulvina inhiben la síntesis de ácidos nucleicos. Elaboración propia.

La profilaxis antifúngica se clasifica generalmente en primaria y secundaria, según el contexto clínico del paciente. La profilaxis primaria se refiere al uso de antifúngicos en pacientes que, aunque no han tenido infecciones fúngicas previas, presentan un alto riesgo de desarrollarlas debido a factores como la inmunosupresión, la neutropenia o el TPH. En

cambio, la profilaxis secundaria se aplica a pacientes que han experimentado infecciones fúngicas previas, con el objetivo de prevenir recurrencias de la infección documentada.

A continuación, como puede verse en resumen en la Tabla 2, se presentan los espectros de acción de los antifúngicos más comúnmente utilizados en la profilaxis y tratamiento de IFI.

2.5.1. Espectros antifúngicos.

Uno de los antifúngicos más potentes en la amfotericina B (AmB), con actividad demostrada contra *Cryptococcus* spp, la mayoría de las especies de *Candida* spp. (a excepción de *Candida lusitanae*, contra *Aspergillus* spp. (a excepción de *Aspergillus terreus*) y muchos de los patógenos del grupo Mucorales como puede verse en la Tabla 2.⁴³ Antiguamente, el principal problema de la AmB en su formulación original desoxicolato era su elevada toxicidad renal. En la actualidad, se emplean con mayor frecuencia las formulaciones liposomal (Ambisome®) y en complejo lipídico (Abelcet®), a las que se asocia menor nefrotoxicidad⁴⁴, aunque el riesgo de toxicidad renal sigue siendo dosis dependiente y aumenta con la dosis acumulada total⁴⁵.

Las equinocandinas, tienen espectros de acción similares, con una actividad fungicida frente a *Candida* spp. (aunque con tasas resistencias en aumento para *Candida glabrata*⁴⁶) y con un efecto fungistático frente a *Aspergillus* spp. Su espectro de actividad no incluye *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp., ni *Scedosporium* spp.⁴⁷

A destacar que tanto las diferentes formulaciones de AmB como las equinocandinas presentan una baja absorción a nivel gastrointestinal.

Los espectros de actividad en los fármacos azoles varían, fluconazol es activo frente a la mayoría de las especies de *Candida* spp (excepto *Candida krusei*) pero no lo es contra *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o los Mucorales^{48,49}.

Voriconazol ofrece actividad anti-*Candida* de manera similar a fluconazol. Además, muestra actividad contra un subconjunto de cepas de *Candida glabrata* resistentes a fluconazol⁵⁰. Exhibe actividad potente contra la mayoría de las especies de *Aspergillus*, incluyendo *A. terreus*, resistente a la anfotericina B⁵¹. El espectro de actividad de voriconazol también incluye *Fusarium* spp y *Scedosporium* spp, sin embargo, la actividad frente a los Mucorales es mínima.

Hongo	Amb	Equinocandinas	Fluconazol	Voriconazol	ISA
<i>Candida albicans</i>	++	++	++	++	++
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	++	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	++	++	++	++	++
<i>Candida glabrata</i>	++	+	+	++	++
<i>Candida krusei</i>	++	++	-	++	++
<i>Candida auris</i>	++	++	-	++	++
<i>Candida lusitanae</i>	-	++	++	++	++
<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	+	-	++	++
<i>Aspergillus cripticos</i>	++	+	-	+	+
<i>Aspergillus terreus</i>	-	+	-	++	++
Mucorales	++	-	-	-	++
<i>Fusarium spp.</i>	+	-	-	++	++
<i>Scedosporium spp.</i>	+	-	-	+	+
<i>Cryptococcus</i>	++	-	++	++	++

Tabla 2: Resumen de los espectros de acción de los antifúngicos comúnmente utilizados ⁴³. Amb: Amfotericina B. ISA: isavuconazol

Isavuconazol (ISA) si ha demostrado actividad contra un subconjunto de *Scedosporium spp.* y organismos del grupo Mucorales^{51,52}. Su espectro de actividad abarca la mayoría de las especies de *Candida*⁵³, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei* siendo activo también contra la mayoría de las especies comunes de *Aspergillus*⁵⁴, incluyendo *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*. Los valores de concentración mínima inhibitoria son similares a los observados para voriconazol y son más altos que los observados para posaconazol⁵⁵.

Posaconazol es activo frente a la mayoría de las especies de *Candida* ^{56,57} y como voriconazol es activo frente a aislados resistentes a fluconazol⁵⁸. Su espectro de acción incluye *Cryptococcus spp.*⁵⁶, varios Mucorales⁵⁹ y tiene actividad frente *Aspergillus spp.*, incluyendo *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*.^{60,61}

2.5.2. Monitorización terapéutica de antifúngicos.

La monitorización terapéutica de fármacos (TDM, por sus siglas en inglés) se utiliza para optimizar la seguridad y la eficacia de diferentes fármacos. La necesidad y utilidad de realizarla se basa en varios factores, que incluyen la falta de relaciones constantes entre dosis y concentración (por procesos farmacocinéticos de orden mayor a 1 por ejemplo), una variabilidad farmacocinética interindividual relativamente alta (por ejemplo, por

polimorfismos genéticos), relaciones demostradas entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y su eficacia o toxicidad, y por supuesto, la disponibilidad de métodos analíticos validados. Estos criterios se cumplen para tres triazoles antifúngicos: itraconazol, voriconazol y posaconazol⁶².

Se han definido de manera razonable los umbrales de concentración asociados a eficacia para itraconazol (para profilaxis ≥ 0.5 mg/L y ≥ 1 mg/L), voriconazol (para profilaxis ≥ 0.5 mg/L y para tratamiento $\geq 1-2$ mg/L) y posaconazol ($\geq 0.5-0.7$ mg/L en profilaxis y $\geq 1-1.5$ mg/L en tratamiento)^{62,63}. De forma similar, también se han identificado concentraciones de voriconazol e itraconazol comúnmente asociadas a toxicidad⁶⁴⁻⁶⁶, la Sociedad de Farmacéuticos Especialistas en Enfermedades Infecciosas (SIDP por sus siglas en inglés)⁶² propone un nivel previo a la administración (valle) de voriconazol de 4–5.5 mg/L como límite para evitar toxicidades y de $>3-3.75$ mg/L para posaconazol. Sin embargo, los datos disponibles para establecer umbrales de concentración para ISA son limitados, aunque proponen un nivel máximo para evitar toxicidades de $>4.6-5.1$ mg/L.

Diversas características farmacocinéticas identificadas durante su desarrollo clínico de ISA sugerían una escasa necesidad de TDM rutinaria^{67,68}. En particular, la farmacocinética del ISA es proporcional a la dosis en un amplio rango (40 a 600 mg) que incluye la dosis terapéutica del antifúngico, la variabilidad farmacocinética interindividual entre pacientes es moderada en comparación con otros triazoles antifúngicos (coeficiente de variación del 60%), y no se han identificado umbrales claros de concentración para la eficacia o la toxicidad. Estudios farmacocinéticos posteriores con los datos de los ensayos clínicos pivotaes⁶⁷ investigaron una posible relación entre diversas medidas de exposición al fármaco ISA y los desenlaces de eficacia y seguridad, concluyendo que no se observaron relaciones estadísticamente significativas entre ningún parámetro de exposición al ISA (AUC₀₋₂₄, C_{ss}, C₇ y C₁₄) con marcadores de seguridad (ALT, AST y combinación de ambos), ni al final del tratamiento ni en el seguimiento postratamiento, ni con desenlaces de eficacia como mortalidad por cualquier causa y respuestas clínicas y globales. En otro estudio⁶⁹, examinaron las concentraciones plasmáticas de 283 muestras de pacientes que recibían ISA en la práctica clínica y los compararon con los valores con los obtenidos en los ensayos clínicos. Las distribuciones de concentración derivadas del uso clínico real y de los ensayos clínicos fueron casi idénticas (>1 µg/ml en el 90% de los pacientes). Otro estudio prospectivo, concretamente en pacientes receptores de TPH⁷⁰, con muestras de 92 pacientes obtuvieron un nivel

medio de 3 µg/ml (RIC: 2.2-4.2), al igual que en otra cohorte⁷¹ de 16 receptores de TPH que desarrollaron IFIb con otros antifúngicos y estaban en tratamiento con ISA con un nivel mediano de 3,7 mg/L (rango 1,1–7,6 mg/L). Estos hallazgos sugieren que la TDM rutinaria podría no ser necesaria para ISA en la mayoría de los casos. No obstante, podría ser necesario confirmar las concentraciones de ISA únicamente en ciertos escenarios clínicos específicos⁷² como, por ejemplo: enfermedad intestinal grave secundaria a enfermedad injerto contra huésped, en la que se ve comprometida la absorción oral, aunque en el estudio de Stern y colaboradores⁷⁰ no se encontró una diferencia significativa en los niveles de ISA entre los pacientes con EICH gastrointestinal de grado ≥ 2 (N=27, mediana de 2,7 µg/mL) y los pacientes sin EICH gastrointestinal (N=62, mediana de 3,25 µg/mL, P=0,12); administración por sonda nasogástrica⁶²; en un paciente séptico con aumento del volumen de distribución del fármaco; en infecciones por patógenos resistentes en los que la CMI pueda ser alta y en el caso de interacciones farmacológicas que puedan afectar a los niveles de ISA. El TDM también podría ser necesario al dosificar en niños o adolescentes^{73,74}, dada la escasa información disponible sobre la exposición en estas poblaciones⁷⁵.

2.5.3. Eficacia clínica en receptores de TPH.

La AmB fue el primer fármaco antifúngico desarrollado⁷⁶ y está aprobada para el tratamiento de múltiples infecciones fúngicas invasivas, incluyendo candidiasis, aspergilosis, criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis, mucormicosis y esporotricosis⁷⁷. Sin embargo, dada la eficacia y seguridad de agentes alternativos, como las equinocandinas, la anfotericina B no se usa comúnmente para candidemias y candidiasis invasivas en receptores de TPH⁷⁸ a no ser que se pretenda que penetre el fármaco en el sistema nervioso central (meningitis o endoftalmitis por *Candida*).

Los fármacos de la clase de las equinocandinas son efectivos para la prevención de infecciones fúngicas invasivas, el tratamiento empírico de infecciones fúngicas y el tratamiento de la candidiasis⁷⁹. Aunque con caspofugina se han reportado IFI de brecha (IFIb) por mohos⁸⁰. Siendo especialmente relevante en profilaxis para pacientes trasplantados la micafugina que demostró que prevenía la candidiasis y la aspergilosis⁸¹.

Existen, además, ensayos clínicos aleatorizados que demostraron la superioridad del fluconazol sobre el placebo en la prevención de infecciones fúngicas, principalmente aquellas causadas por especies de *Candida*, tras el TPH^{82,83}. La profilaxis con fluconazol

reduce tanto la mortalidad relacionada con infecciones fúngicas como la mortalidad global, pero en comparación con los azoles con actividad contra mohos y con anfotericina B, fluconazol es eficaz únicamente en la prevención de la candidiasis⁸⁴. Ensayos clínicos han demostrado que fluconazol es menos eficaz que posaconazol en la prevención de aspergilosis invasiva⁸⁵.

Voriconazol, por otra parte, demostró en un ensayo clínico aleatorizado ser superior a AmB en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva⁸⁶ y actualmente se recomienda como terapia de primera línea, siendo también de elección para la mayoría de formas invasivas de aspergilosis si el paciente puede recibirlo, incluidas infecciones por *Scedosporium spp.* o *Fusarium spp.*^{87,88}. También está aprobado para candidiasis invasivas, pero no suele ser primera línea (salvo infección por *Candida krusei*, o por *Candida glabrata* resistente al fluconazol, intolerancia al fluconazol o cuando se requiere cobertura antifúngica para infecciones por mohos) ya que ha demostrado igualdad frente a AmB seguido de fluconazol⁸⁹.

El manejo antifúngico es un campo en continua evolución, por tanto, en cada paciente receptor de TPH en concreto, se reconsiderará siempre cual es la mejor actitud a seguir. Para que la profilaxis sea beneficiosa y coste/efectiva el riesgo de infección fúngica debe ser superior al riesgo de toxicidad potencial y de interacciones farmacológicas provocadas por el antifúngico profiláctico. El tipo y duración de la profilaxis debe estar determinado en base al riesgo de candidiasis invasiva y de infección por hongos filamentosos. En general, en nuestro centro se inicia la profilaxis antifúngica diaria con fluconazol (200 mg en TPH autólogo y 400 mg en TPH alogénico) al ingreso del paciente para el TPH. Si el paciente tiene alto riesgo de toxicidad hepática o con hepatotoxicidad previa se inicia tras acondicionamiento para evitar que se sume a la hepatotoxicidad que este puede generar y se valorará iniciar la profilaxis con micafungina 50 mg por vía intravenosa (iv) en lugar de con fluconazol. En aquellos pacientes con antecedente IFI probable o probada, se trata de una profilaxis secundaria (el paciente ya ha tenido una infección fúngica previa), se inicia AmB a 3 mg/kg iv durante el acondicionamiento y una vez finalizado se iniciará si no hay toxicidad hepática se iniciará voriconazol. La profilaxis debe mantenerse hasta completar los esteroides (para el EICH) o hasta el día +100, lo que ocurra más tarde, de modo que si existe toxicidad se cambia por ISA 200 mg o se valora el beneficio/riesgo de la profilaxis.

En caso de probabilidad de IFI, igualmente en nuestro centro, se reconsiderará siempre cual es la mejor actitud a seguir, pero, en general, durante el post-trasplante inmediato:

- Si el paciente se encontraba en profilaxis con fluconazol se opta por caspofungina o AmB, siendo AmB más adecuado si se sospecha una infección por los anteriormente conocidos por Zygomycetos como son *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* por estar el paciente prolongado de esteroides por EICH, sobrecarga de hierro o la sospecha de un hongo filamentoso bajo profilaxis con voriconazol.
- Si el paciente se encontraba profilaxis con voriconazol, se confirma que el paciente tomaba el fármaco correctamente; y se confirma nivel plasmático de voriconazol si es posible o se cambia de antifúngico.
- Si se sospecha de *Candida spp.*, se emplea caspofungina, reservando AmB para *C. parapsilosis*.
- Si se sospecha de *Aspergillus spp.*: voriconazol y como alternativas: posaconazol, AmB o ISA.
- Si se sospecha de Zygomycetos que son resistentes al voriconazol, se emplea AmB 5mg/kg + Caspofungina, con posaconazol e ISA como alternativas.

2.5.4. Isavuconazol en tratamiento.

La evidencia científica disponible sobre la eficacia de ISA en el tratamiento de la aspergilosis y la mucormicosis se derivaba hasta hace poco de sus estudios pivotaes: SECURE⁶⁸ y VITAL⁹⁰, que pasan a describirse a continuación.

El ensayo clínico SECURE, multicéntrico y doble ciego, se evaluó la eficacia de ISA frente a voriconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras, predominantemente aspergilosis pulmonar invasora. Un total de 527 pacientes adultos fueron asignados aleatoriamente para recibir ISA o voriconazol en proporciones iguales, con sus pautas de dosificación habituales. La mayoría de los participantes del estudio presentaban neoplasias hematológicas (84%), el 20% había recibido previamente un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Los pacientes con IFI se clasificaron en IFI probadas (n=65; 13%), IFI probables (n=207, 40%), y IFI posibles (n=208; 38%), con un 7% que no eran aspergilosis invasivas. El objetivo primario era demostrar la no inferioridad a los 42 días desde la primera dosis de tratamiento en cuanto a la mortalidad por cualquier causa, con un margen de no inferioridad del 10% entre los tratamientos. Siendo esta mortalidad del 19% en el grupo

de ISA y del 20% en el grupo de voriconazol, lo que demostró la no inferioridad. En cuanto a los resultados secundarios, la mortalidad a los 84 días desde el inicio del tratamiento fue comparable entre los dos grupos y la respuesta global al tratamiento fue similar (respuesta completa del 35% vs. 36%).

Por tanto, en todos los sujetos y en el subconjunto con aspergilosis, tanto la mortalidad por todas las causas como el éxito del tratamiento fueron similares, e ISA cumplió con los criterios de no inferioridad

En cuanto a la seguridad a corto plazo que no se observaron diferencias significativas entre la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos cuando recibieron ISA (96%) o voriconazol (98%). Aunque los pacientes del grupo de ISA tuvieron una proporción significativamente menor de toxicidad hepato-biliar, ocular y cutánea como se presenta en la Tabla 3.

RAM	Isavuconazol (n=258)	Voriconazol (n=258)
Hepato-biliares	9%	16%
Oculares	15%	27%
Cutáneas	33%	42%
Abandono del fármaco por RAM	14%	23%

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) descritas en el ensayo clínico SECURE comparadas de isavuconazol y voriconazol. Elaboración propia en base a resultado del estudio.

El ensayo VITAL, abierto, de un brazo que incluyó a pacientes adultos con IFI causadas por hongos poco comunes, fundamentalmente mucormicosis. Los pacientes recibieron ISA hasta resolución de la infección, fracaso terapéutico o hasta 180 días y se compararon con un grupo de control del registro FungiScope que había recibido anfotericina B. La variable principal fue la respuesta al tratamiento (completa o parcial). Se incluyeron 37 pacientes (de 34 centros), y se trataron durante una media de 84 días. La tasa de mortalidad en el día 42 desde el inicio del tratamiento fue similar a la reportada en el control, 33% para aquellos tratados con ISA frente al 39% para los tratados con anfotericina B. El 42,9% estaba en tratamiento primario con ISA frente al 43,9% resistentes o intolerantes a anfotericina B.

Cuatro pacientes (11%) mostraron una respuesta parcial, 16 (43%) presentaron una IFI estable, uno (3%) tuvo progresión de la enfermedad, tres (8%) no tenían evaluaciones disponibles y 13 (35%) fallecieron. Experimentaron eventos adversos 35 pacientes (95%),

76% de ellos graves. La mortalidad por todas las causas en el día 42, fue del 33% (7 pacientes) de los 21 tratados con ISA como tratamiento primario, similar al 39% (13 pacientes) de los 33 controles emparejados tratados con anfotericina B. Por tanto, al examinar la respuesta global y la mortalidad por todas las causas, los resultados para los sujetos tratados con ISA (31% y 38%, respectivamente) fueron similares a los informados en investigaciones previas con anfotericina B y posaconazol.

La información disponible sobre la seguridad del ISA era limitada a fecha de su comercialización. Estaba descrito que los pacientes que reciben este fármaco pueden presentar elevaciones en las enzimas hepáticas; aunque es raro que esto requiera la suspensión del tratamiento, es recomendable monitorizar la función hepática durante su administración. La infusión intravenosa de ISA debe realizarse en un período no inferior a una hora para reducir el riesgo de efectos adversos, como hipotensión, dificultad respiratoria, mareos, náuseas y cefalea. En casos poco frecuentes, los pacientes tratados con ISA pueden desarrollar reacciones cutáneas adversas graves, lo que justificaría la interrupción del tratamiento. Algunos individuos sanos han mostrado un acortamiento del intervalo QT tras la administración de ISA, por lo que su uso no se recomienda en pacientes con síndrome de QT corto familiar o en aquellos que reciben otros medicamentos que acorten este intervalo. Los estudios en modelos animales han indicado que ISA tiene potencial teratogénico, por lo que su uso no se recomienda durante el embarazo o la lactancia, a menos que se trate de IFI que pongan en riesgo la vida de la paciente.

En el estudio retrospectivo de Stull y colaboradores⁹¹ que incluyó 10 receptores de TPH en tratamiento con ISA (n=81), las tasas de supervivencia global fueron del 88% (36/41) en el grupo de profilaxis y del 66% (50/76) en el grupo de tratamiento.

En el estudio de Farina y colaboradores⁹², estudiaron 34 pacientes post-TPH (51 en total) en tratamiento con ISA y sirolimus, reportando después de un seguimiento medio de 1 año, una mortalidad por todas las causas del 43%, atribuyendo el 16% a IFI, con una mediana de duración del tratamiento de 140 días (rango: 14-1218 días).

Un metaanálisis de 2023⁹³, sobre la eficacia y seguridad de ISA en tratamiento y profilaxis de IFI, concluye que la mortalidad y los resultados de la incidencia de IFI no fueron inferiores a los de otros antifúngicos. Al considerarlo equivalente a los demás, la elección del antifúngico más adecuado podría guiarse mejor por otros factores, como la

flexibilidad en la vía de administración, la tolerabilidad y el potencial de interacciones farmacológicas.

2.5.5. Isavuconazol en profilaxis.

Como se ha comentado en apartados previos, la profilaxis primaria se refiere al uso de antifúngicos en pacientes que no han tenido infecciones fúngicas previas, pero que están en alto riesgo de desarrollarlas debido a factores como inmunosupresión, neutropenia o TPH y la profilaxis secundaria se refiere al uso de antifúngicos en pacientes que han tenido infecciones fúngicas previas, siendo el objetivo prevenir recurrencias de la infección fúngica después de una infección documentada.

Se han publicado diversos estudios sobre ISA en profilaxis en los últimos años, pero en receptores de TPH podemos encontrar en Pubmed®, a fecha de noviembre de 2024, únicamente 16 con los criterios: “isavuconazole” “prophylaxis” “hematopoietic cell transplant recipients”, de los cuales los 9 que son estudios (uno de ellos se ha detallado en el apartado anterior). Se resumen sus poblaciones y resultados en la Tabla 4 y pasan a comentarse a continuación.

Un estudio retrospectivo sobre ISA en profilaxis en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TPH estudió la incidencia de IFI en pacientes en profilaxis antifúngica con ISA durante 2 años. Posteriormente en un subgrupo de pacientes más afectado por IFI en el estudio (LMA), se comparan los resultados con posaconazol y voriconazol⁹⁴. De los 145 pacientes, 12 (8,3%) desarrollaron IFI tras una mediana de duración de la profilaxis con ISA de 14 días (rango: 8-125 días), falleciendo 7 (58,3%) en los 42 días posteriores al inicio de la infección. La duración de estos ciclos de profilaxis fue de entre 15 y 54 días. Únicamente 1 de los 12 era receptor de TPH. En el subgrupo de LMA, la incidencia de IFI fue del 10,2% con ISA, comparado con el 4,1% con posaconazol y el 1,1% con voriconazol, observándose una mayor tasa de aspergilosis pulmonar invasiva en el grupo tratado con ISA. Aunque ISA mostró un mayor porcentaje de IFI, las diferencias con posaconazol no alcanzaron significación estadística, mientras que la comparación con voriconazol en LMA de novo sí fue significativa ($p = 0,04$).

Referencia	Pacientes totales, n	Pacientes receptores TPH n (%)	IFIb (%)	Tasa de bIFI probada/probable (%)	SG (tiempo)	Mediana duración de la profilaxis (rango)
94	145	46 (32%)	8,3	8,3	-	22 días (15-54)
95	54	26 (48%)	-	8,5	-	38 días (20-81)
96	106	31(29%)	17,9	12,3	-	78 días (17-400)
97	42	32 (76%)	16,7	7,1	-	-
98	95	95 (100%)	3,2	-	93,7% (+180)	94 días (87-100)
70	95	95 (100%)	7,6	3,2	93,7% (+182)	90 días (87-91)
99	166	166 (100%)	7	-	49% (+365)	86 días (33-196)
100	34	34 (100%)	-	2,9	66% (+365)	28 días

Tabla 4: resumen de principales estudios de ISA en profilaxis. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; IFI: Infección fúngica invasiva; IFIb: Infección fúngica invasiva de brecha; SG: supervivencia global.

Vu y colaboradores⁹⁵ también evaluaron el uso de ISA tanto en tratamiento como en profilaxis en 54 pacientes con neoplasias hematológicas e incluyeron pacientes receptores de TPH (48,1%) y obtuvieron una IFIb del 8,5% en general y una IFIb del 11,1% en los pacientes en profilaxis primaria en concreto. Con una mediana de duración de la profilaxis de 38 días (rango: 20-81 días).

Khatri y colaboradores⁹⁶ estudiaron de manera retrospectiva 106 pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TPH (34,9%) durante 5 años, siguiendo a los pacientes hasta 90 días tras la discontinuación de la terapia con ISA como profilaxis primaria o secundaria. La incidencia de IFI durante la profilaxis del 17,9% (19 de 106), con una duración mediana de 78 días (rango: 17-400), y una mortalidad del 53,8% en los 90 días posteriores al diagnóstico. Sin embargo, el estudio no desglosa los datos de incidencia ni mortalidad de las IFI en los receptores de TPH.

Otro estudio, este únicamente en receptores de TPH comparo la tasa de suspensión prematura en profilaxis primaria, la incidencia IFI y supervivencia en día +180 entre ISA (95 receptores TPH) y voriconazol (210 receptores de TPH). La duración mediana de la profilaxis fue de 94 días (rango: 87-100 días) con ISA y de 76 días (rango: 23–94) con voriconazol⁹⁸. La incidencia de IFI al día +180 fue del 3,2% (3 de 95) en la cohorte de ISA (p= 0.881) y del 2.9% (6 de los 210) en la cohorte de voriconazol. La mortalidad por

cualquier causa al día +180 fue del 6,3% en la cohorte de ISA frente al 2,4% con voriconazol ($p = 0.089$).

Stern y colaboradores⁷⁰ estudiaron 95 receptores de TPH durante más de un año que recibieron profilaxis antifúngica con ISA desde el día +7 (rango 5-11) hasta el +90 de mediana (rango: 1-93) del TPH. El 3,2% (3 de 95) desarrolló IFI (candidemia). En cuanto a la supervivencia global, el 6,3% fallecieron hasta el día +182 desde el TPH.

La supervivencia global al año fue del 66% en el grupo en profilaxis con ISA en otro estudio prospectivo¹⁰⁰, con una tasa de incidencia de IFI del 2,94%.

Cabe destacar el estudio multicéntrico publicado recientemente por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH)⁹⁹, que incluía 166 pacientes que recibieron ISA como tratamiento (49%) o profilaxis (51%) entre 2017 y 2021. La duración media de la administración de ISA fue de 86 días (rango 33-196) para profilaxis. Se reportaron 6 (7%) casos de IFI durante la profilaxis.

2.6. Interacciones farmacológicas.

Las interacciones farmacológicas son una causa frecuente de eventos adversos, aumentando el riesgo de hospitalización^{101,102} y morbilidad^{103,104}. Muchos pacientes están expuestos a interacciones clínicamente relevantes, especialmente los polimedicados^{105,106} como son los receptores de TPH, y estas pueden comprometer la seguridad y efectividad de los tratamientos.

Como se ha descrito anteriormente, los triazoles bloquean una enzima dependiente del citocromo en hongos; sin embargo, también tienen afinidad por las enzimas del citocromo en mamíferos. Esta capacidad inhibitoria constituye una de sus principales limitaciones, ya estos azoles que puede provocar interacciones medicamentosas¹⁰⁷ al inhibir, en distintos grados, el CYP3A4/5, la vía metabólica predominante para la mayoría de los xenobióticos y fármacos^{108,109}.

Según las clasificaciones tanto de la Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés) como la Norteamérica (FDA por sus siglas en inglés), un fármaco que aumenta el área bajo la curva (AUC) en ≥ 5 veces (o disminuye el aclaramiento en $>80\%$) se considera un inhibidor fuerte (también nombrados potentes). Un agente que aumenta el AUC en ≥ 2 veces pero <5 veces (o disminuye el aclaramiento en un 50%-80%) se

considera un inhibidor moderado, y un agente que aumenta el AUC en ≥ 1.25 veces pero < 2 veces (o disminuye el aclaramiento en un 20%-50%) se considera un inhibidor débil. De entre los antifúngicos azoles más utilizados, posaconazol y voriconazol se consideran inhibidores potentes del CYP3A4¹¹⁰, mientras que fluconazol e ISA¹¹¹, se consideran moderados.

Una gran cantidad de fármacos utilizados habitualmente, como se ha comentado, son metabolizados por CYP3A4, por lo que las interacciones farmacológicas con estos antifúngicos son habituales. Las descritas en la ficha técnica de ISA están detalladas en el Anexo I, aunque al ser la inhibición del CYP3A4 moderada y leve para P-gp¹¹², no todas las que se den serán clínicamente relevantes o requerirán alguna modificación o monitorización.

Una interacción especialmente relevante en clínica es la que se produce entre los fármacos inmunosupresores tacrolimus y CsA utilizados para prevenir la ECIH, sustratos del CYP3A4, y estos antifúngicos azoles que inhiben el CYP3A4 en varios grados. Estos inmunosupresores son fundamentales en el manejo post-trasplante, y mantener sus niveles terapéuticos adecuados es crucial para prevenir la EICH y evitar efectos adversos en los pacientes¹¹³⁻¹¹⁵. Podemos encontrar diversos estudios sobre este tema, con ajustes empíricos de dosis y recomendaciones establecidas para tacrolimus cuando se administra con inhibidores potentes como es el voriconazol o posaconazol¹¹⁶. Por ejemplo, con voriconazol, esta reducción de dosis ya está establecida, se debe reducir la dosis a la mitad para la CsA y a dos tercios para el tacrolimus¹¹⁷. Con CsA también encontramos estudios previos sobre la administración conjunta de azoles (como ketoconazol, itraconazol o voriconazol) con este fármaco en pacientes trasplantados de órgano sólido en este caso, mostró un incremento del 70 % al 438 % en las AUC de concentración-tiempo de la CsA. Este efecto hizo necesarias reducciones en la dosis de CsA que oscilaron entre el 48-78%¹¹⁸.

Sin embargo, los datos son limitados cuando buscamos ajustes de dosis con ISA, particularmente en pacientes receptores de TPH. Algunos estudios sugieren que una reducción empírica de dosis de tacrolimus es innecesaria¹¹⁹ al iniciar ISA, Trifilio y colaboradores¹²⁰ estudiaron a 10 receptores de trasplante alogénico que recibieron tacrolimus como tratamiento inmunosupresor y encontraron que los niveles de tacrolimus cayeron por debajo de la línea base 3 días después de recibir una dosis de carga de ISA,

seguido de un aumento en las concentraciones de tacrolimus en sangre alrededor del día +7, que nuevamente disminuyeron hacia el día +14. Otros estudios sugieren que cuando se inicia el tratamiento con ISA, es necesario reducir las dosis de tacrolimus en un 21%¹²¹, mientras que con posaconazol un 51% para tacrolimus y con fluconazol se debería reducir un 25% la dosis tanto tacrolimus como de CsA al iniciar estos antifúngicos. Para CsA, este último estudio 5 pacientes en tratamiento con ISA, concluye que se requieren dosis más altas tras el inicio de ISA, pero lo justifica por la baja mediana de edad de los pacientes (23 años) y sugiere una reducción de dosis del 12% para mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco terapéuticas.

Otro estudio prospectivo ¹⁰⁰ en 34 pacientes de TPH encontró que no había diferencias entre ISA y fluconazol en cuanto a su efecto sobre los niveles de CsA o el número promedio de ajustes de dosis de CSA. Los pacientes en el grupo ISA necesitaron, en promedio, 1,3 ajustes de dosis, aunque los ajustes específicos no fueron cuantificados.

Como el azol más reciente, ISA es el menos estudiado entre los antifúngicos azoles, y existen pocos estudios publicados sobre sus efectos en las dosis de CNI. Además, es el único azol de los mencionados (junto con itraconazol), inhibidor leve del P-gp, la bomba de eflujo de fármacos, de la que tanto tacrolimus como CsA son sustratos^{122,123}.

3. Hipótesis.

En el contexto de los receptores de TPH, se espera que la administración de ISA, un inhibidor moderado del CYP3A4, modifique significativamente la relación media concentración/dosis de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y CsA), que son metabolizados principalmente por esta vía enzimática. Debido a esta interacción farmacológica, se anticipa un aumento en la relación concentración/dosis (C/D) de los CNI, lo que implicará la necesidad de ajustar la dosis de estos fármacos antes de la administración de ISA para mantener sus concentraciones dentro del rango terapéutico recomendado para prevenir la EICH.

4. Objetivos.

4.1. Objetivos principales.

- Calcular la variación en la relación media concentración/dosis (C/D) de los CNI (tacrolimus y CsA) tras la administración de ISA en receptores de TPH.
- Establecer la reducción de dosis necesaria para que la concentración de CNI se mantenga en rango terapéutico en los receptores de TPH.

4.2. Objetivos secundarios.

-Estudiar la indicación y duración de los tratamientos con ISA en receptores de TPH, así como su efectividad en vida real en profilaxis y en tratamiento.

- En profilaxis mediante la descripción de la ratio de IFI de brecha y la incidencia acumulada de IFI y si existe diferencia en la supervivencia entre los pacientes en profilaxis primaria y secundaria.
- En tratamiento mediante la supervivencia global.

-Análisis de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, estableciendo recomendaciones farmacéuticas para los pacientes receptores de TPH en particular.

5. Material y métodos.

5.1 Descripción del diseño.

Estudio observacional retrospectivo de pacientes adultos (≥ 18 años de edad) receptores de TPH que recibieron ISA ≥ 7 días de profilaxis primaria o secundaria y tratamiento de IFI, ya sea como pacientes hospitalizados o ambulantes en el Hospital Universitario Morales Meseguer (Área de Salud VI de la Región de Murcia) desde septiembre 2020 hasta septiembre 2024 (duración: 48 meses). El circuito que siguen estos pacientes en nuestro estudio se encuentra detallado en el Anexo 2. Como puede observarse en el diagrama de flujo de la Figura 3, se realiza un estudio de efectividad, uno de interacciones de ISA con el tratamiento completo del paciente y otro de la interacción farmacológica de ISA y los CNI, siendo este último el objetivo principal.

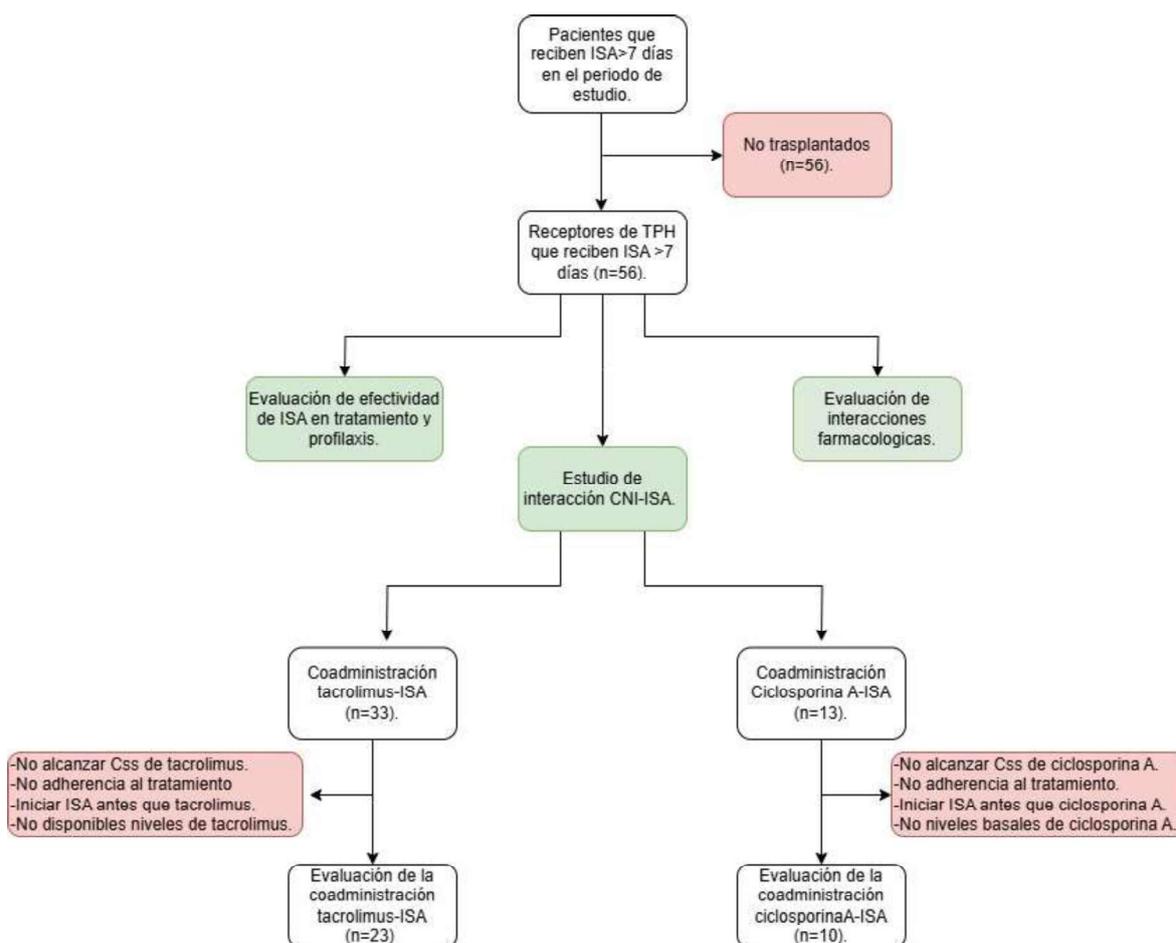


Figura 3: diagrama de flujo del presente estudio. En color rojo los pacientes excluidos, en color verde los diferentes aspectos evaluados. CNI: inhibidores de la calcineurina; Css: concentración en el estado estacionario; ISA: isavuconazol; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

5.2. Efectividad:

Utilizando registros electrónicos de salud SELENE® (historia clínica electrónica) y SAVAC® (registros de dispensación de farmacia hospitalaria) de pacientes de receptores de TPH que recibieron, ISA como profilaxis o tratamiento de IFI.

Se recopilaron los siguientes datos:

1. Demográficos: características generales (sexo, edad, peso) de los pacientes.
2. Enfermedad hematológica subyacente: tipo de malignidad.
3. Variables relacionadas con el TPH: fecha, compatibilidad donante-receptor y régimen de acondicionamiento.
4. Variables relacionadas con el tratamiento antifúngico: día de inicio, indicación (tratamiento, profilaxis primaria o secundaria), vía de administración del antifúngico, duración del tratamiento, motivo para su suspensión.
5. Variables relacionadas con los resultados: incidencia de IFI posible, probables/probadas, incidencia IFIb, supervivencia desde el día 0 hasta el día +1095 post-HCT (3 años) y mortalidad por cualquier causa.
6. Pruebas de función hepática y renal: creatinina sérica, función hepática [GOT/AST (aspartato aminotransferasa), GPT/ALT (alanina aminotransferasa), GAMMA GT (gamma-glutamil transferasa)] al inicio, a los 7 días de tratamiento.

Se considera un curso nuevo de tratamiento o profilaxis con ISA si la indicación de uso cambia o si pasan más de 7 días desde la discontinuación y la reintroducción. Las IFIs se clasificaron como probadas, probables o posibles de acuerdo a los criterios EORTC/MSG³².

Se calculan las ratios de IFIb durante el tratamiento con ISA tanto para IFI probable/probada como considerando las IFI posibles. La incidencia de IFIb se calcula por paciente y por curso de ISA. Se considera IFIb como la aparición de un IFI tras <7 días suspensión de ISA.

Durante el mes de septiembre de 2024 se comprueba mediante la historia clínica electrónica, si existen ingresos hospitalarios por IFI y si son exitus.

Métodos estadísticos

Estadísticos descriptivos se emplean para analizar la población de estudio. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC), y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes.

5.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (≥ 18 años de edad).
- Receptor de TPH alogénico o autólogo.
- Recibir ISA ≥ 7 días como profilaxis primaria o secundaria y tratamiento de IFI durante el periodo de estudio.

5.2.2. Criterios de exclusión

- Recibir ISA menos de 7 días.
- No receptor TPH.

5.3. Interacciones generales:

Se registra la actividad diaria del Servicio de Farmacia (SFH). Siguiendo la práctica clínica habitual, tanto durante el ingreso hospitalario como durante el periodo ambulatorio del paciente, los/as farmacéuticos/as revisan las interacciones farmacológicas ISA, entre otros fármacos, y el resto del tratamiento del paciente empleando la base de datos de UpToDate[®], clasificándolas en:

- 1. No acción necesaria (“B” de UpToDate[®])
- 2. Monitorizar terapia (“C” de UpToDate[®])
- 3. Considerar modificación de la terapia (“D” de UpToDate)
- 4. Contraindicado (“X” de UpToDate[®])

Cuando algunas de estas interacciones pueden tener relevancia clínica (C, D y X) se comunica al médico/a responsable del paciente mediante un mensaje en el programa de prescripción electrónica (MIRA[®]) o de manera telefónica durante la validación

farmacéutica de estas prescripciones que se realiza de manera diaria. Cuando el paciente se va de alta y por tanto ya no está ingresado, paciente ambulante, de manera frecuente recoge medicación hospitalaria (entre las que se encuentra ISA) en el SFH y de igual manera, previo a su dispensación se revisan las interacciones farmacológicas comunicando, mediante formularios de atención farmacéutica en la aplicación de historia clínica electrónica (SELENE[®]) o de manera telefónica, en caso de que sea necesario al facultativo responsable.

De manera mensual, la investigadora responsable, registra en una base datos de Microsoft Excel[®] creada para este proyecto, los pacientes nuevos con el antifúngico (empleando el programa de gestión farmacéutica SAVAC[®]) y las interacciones detectadas.

Posteriormente, se examina el mecanismo de acción de cada interacción, y con el fin de orientar futuras recomendaciones farmacéuticas, se unifican en una tabla para cada fármaco en los receptores de TPH.

5.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (≥ 18 años de edad).
- Receptor de TPH alogénico o autólogo.
- Recibir ISA ≥ 7 días como profilaxis primaria o secundaria y tratamiento de IFI durante el periodo de estudio

5.3.2. Criterios de exclusión

- Recibir ISA menos de 7 días

5.4. Interacciones CNI e ISA.

Una interacción particularmente relevante es la que ocurre entre ISA y los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus). Estos inmunosupresores son fundamentales en el manejo post-trasplante, y mantener sus niveles terapéuticos adecuados es crucial para prevenir la EICH y evitar efectos adversos en los pacientes¹¹³⁻¹¹⁵. La administración concomitante de ISA, como se refleja en apartados anteriores, puede alterar significativamente estos niveles al ser un inhibidor de su principal vía metabólica, lo que subraya la importancia de estudiar y manejar cuidadosamente esta interacción.

En nuestra institución, la profilaxis antifúngica se inicia el día de ingreso con fluconazol o micafungina y se cambia a ISA como profilaxis primaria o secundaria en pacientes que no son candidatos a voriconazol debido a interacciones farmacológicas o antecedentes documentados de alteración hepática (por ejemplo, elevación de enzimas hepáticas).

La CsA se inicia el día -7 del trasplante (o el día +5 si los pacientes reciben ciclofosfamida en dosis altas los días +3 y +4). La dosis inicial de CsA es de 0,5 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía intravenosa durante 1 a 4 horas (habitualmente 2h), utilizando una relación de conversión de 1:1 al pasar a terapia oral. A partir del día -1, la dosis se incrementa a 1,5 mg/kg cada 12 horas. Posteriormente, los clínicos ajustan empíricamente las dosis de CsA para alcanzar una concentración sérica dentro del rango terapéutico de 200-300 µg/mL (250-350 µg/mL para donantes no emparentados), siempre que el paciente no presente toxicidad. En el caso de que presente nefro o neurotoxicidad se cambia por tacrolimus con una dosis inicial de 0,03 mg/kg administrada por vía intravenosa mediante infusión continua, utilizando una relación de conversión de 1:4 al pasar a terapia oral (0,06 mg/kg cada 12 horas). Igualmente, los clínicos ajustan empíricamente las dosis de tacrolimus para mantener una concentración sérica dentro del rango terapéutico de 5 a 15 ng/mL, con una preferencia por niveles entre 6 y 8 ng/mL.

Las concentraciones de CsA en sangre total se obtienen a partir de sangre periférica cada 2-3 días durante el ingreso hospitalario (y, en general, semanalmente cuando el paciente está estable de manera ambulatoria) y se analizan utilizando los sistemas ADVIA Centaur® XP y XPT de Siemens, basados en la tecnología de inmunoensayo mediado por afinidad cromatográfica. Las concentraciones de tacrolimus en sangre total se obtienen a partir de sangre periférica cada 2-3 días (durante el ingreso y habitualmente de manera semanal al alta) y se analizan utilizando el sistema Dimension TAC®, basado en igualmente en inmunoensayo mediado por afinidad cromatográfica. Las muestras sanguíneas se extraen en tubos de laboratorio BD® Vacutainer® de plástico (PET) con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) tripotásico como anticoagulante, con tapón lila de seguridad BD Hemogard™ y se conservan a 2-8 °C.

Se consideró que la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de CsA en este tipo de pacientes es de 11,8 h, según estudios previos¹²⁴ por lo que asumimos que el C_{ss} se alcanza cuando han transcurrido cinco $t_{1/2}$, es decir, 59 h (2,46 días). Para tacrolimus su $t_{1/2}$ en este tipo

de pacientes era de 17 h, según estudios previos^{125,126}, por lo que se asumió que el C_{ss} se alcanza cuando ha transcurrido $5 \times t_{1/2}$, es decir, 85 h (3,54 días).

Para los pacientes incluidos, se realizó una revisión de las historias clínicas electrónicas para recopilar la siguiente información: datos demográficos del paciente, malignidad hematológica, creatinina sérica, función hepática [GOT/AST (aspartato aminotransferasa), GPT/ALT (alanina aminotransferasa), GAMMA GT (gamma-glutamil transferasa)], día de inicio de la dosis de antifúngico profiláctico o terapéutico, dosis inicial de CNI, ajustes de dosis durante los días -2, -1, +1, +2, +3 y +4 (contando desde el inicio de ISA), nivel objetivo de CNI y niveles de CNI durante los días -2, -1, +1, +2, +3 y +4 (contando desde el inicio de ISA).

Relación concentración/dosis

La relación concentración/dosis (C/D) de CNI (ng/mL/mg) se calculó en cada paciente dividiendo la concentración sérica entre la dosis promedio administrada durante las 48 horas previas. La magnitud del cambio en la relación C/D desde el valor basal después de la administración de ISA se determinó para cada paciente dividiendo la relación C/D por la relación C/D basal del paciente, considerando a aquellos que tuvieron una reducción preventiva de la dosis. En caso de no disponer de niveles a las 48h, se calcula la relación C/D en los siguientes niveles plasmáticos obtenidos.

El porcentaje de reducción de dosis se calcula con la siguiente formula:

$$\text{Reducción de dosis (\%)} = \left(1 - \frac{1}{\text{media relación C/D}}\right) \times 100$$

Métodos estadísticos

Los análisis se realizaron utilizando GraphPad® Prism versión 9.4.1. Si los datos mostraban una distribución normal según la prueba de normalidad de D'Agostino–Pearson, se realizó un análisis de t de Student para muestras emparejadas. En caso contrario, se llevó a cabo una prueba de rangos con signo de Wilcoxon. La correlación entre la reducción de dosis de CNI y los cambios en los niveles de CNI se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

5.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (≥ 18 años de edad).

- Receptor de TPH alogénico o autólogo.
- Recibir ISA ≥ 7 días como profilaxis primaria o secundaria y tratamiento de IFI durante el periodo de estudio.
- Paciente en el que se coadministra ISA con un CNI (tacrolimus o CsA).

5.4.2. Criterios de exclusión

- Recibir ISA menos de 7 días.
- Los pacientes que no habían alcanzado la concentración en estado de equilibrio (Css) de tacrolimus.
- Los pacientes que no habían alcanzado la Css de CsA.
- Pacientes que inician ISA antes que el inmunosupresor (tacrolimus o CsA).
- Pacientes con mención explícita en la historia clínica o conocimiento de la investigadora de incumplimiento terapéutico de ISA y/o inmunosupresor.

5.5. Consideraciones éticas.

El estudio observacional ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer, Murcia (Anexo 3).

Tratamiento de los datos:

Los datos clínicos fueron recopilados de forma retrospectiva a través de los sistemas de información disponibles, incluyendo el programa de gestión del Servicio de Farmacia Hospitalaria y la historia clínica electrónica, reflejando la práctica asistencial habitual. Una vez recogidos, cada paciente fue codificado mediante un identificador, no trazable, sin relación con el número de historia clínica ni con ningún dato de carácter personal. Este identificador carece de sentido en otros sistemas de información y no permite la identificación individual de los pacientes ni su vinculación con otras bases de datos. En todo caso, el equipo investigador no dispondrá, ni a partir de estas bases de datos ni de otras fuentes, de información identificativa de los pacientes. La información fue procesada y analizada de forma anonimizada, conforme a los principios de

confidencialidad y protección de datos personales establecidos por el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y la legislación vigente.

Los datos fueron utilizados exclusivamente con fines de investigación biomédica y mejora de la práctica clínica, sin ningún propósito comercial.

6. Resultados.

6.1. Datos demográficos y clínicos.

Las características basales y del TPH de los 56 pacientes incluidos (96,4% TPH alogénico) se presentan en la Tabla 5: la edad mediana general fue de 53 años (rango:18-68 años), con un 37,5% de sexo femenino, y un peso mediano de 71 kg (rango: 51-145 kg). Las malignidades más comunes observadas fueron leucemia mieloide aguda (26,8%) y linfoma no Hodgkin (21,4%). Además, el síndrome mielodisplásico y la leucemia linfoblástica aguda representaron el 12,5% y 10,7% de los casos.

Características de los pacientes	Total (n=56)
Género, n (%)	
Femenino	21 (37,5%)
Masculino	35 (62,5%)
Edad, mediana de años (rango)	53 (18-70)
Peso, mediana (rango)	69,5 (51-144)
Diagnóstico, n (%)	
LMA	15 (26,8%)
LNH	12 (21,4%)
SMD	7 (12,5%)
LALB	6 (10,7%)
Otras leucemias agudas	4 (7,1%)
Síndrome linfoproliferativo crónico	3 (5,4%)
Aplasia medular	2 (3,6%)
MM	2 (3,6%)
Leucemia prolinfocítica	2 (3,6%)
LH	1 (1,8%)
Leucemia células plasmáticas	1 (1,8%)
MF	1 (1,8%)
Donante del TPH, n (%)	
DE haploidéntico	30 (53,6%)
DE HLA idéntico	12 (21,4%)

DNE HLA idéntico	8 (14,3%)
DNE HLA no idéntico	4 (7,1%)
Autólogo	2 (3,6%)
Régimen de acondicionamiento, n (%)	
Mieloablativo	26 (46,4%)
Intensidad reducida	30 (53,6%)

Tabla 5: Características basales de los pacientes. LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; SMD:síndrome mielodisplásico; CML: leucemia mieloide crónica; LALB: leucemia linfoblástica aguda; CML: leucemia mieloide crónica; MF: mielofibrosis; MM: mieloma múltiple; DE:Donante emparentado; DNE: Donante no emparentado; HLA: antígenos leucocitarios humanos.

En cuanto a la función renal y hepática, tras una semana de tratamiento o profilaxis con ISA, nueve pacientes presentaron creatinina >1 mg/dL, aunque en ocho ya estaba elevada previamente. Antes de ISA, 22 pacientes tenían enzimas hepáticas elevadas, pero solo en dos casos superaban tres veces el límite normal. Tras una semana, 14 seguían con elevación y dos mantenían valores >3 veces el límite de la normalidad.

6.2. Efectividad.

Los 56 pacientes incluidos recibieron 71 cursos de ISA, como profilaxis (80,3%) y tratamiento (19,7%) de IFI (IFI posible [7], IFI probable [2], IFI probada [5]), como se muestra en la Tabla 6.

Indicación	Cursos de ISA
Profilaxis, n (%)	57 (80,3)
Primaria	43 (60,6)
Secundaria	15 (21,1)
Tratamiento, n (%)	14 (19,7)
IFI Probada	5 (7)
IFI Probable	2 (2,8)
IFI Posible	7 (9,9)

Tabla 6: Indicaciones de ISA por cursos de profilaxis/tratamiento. ISA: isavuconazol; IFI: infección fúngica invasiva.

La mayoría de estos pacientes estaban previamente en profilaxis con micafungina (54,8%) y con antifúngicos diversos (micafungina [3], anfotericina B + caspofungina [2], anfotericina B [2], posaconazol [2], voriconazol [1], fluconazol [1]) en los pacientes en

tratamiento. Todos recibieron la dosis de carga de ISA de 200 mg cada 8 h los 2 primeros días. La mayoría de los días de ISA que recibieron los pacientes fue empleando la formulación oral, frente a la formulación intravenosa que únicamente representa el 1,5% de los días.

6.2.1. Profilaxis:

La profilaxis con ISA tuvo una mediana de duración de 114 días (rango: 14-1080). El día mediano de inicio con respecto al TPH fue el +76 (rango: 1-637), con un 45% de los pacientes iniciándolo antes del +100.

Durante la profilaxis, tres pacientes desarrollaron IFIb (probada/probable): Un caso sin identificación definitiva, un caso de *Candida glabrata* y un caso de Mucorales. Lo que supone una incidencia de IFIb del 6,1% por paciente y del 5,3% teniendo en cuenta los cursos de ISA. En la Figura 4, se muestra la curva de Kaplan-Meier para la incidencia acumulada de IFIb, tomando como variable de tiempo la duración de la profilaxis con ISA.

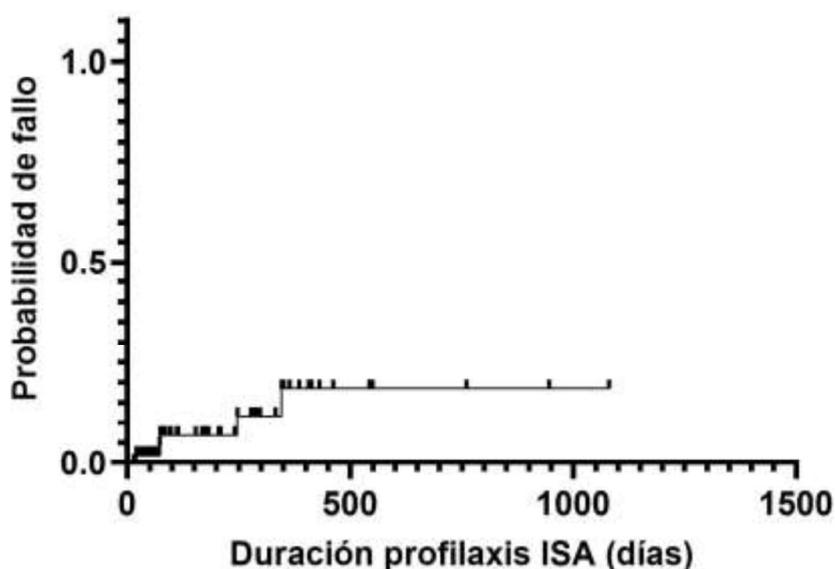


Figura 4: Curva Kaplan-Meier para la incidencia acumulada de IFIb durante la profilaxis primaria y secundaria con ISA. Incluyendo IFI probadas, probables y posibles. IFIb: infección fúngica invasiva de brecha, ISA: isavuconazol.

Se identificaron una IFI probada, tres probables y tres posibles, con una incidencia acumulada total del 12,5% (7/56). Considerando solo los casos probados y probables, la incidencia fue del 7,1% (4/56). Los pacientes que desarrollaron IFI recibieron ISA durante una mediana de 74 días (rango: 14–346) y la mortalidad por cualquier causa en estos pacientes fue del 57%.

En términos de supervivencia de estos pacientes, como puede observarse en la Figura 5, si bien no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre profilaxis primaria y secundaria (log-rank test: $\chi^2 = 0.076$, $df = 1$, $p = 0.783$), el grupo de profilaxis secundaria fue considerablemente más pequeño ($n=15$ vs. $n=43$), lo que podría haber limitado la potencia del análisis.

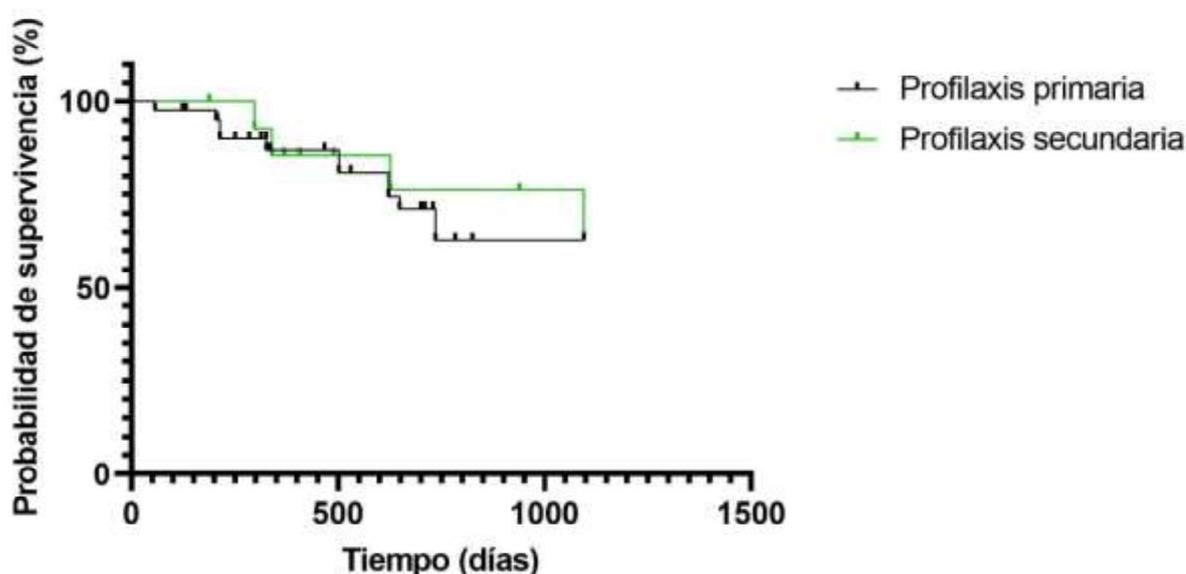


Figura 5: La comparación de las curvas de Kaplan-Meier entre profilaxis primaria y secundaria con ISA considerando el tiempo en días desde el TPH.

6.2.2. Tratamiento.

Como puede verse en la Tabla 7, ISA se inició después de una mediana de 37 días (rango, 15 a 709 días) tras el TPH siendo la mediana de duración del tratamiento fue de 114 días (RIQ: 264 días), habiendo recibido todos los pacientes antifúngicos previos para la misma IFI.

Durante los primeros 42 días tras el diagnóstico de la IFI no se registró mortalidad; sin embargo, durante los 42 días siguientes al inicio del tratamiento con ISA se observó un índice de exitus del 14%. Además, la mortalidad por cualquier causa en el período

posterior a 365 días del trasplante alcanzó el 23%. Al término del seguimiento de 3 años (1095 días), el 61,5% de los pacientes seguía vivo, como se muestra en la Figura 6.

Paciente	Diagnóstico	Inicio ISA tras el TPH (día)	Clasificación IFI (EORTC/MSG)	Duración tratamiento ISA (días)	Motivo suspensión ISA
1	SMD	29	Probada	185	Resolución
2	LNH	148	Probada	333	Estabilidad
3	LMA	177	Probada	1230	Se mantiene
4	LNH	107	Probada	19	Empeoramiento
5	LNH	155	Probada	165	Exitus
6	LA	709	Probable	27	Exitus
7	SMD	270	Probable	11	Exitus
8	LMA	15	Posible	8	No IFI
9	LNH	22	Posible	37	Resolución
10	LMA	23	Posible	30	Se mantiene como profilaxis
11	LA	26	Posible	17	No IFI
12	LALB	37	Posible	18	Resolución
13	SLC	60	Posible	685	Resolución
14	LMA	463	Posible	130	Cambio a voriconazol

Tabla 7: Pacientes en tratamiento con ISA, con clasificación de la IFI según EORTC/MSG. LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; SLC: Síndrome linfoproliferativo crónico; CML: leucemia mieloide crónica; LALB: leucemia linfoblástica aguda; LA: leucemia aguda; ISA: isavuconazol; IFI: infección fúngica invasiva.

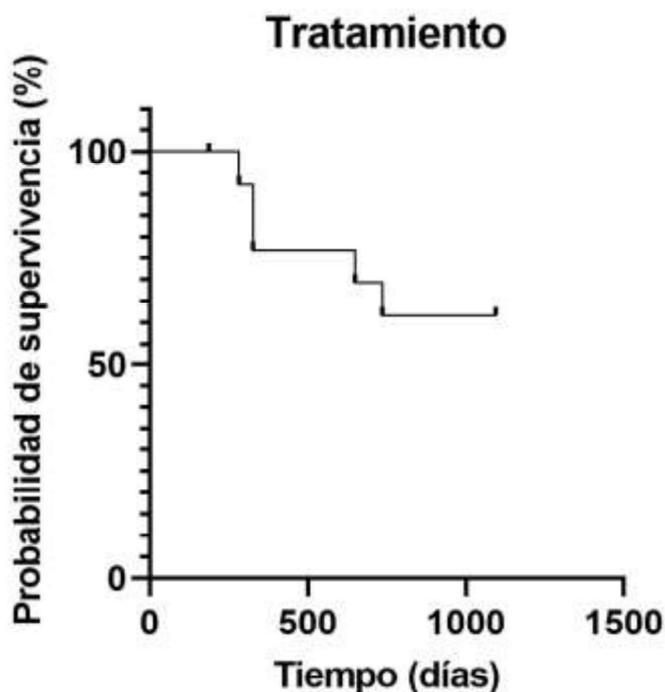


Figura 6: Curva Kaplan-Meier de probabilidad de supervivencia en los pacientes en tratamiento con ISA para IFI, siendo el tiempo días post trasplante.

6.3. Interacciones.

Se analizaron por parte del SFH las interacciones farmacológicas con ISA de 112 pacientes durante el periodo de estudio, siendo receptores de TPH el 50%. En el caso de los receptores de TPH, se produjeron 151 interacciones potenciales en el 98% de los pacientes. La mayoría, fueron de carácter moderado, categoría C (el 86%) y categoría D (el 13%), únicamente un paciente presentó fármacos contraindicados (interacciones tipo X). Pasan a describirse estas interacciones en detalle, con la recomendación farmacéutica unificada, en la siguiente Tabla 8.

Clasificación de la interacción	Fármaco	Número de interacciones detectadas (%)	Mecanismo	Posible consecuencia	Recomendación farmacéutica.
Contraindicado (X)	Ivabradina	1 (0,6)	Inhibición del CYP3A4	Pueden aumentar las concentraciones séricas de ivabradina hasta 3 veces, con efectos adversos muy graves. ¹²⁷	No coadministrar, valorar cambio de antianginoso.
Modificar terapia (D)	Midazolam	13 (9)	Inhibición del CYP3A4.	Aumentan las concentraciones séricas de midazolam ^{128 29} hasta 2 veces con ISA (parece más relevante cuando midazolam es por vía oral).	Considerar alternativas a midazolam o reducir dosis sobre todo si el paciente está en tratamiento también con letermovir (inhibidor moderado también). En caso de coadministrar vigilar aumento de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación).

<p>Modificar terapia (D)</p>	<p>Eplerenona</p>	<p>3 (2)</p>	<p>Inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Con inhibidores moderados se producen aumentos de exposición a eplerenona del 98% al 187%.</p>	<p>Limitar dosis de eplerenona. Según ficha técnica española¹³⁰; no debe exceder de 25 mg/día eplerenona si se coadministran. Según la ficha técnica estadounidense¹³¹; para tratamiento de hipertensión se pueden aumentar a 50 mg/día.</p>
<p>Modificar terapia (D)</p>	<p>Fentanilo</p>	<p>3 (2)</p>	<p>Inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de fentanilo. Hay casos en los que no parece significativo^{132,133} pero se han reportado posibles fallecimientos.¹³⁴</p>	<p>Vigilar signos de depresión respiratoria y sedación. Considerar reducir dosis de fentanilo, especialmente en pacientes ambulatorios cuando se añade un inhibidor de CYP3A4 a pacientes que ya reciben fentanilo, hasta que se evalúen los efectos de la combinación.</p>

<p>Modificar terapia (D)</p>	<p>Budesonida</p>	<p>3 (2)</p>	<p>Inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Con inhibidores potentes hay estudios en receptores de TPH de aumentos de más de 8 veces.¹³⁵ Con inhibidores moderados hasta 2,3 veces¹³⁶</p>	<p>Vigilar efectos adversos por corticosteroides. La coadministración aumenta el riesgo de que los pacientes desarrollen toxicidades inducidas por corticosteroides, como diabetes, hipertensión e infecciones oportunistas.</p>
<p>Modificar terapia (D)</p>	<p>Venetoclax</p>	<p>1 (0,6)</p>	<p>Inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax.^{137,138}</p>	<p>Reducir dosis de venetoclax mínimo un 50%.¹³⁹</p>
<p>Modificar terapia (D)</p>	<p>Tolvaptan</p>	<p>1 (0,6)</p>	<p>Inhibición del CYP3A4.</p>	<p>Aumento de las concentraciones plasmáticas de hasta 3 veces con inhibidores moderados¹⁴⁰</p>	<p>Reducir dosis de tolvaptan:¹⁴¹ -Si 90 mg-0-30 mg: 45mg- 0- 15 mg -Si 60mg-0-30mg: 30mg-0-15mg -Si 45mg-0-15mg: 15mg-0-15 mg.</p>

<p>Modificar terapia (D)</p>	<p>Alprazolam</p>	<p>1 (0,6)</p>	<p>Inhibición del CYP3A4.</p>	<p>En 12 voluntarios sanos se produjo un aumento de 2,6 veces en la exposición a alprazolam.¹⁴²</p>	<p>Evitar coadministración si es posible. Si se administra de forma conjunta, valorar reducción en la dosis de alprazolam y vigilar los posibles aumentos en los efectos y toxicidades del alprazolam.</p>
<p>Monitorizar terapia (C)</p>	<p>Tacrolimus</p>	<p>33 (22)</p>	<p>Inhibición del CYP3A4. La inhibición de P-gp también puede contribuir.</p>	<p>Aumento de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus.^{119-121,125,126,143-148}</p>	<p>*En base al presente estudio: reducir dosis de tacrolimus un 33% cuando se inicie ISA si los niveles están en rango terapéutico.</p>

Monitorizar terapia	Letermovir	14 (9)	Inhibición del CYP3A4 por parte de ambos. Afectando la interacción a ISA	Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de ISA, no hay estudios con inhibidores moderados, solo con potentes ¹²⁸ que pueden aumentar hasta 96% sus concentraciones	Vigilar aumento de efectos adversos de ISA (elevación de enzimas hepáticas, alteraciones gastrointestinales etc)
Monitorizar terapia	Amlodipino	14 (9)	Inhibición del CYP3A4	Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino con inhibidores moderados de CYP3A4. ^{149,150}	Vigilar los efectos y toxicidades aumentadas de amlodipino (como hipotensión o edema) cuando se combine.
Monitorizar terapia	CsA	13 (9)	Inhibición del CYP3A4.	Aumento de las concentraciones de CsA. ^{118,148,151}	*En base al presente estudio: reducir dosis de CsA un 25% cuando se inicie ISA si los niveles están en rango terapéutico.

Monitorizar terapia	Micofenolato de mofetilo	12 (8)	Inhibición de la conjugación del ácido micofenólico mediada por glucuronosiltransferasas (UGTs)	En un estudio con voluntarios aumentó la exposición a micofenolato de mofetilo un 35%. ¹⁴⁸	Vigilar posible aumento de efectos adversos (como edema, hipertensión, hipercolesterolemia, hiperglucemia)
Monitorizar terapia	Ruxolitinib	8 (5)	Inhibición del CYP3A4.	En individuos sanos se han reportado aumentos de hasta un 27% en la exposición a ruxolitinib ¹⁵²	Controlar estrechamente a los pacientes para citopenias al iniciar el tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4.
Monitorizar terapia	Codeína	6 (4)	Inhibición del CYP3A4.	Pueden aumentar las concentraciones de codeína. Pero podría tener poco impacto clínico ¹⁵³	Vigilar un aumento de los efectos de codeína, sobre todo la depresión respiratoria y sedación.
Monitorizar terapia	Metilprednisolona	6 (4)	Inhibición del CYP3A4.	Con inhibidores moderados aumentan exposición de 1,3-1,6 veces en voluntarios sanos. ¹⁵⁴ Otro estudio con adolescentes (n=9) con otro inhibidor moderado expone una disminución del 46% del aclaramiento de metilprednisolona.	Vigilar los efectos adversos y las toxicidades corticoideas.

Monitorizar terapia	Quetiapina	4 (3)	Inhibición del CYP3A4.	Inhibidores moderados pueden aumentar concentración de quetiapina ¹⁵⁵ .	Vigilar los efectos adversos y las toxicidades de la quetiapina.
Monitorizar terapia	Morfina	4 (3)	Inhibición de la P-gp, (transportador responsable de metabolismo y excreción de morfina)	Puede aumentar la exposición a la morfina y elevar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda y coma. ^{156,157}	Vigilar los efectos adversos (riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda y coma) y reducir la dosis si corresponde.

Monitorizar terapia	Tramadol	4 (3)	Inhibición del CYP3A4.	Puede aumentar la concentración plasmática de tramadol, con inhibidores potentes se ha visto un aumento del 20% del metabolito activo ¹⁵⁸ .	Vigilar los efectos adversos, incluyendo convulsiones, depresión respiratoria y síndrome serotoninérgico/toxicidad por serotonina, ya que el riesgo de efectos adversos puede aumentar con el uso de esta combinación. El riesgo de estos efectos adversos puede ser mayor en pacientes que inician un inhibidor moderado de CYP3A4 después de haber alcanzado una dosis estable de tramadol.
Monitorizar terapia	Amiodarona	4 (3)	Inhibición del CYP3A4.	Puede aumentar la concentración plasmática de amiodarona, con otros inhibidores (zumo de pomelo) aumento la exposición en voluntarios sanos un 50% ¹⁵⁹ .	Vigilar efectos adversos de amiodarona si se coadministran.

Monitorizar terapia	Edoxaban	3 (2)	Inhibición de la P-gp. (transportador responsable de metabolismo y excreción de edoxaban)	Aumento de la exposición a edoxaban 1.5 veces con ISA. ^{159,160}	Vigilar aumento de hemorragias y valorar beneficio/riesgo. En ficha técnica solo recomiendan reducción de dosis (30 mg/día) con los inhibidores ciclosporina, dronedarona, eritromicina y ketoconazol en pacientes tratados por trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.
Monitorizar terapia	Midostaurina	2 (1)	Inhibición del CYP3A4.	Los inhibidores potentes aumentan la concentración sanguínea de midostaurina ¹⁶¹ . Un estudio predice un aumento de la exposición a los metabolitos activos de midostaurina de 1,2 a 2,6 veces ¹⁶² con fluconazol (inhibidor moderado del CYP3A4).	Vigilar aumento de efectos adversos y reducir dosis si corresponde.
Monitorizar terapia	Atorvastatina	1 (0,6)	Inhibición del CYP3A4.	Hay estudios con otros inhibidores que indican aumentos de la exposición de 1,3 ¹⁶³ a 2,6 veces ¹⁶⁴ . Un estudio con n=75.858 reportó que el uso de claritromicina (inhibidor fuerte de CYP3A4) o eritromicina (inhibidor moderado de CYP3A4) con atorvastatina, lovastatina o simvastatina estaba asociado con un mayor riesgo de: Hospitalización por rabdomiólisis (RR=2.2). Lesión renal aguda	Vigilar aumento de efectos adversos y reducir dosis a la mínima eficaz.

Monitorizar terapia	Clindamicina	1 (0,6)	Inhibición del CYP3A4.	(RR=1.8). Mortalidad por cualquier causa (RR=1.6) ¹⁶⁵ Puede aumentar la concentración plasmática de clindamicina, pero no hay estudios.	Vigilar aumento de efectos adversos
Monitorizar terapia	Gilteirimb	1 (0,6)	Inhibición del CYP3A4.	En un estudio con voluntarios sanos con un inhibidor moderado (fluconazol) aumentó la exposición 1,4 veces a gilteirimb ¹⁶⁶ .	Vigilar aumento de efectos adversos para reducir dosis si es necesario (se puede reducir de 120 mg a 80 mg o de 200 mg a 120 mg).
Monitorizar terapia	Metadona	1 (0,6)	Inducción de CYP2B6 (responsable del metabolismo de metadona)	En un estudio con voluntarios sanos ¹⁶⁷ , ISA disminuyó la exposición a S-metadona (35%) y a R-metadona (10%).	Vigilar la disminución de los efectos de la metadona/síntomas de abstinencia.
Monitorizar terapia	Nirmatrelvir/ ritonavir(Paxlovid [®])	1 (0,6)	Inhibición de CYP3A4 por parte de ambos.	En un estudio farmacocinético ¹⁶⁸ , la administración de ritonavir a dosis de 100mg (dosis en Paxlovid [®]) aumento la exposición a ISA un 96%.	Vigilar aumento de efectos adversos de ISA y nirmatrelvir/ritonavir,

Tabla 8: Interacciones farmacocinéticas de isavuconazol con el resto del tratamiento farmacológico de los pacientes receptores de TPH. ISA: isavuconazol. CSA: Ciclosporina A. P-gp: glicoproteína P; RR: riesgo relativo. *Estudiada más en detalle a continuación.

La interacción más frecuente del estudio es de ISA con tacrolimus (22%) que pasa a describirse con más detalle a continuación.

6.3.1. Interacciones CNI e ISA.

Coadministración de tacrolimus-ISA

Se coadministraron estos fármacos en 33 pacientes, excluyéndose 10 por los siguientes motivos: Inicio de ISA previo a tacrolimus, niveles de fármaco indetectables, tacrolimus suspendido días previos al inicio de ISA, no disponer de niveles de tacrolimus en los días del inicio de ISA y EICH digestivo en paciente recibiendo tacrolimus oral y un paciente sin niveles hasta 9 días después de iniciar ISA (cuyos niveles aumentaron de 4 a 15,3 en ese periodo).

De modo que en el presente estudio evaluamos a 23 pacientes que se sometieron a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, quienes recibieron tacrolimus para la profilaxis de la EICH y recibieron ISA como profilaxis primaria (39%), secundaria (21%) o tratamiento (39%) para IFIs. En la Tabla 9 se muestran las dosis de tacrolimus para administración intravenosa y oral, las concentraciones de tacrolimus en sangre total 24 horas antes y 48 horas después (6 de ellos a las 96h después) del inicio de ISA, así como los cambios porcentuales en los niveles.

Paciente	Vía de administración	Dosis (mg) c/24h	Día post tph inicio ISA	Reducción de dosis preventiva (%)	Niveles de tacrolimus 24h antes ISA (ng/ml)	Niveles de tacrolimus 48h después ISA (ng/ml)	Incremento en los niveles de tacrolimus (%)	Disminución en los niveles de tacrolimus (%)
1	iv	0,5	+22	Si (50)	7,7	6,6		14,29
2	vo	1,5	+29	-	9,1	7,2		20,88
3	vo	2	+37	-	7,4	6,7		9,46
4	vo	2,5	+1	-	7	12,4	77,14	
5	vo	5,5	+148	-	10,9	13,6	24,77	
6	vo	3	+398	Si (33)	5,9	9,8	66,1	
7	vo	9	+60	Si (44)	5	6,2	24	
8	vo	5	+1	-	6,7	9,8		
9	iv	1	+15	Si (33)	9,3	7,1		23,65
10	iv-vo	2,5	+15	Si (43)	11,8	12,1	2,54	
11	iv	1,9	+173	-	4,5	7,1	75,56	
12	vo	1,5	+34	Si (40)	8,8	11,9	35,22	
13	vo	3	+27	-	5,8	7,9	48,27	
14	vo	2	+41	Si (20)	9,4	11,3	20,21	
15	vo	3	+41	Si (25)	8,8	5,3		39,77
16	vo	1,5	+23	Si (14)	5,3	6,5	22,64	
17	vo	6	+39	-	4	8,9*	122,5	
18	iv	0,9	+33	-	6,4	7,3*	16,67	
19	iv	2,5	+29	Si (30)	12,6	15,8*	31,67	
20	vo	2	+148	Si (40)	4,3	6,7*	55,8	
21	vo	2	+76	-	5,3	6,3*		18,87
22	iv	0,8	+23	Si (33)	7,3	6,3*		13,69
23	vo	3	+234	-	7,9	10,5*	32,91	

Tabla 9: Cambios en los niveles de tacrolimus cuando se administra ISA. IV: intravenoso; VO: oral; ISA: isavuconazol; * Niveles de tacrolimus 96h después ISA (ng/ml).

Aunque el 52% de los pacientes recibieron una reducción preventiva de la dosis de tacrolimus antes de la administración de ISA, la concentración sanguínea de tacrolimus aumentó en el 65% pacientes, superando los 8 ng/ml (rango: 8,9-15,8 ng/mL) en el 35% de los pacientes antes de la administración del antifúngico y en el 48% de ellos después, llegando incluso a sacar a un paciente del rango terapéutico (Tabla 9).

Se analizó el tratamiento completo de los pacientes para determinar la presencia de otras interacciones significativas con CYP3A4 en el momento de la coadministración de tacrolimus e ISA, según la base de datos Lexicomp® Interaction. La mayoría no recibió fármacos con efecto inhibidor o inductor relevante sobre CYP3A4 durante el estudio. Sin embargo, seis pacientes recibieron metilprednisolona (efecto controvertido sobre tacrolimus; pacientes 11, 14, 18, 19, 20 y 21), cinco amlodipino (inhibidor débil de CYP3A4; pacientes 4, 6, 11, 13, 19) y cuatro letermovir (inhibidor moderado de CYP3A4; pacientes 9, 12, 16, 21).

El paciente 20 fue el único que presentó creatinina superior a 1,5 mg/dL, tanto antes como después del tratamiento con ISA. Respecto a la función hepática, únicamente el paciente 19 presentó valores de enzimas tres veces superiores al valor normal antes de iniciar ISA, y tras 7 días de tratamiento, solo el paciente 7 presentó valores de GPT tres veces superiores al límite normal.

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre la reducción preventiva de la dosis realizada y los cambios en los niveles de tacrolimus (coeficiente de correlación de Pearson $r^2=0,1108$; $p=0,2078$).

-Relación C/D:

La relación media C/D aumentó desde la línea base en 1.49 veces tras 48 horas de la administración de ISA con tacrolimus ($p=0.0001$), aunque dos pacientes presentaron una relación C/D más baja, como se muestra en la Figura 7.

En base a esta relación se propone una reducción de dosis del 33% de tacrolimus cuando se inicie ISA si los niveles están en rango terapéutico.

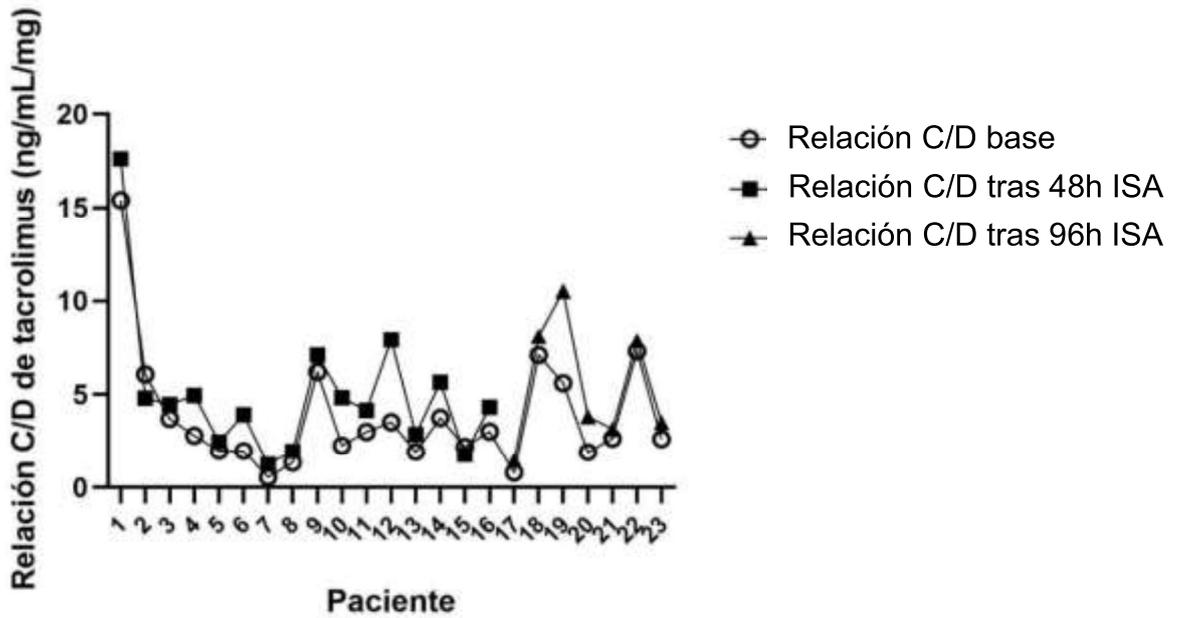


Figura 7: Relación concentración/dosis de tacrolimus antes y después de la administración de isavuconazol. ISA: isavuconazol.

Coadministración de CsA-ISA

En este estudio, evaluamos a 13 pacientes que se sometieron a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, quienes recibieron CsA para la profilaxis de la EICH y recibieron ISA como profilaxis primaria (69%), secundaria (23%) y tratamiento (8%) para IFIs. En la Tabla 10 se muestran las dosis de CsA para administración intravenosa y oral, las concentraciones de CsA en sangre total 24 horas antes y 48 horas después del inicio de ISA (en 3 pacientes se utilizó la concentración de CsA a las 96h), así como los cambios porcentuales en los niveles. Se excluyeron 3 pacientes por: falta de adherencia (1), por estar en tratamiento con voriconazol previamente (1) y por iniciar ISA antes que CsA (1).

Paciente	Vía de administración	Dosis (mg) c/24h antes ISA	Día post tph inicio ISA	Reducción de dosis preventiva (%)	Niveles de CsA 24h antes ISA (ng/ml)	Niveles de CsA 48h después ISA (ng/ml)	Incremento en los niveles de CsA (%)	Disminución en los niveles de CsA (%)
1	vo	500	+41	-	301,00	314,9	4,62	
2	vo	500	+26	Si (20)	239,16	254,77	6,53	
3	vo	480	+33	-	243,86	504,36	106,82	
4	vo	420	+83	Si (24)	261,14	391,62	49,97	
5	vo	480	+22	Si (25)	281,59	247		12,28
6	iv	440	+20	Si (27)	332,45	379,06	14,02	
7	iv-vo	380	+23	Si (26)	269,16	229,78		14,63
8	iv-vo	400	+21	Si (50)	235,62	267,22*	13,41	
9	iv	600	+198	Si (50)	442,16	238,51*		46,06
10	iv	260	+25	-	313,25	422,19*	34,78	

Tabla 10: Cambios en los niveles de ciclosporina A cuando se administra ISA. IV: intravenoso; VO: oral; ISA: isavuconazol; CsA: Ciclosporina A. * Niveles de CsA 96h después ISA (ng/ml)

Aunque el 70% de los pacientes recibieron una reducción preventiva de la dosis de CsA antes de la administración de ISA, la concentración sanguínea de CsA aumentó en el mismo porcentaje de pacientes, superando los 300 ng/ml en el 40% de los pacientes antes (rango: 301,00 - 442,16 ng/mL) de la administración del antifúngico y en el 50% de ellos después (rango: 314,9 – 504,36 ng/mL) como puede verse en la Tabla 10.

Analizamos el tratamiento de los pacientes para verificar si, en el momento en que recibieron CsA e ISA, estaban presentes otras interacciones significativas con CYP3A4, identificadas mediante la base de datos Lexicomp® Interaction. La mayoría de los pacientes no recibieron otros medicamentos conocidos por ser inhibidores o inductores significativos de CYP3A4 durante el período del estudio. Cuatro de los pacientes

recibieron amlodipino, considerado un inhibidor débil de CYP3A4 (pacientes 1, 3, 6 y 10). Un paciente (5) recibió letermovir, inhibidor moderado de CYP3A4, dos pacientes recibieron metilprednisolona (2 y 9) y uno prednisona (1).

Cabe destacar que ningún paciente presentó alteración en la función renal. En el paciente 4 (Tabla 10), todas las enzimas hepáticas se encontraban elevadas—tres veces superiores al valor normal—antes del inicio de ISA; sin embargo, tras 7 días de tratamiento, únicamente la enzima GGT se mantuvo elevada en ese rango.

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre la reducción preventiva de la dosis y los cambios en los niveles de CsA (coeficiente de correlación de Pearson $r^2=0,008725$; $p=0,7974$).

-Relación C/D:

La relación media C/D aumentó desde la línea base en 1.34 veces tras 48 horas de la administración de ISA con CsA ($p=0.0020$), representado en la Figura 8.

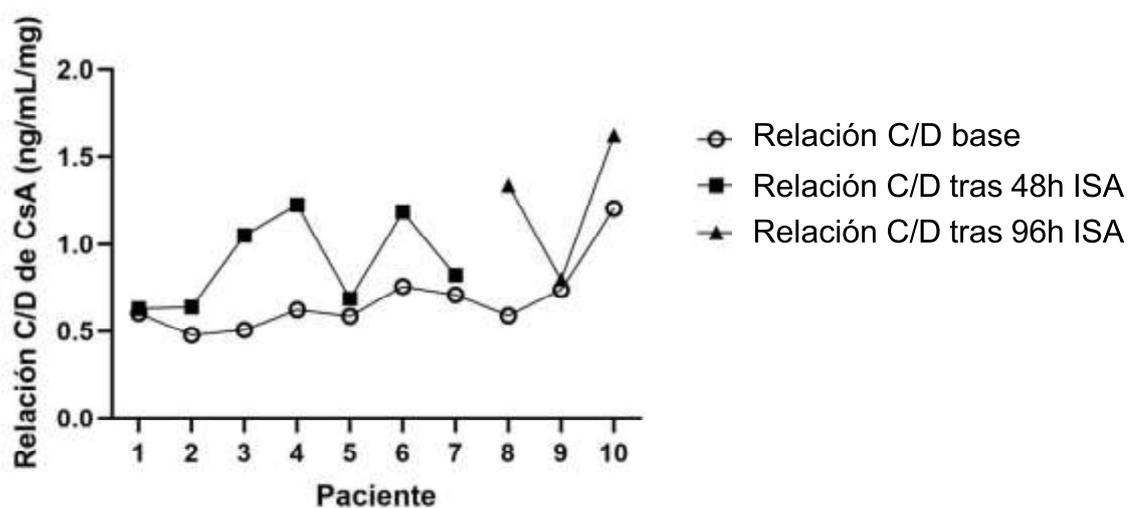


Figura 8: Relación concentración/dosis de ciclosporina A antes y después de la administración de isavuconazol. ISA: isavuconazol; CsA: Ciclosporina A.

En base a esta relación se propone una reducción de dosis del 25% de CsA cuando se inicie ISA si los niveles están en rango terapéutico.

7. Discusión.

7.1. Discusión de resultados.

Las IFIs representan una complicación médica grave en el trasplante alogénico y se asocian a una elevada morbimortalidad²⁸. La profilaxis y tratamiento antifúngico tradicionales, basados en agentes como AmB, posaconazol y voriconazol, presentan desafíos debido a sus toxicidades^{45,76,77,117} e interacciones farmacológicas^{169,170} especialmente los dos últimos con inmunosupresores, por su fuerte inhibición del CYP3A4. ISA emerge como una alternativa prometedora para reducir estos efectos adversos e interacciones, potencialmente simplificando el manejo farmacológico en receptores de TPH.

La ficha técnica de ISA, tanto la de los Estados Unidos como la de la Unión Europea^{122,123}, menciona la posibilidad de efectos adversos graves, como toxicidad renal o cerebral, asociados con concentraciones elevadas de CsA o tacrolimus. Sin embargo, no recomienda reducciones empíricas en las dosis de estos inmunosupresores al iniciar el tratamiento con ISA. En su lugar, ambos documentos enfatizan la importancia de monitorizar los niveles plasmáticos de los CNI y ajustar las dosis según sea necesario, debido al efecto inhibitorio moderado de ISA sobre el citocromo CYP3A4. Esto puede complicar significativamente el manejo clínico del paciente trasplantado. Es bien conocido que concentraciones insuficientes de CNI aumentan el riesgo de desarrollar EICH por una inmunosupresión inadecuada. Por el contrario, niveles excesivamente altos pueden conducir a toxicidad severa, con efectos adversos potencialmente graves que afectan la seguridad del tratamiento¹¹³⁻¹¹⁵.

Para tacrolimus, existen estudios que evalúan esta interacción tanto en individuos sanos¹⁴⁸ como en diversos tipos de pacientes. En un estudio en un paciente con trasplante pulmonar¹⁴³ se sugirió una reducción inicial del 50 % en tacrolimus por vía oral y recomendó una monitorización estrecha semanal de su concentración. En otro estudio que involucró a 44 receptores de trasplante de órgano sólido¹⁴⁵ se requirió una reducción de aproximadamente 1,3 veces en la dosis diaria de tacrolimus para mantener los niveles deseados. En los receptores de TPH, hay pocos estudios que analicen esta interacción, en nuestra institución, se realiza de manera empírica en función del facultativo responsable ese día del paciente. Un caso clínico publicado por Kufel y colaboradores¹¹⁹ concluyeron

que las reducciones empíricas de la dosis de tacrolimus probablemente no sean necesarias al iniciar ISA. Por otro lado, Gu y colaboradores¹²¹ basándose en los resultados de 19 pacientes, sugirieron que el inicio de ISA requiere reducciones de dosis de tacrolimus del 20%. Otro estudio¹⁴⁷ en 22 pacientes con TPH alogénico informó un aumento de 1,42 veces en la relación media C/D de tacrolimus tras la introducción de ISA.

De modo que no existe un consenso sobre la reducción de dosis necesaria, de ahí la necesidad de realizar más estudios farmacocinéticos en estos pacientes. Los resultados del presente estudio son consistentes con los de este último¹⁴⁷, que indicaron un aumento de 1,42 veces en la relación media C/D de tacrolimus después de iniciar ISA, siendo el aumento de nuestra cohorte de receptores de TPH de 1,49 veces. De los 23 resultados, 7 corresponden a pacientes cuyos datos ya han sido publicados previamente¹⁷¹.

Para CsA, en adultos sanos¹⁴⁸ la exposición al inmunosupresor medida como AUC, aumento 1,3 veces al coadministrarlo con ISA. En trasplante de órgano sólido, Kozuch y colaboradores¹⁷² concluyen que podría ser necesario reducir inmediatamente y de forma sostenida la dosis de CsA al iniciar ISA, pero como la muestra es pequeña (n=6) dificulta identificar tendencias claras en la relación C/D y en los requerimientos de ajuste de dosis.

En receptores de TPH, la farmacocinética de la CsA puede diferir de otros trasplantes¹⁷³. En el siguiente estudio retrospectivo con 5 pacientes receptores de TPH en los que se coadministra CsA e ISA¹²¹, requirieron dosis más altas de CsA tras iniciar ISA. Sin embargo, lo justifican con la baja mediana de edad del grupo CsA/ISA (23 años) en comparación con los demás grupos del estudio. En estudios previos¹⁷⁴ han destacado que los pacientes más jóvenes necesitan dosis más altas de CsA, de modo que no extraen conclusiones sobre el efecto de ISA.

Un estudio prospectivo¹⁵¹ en 34 pacientes de TPH mostró que no existían diferencias entre ISA y fluconazol en su efecto sobre los niveles de CsA, ni en el número promedio de ajustes de dosis de CsA. Los pacientes en el grupo ISA necesitaron en promedio 1,3 ajustes de dosis, aunque no se cuantificaron los ajustes específicos. En nuestra cohorte, aunque no se midió el promedio de ajustes de dosis, se observó un aumento promedio de 1,34 veces en la relación C/D de CsA tras iniciar ISA. Sin embargo, al igual que en estudios previos, el tamaño muestral fue limitado (n=10), lo que subraya la necesidad de investigaciones adicionales para confirmar estos hallazgos.

Se requieren estudios más amplios para determinar el porcentaje de reducción en la dosis de CNI en receptores de TPH al iniciar ISA. Dado que este estudio reúne a uno de las mayores cohortes de receptores de TPH tratados con ISA y tacrolimus, se sugiere una disminución preventiva del 33% para tacrolimus y del 25% para CsA, siempre que los niveles se mantengan en rango terapéutico, acompañada de una monitorización estrecha de sus concentraciones. Además, estudios farmacocinéticos más completos, con mediciones sanguíneas más frecuentes son necesarios para evaluar la evolución de esta interacción y determinar si los niveles de CNI se estabilizan o continúan aumentando. Otros estudios con tacrolimus en concreto, han observado un aumento en su relación C/D durante las primeras dos semanas tras iniciar ISA, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas durante el mes siguiente¹⁴⁷.

En el presente estudio no se han monitorizado los niveles plasmáticos de ISA, al no realizarse de manera rutinaria en nuestra institución. Estudios previos^{70,175} han mostrado concentraciones plasmáticas consistentes con los ensayos pivotaes, sin variaciones relevantes que justifiquen TDM sistemática y no se han identificado correlaciones significativas entre parámetros de exposición y eficacia o toxicidad clínica^{63,67}. No obstante, podría ser interesante en futuros estudios explorar la posible correlación entre las concentraciones plasmáticas de ISA y los niveles de inmunosupresores, así como con los desenlaces clínicos de los pacientes, para determinar si la coadministración de estos fármacos influye en la exposición, en la respuesta terapéutica o la toxicidad⁶².

En cuanto a los objetivos secundarios, es relevante destacar que, al igual que en otros estudios^{99,176} en los que se reportaron interacciones farmacológicas con ISA en el 84,5% de los ingresos y en el 80% de los pacientes, en nuestra cohorte el 96% presentó dichas interacciones. Cabe resaltar que, en nuestro caso, la mayoría correspondió a la categoría C (86%), que implica únicamente monitorización de la coadministración, cifra muy similar al 84,7% observado en otro estudio español¹⁷⁶. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, nuestra metodología refleja de forma fidedigna las interacciones comprobadas a lo largo del curso clínico del paciente, por la validación continua y directa de las prescripciones por parte de los farmacéuticos hospitalarios.

A pesar de que, a fecha de enero de 2025, ISA está indicado y financiado por el Sistema Nacional de Salud en España para el tratamiento de aspergilosis invasiva y mucormicosis en adultos cuando la amfotericina B no es apropiada, en el presente estudio realizado

únicamente en receptores de TPH la mayoría de los cursos de ISA (80,3%) se emplearon como profilaxis de IFI.

En el conjunto de pacientes con neoplasias hematológicas, la incidencia de IFIb tiende a ser mayor con ISA^{177,178} alcanzando hasta el 16,7% en el estudio de Scott y colaboradores⁹⁷. La mayoría de los estudios, incluyen receptores de TPH y pacientes con neoplasias hematológicas reportando^{94,95} tasas de IFIb de entre el 8,3% (5/54) y el 8,5% (9/145). Aunque también se han reportado tasas del 12,3% (13/106) en estos estudios con ambos tipos de pacientes⁹⁶.

Con una mediana de duración de la profilaxis de 114 días, 3 de 49 receptores de TPH (6,1%) desarrollaron IFIb en el presente estudio. Esta tasa de IFIb es comparable a la reportada en otros estudios sobre profilaxis antifúngica con ISA específicamente en receptores de TPH. Incluyendo únicamente receptores de TPH, Cupri y colaboradores¹⁵¹ describieron una tasa de IFIb del 2,94% (1/34) en receptores de TPH durante los primeros 30 días post-trasplante. Asimismo, Stern y colaboradores⁷⁰ reportaron una incidencia del 3,2% (3/95), específicamente candidemia. El estudio con mayor número de receptores de TPH hasta la fecha, realizado por Kwon y colaboradores⁹⁹ mostró una tasa de IFIb del 7% (6/166).

Actualmente, no existen ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos que evalúen la eficacia del ISA como profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo^{41,84,85}. En conjunto, nuestros resultados muestran una tasa de IFIb dentro del rango observado en la literatura, lo que refuerza el papel de ISA como una opción efectiva en la profilaxis antifúngica en receptores de TPH.

La duración óptima de la profilaxis antifúngica en receptores TPH no está establecida¹⁰. Según las guías internacionales, en general, la profilaxis debe mantenerse durante el período de máxima inmunosupresión, como cuando se administra el equivalente a ≥ 1 mg/kg/día de prednisona por más de dos semanas o se añaden otras terapias anti-EICH en casos de EICH refractaria¹⁷⁹. En nuestra cohorte, la mediana de duración de la profilaxis antifúngica fue de 114 días, con un rango de 14 a 1080 días. Destaca la prolongada duración en algunos pacientes, alcanzando hasta 945 y 1080 días. Estos valores son superiores a los reportados en estudios previos en poblaciones similares, donde se han descrito medianas de 94 días (rango: 87-100), 90 días (87-91), 86 días (33-196) e incluso 28 días^{70,71,97-99,151}. Estos hallazgos sugieren que, en nuestra población, la

necesidad de profilaxis se extendió más allá de lo previamente documentado, posiblemente debido a diferencias en las características de los pacientes, la intensidad de la inmunosupresión o las estrategias institucionales de prevención.

Nuestros resultados en tratamiento coinciden de manera notable con los de Kronig y colaboradores¹⁸⁰, en receptores de TPH únicamente en ambos estudios ISA se inició a una mediana de 37 días tras el trasplante y se administró durante una mediana de 114 días, habiéndose empleado en pacientes que ya habían recibido otros antifúngicos. Además, en ambos casos no se registró mortalidad temprana (dentro de los 42 días tras el diagnóstico de IFI) y la mortalidad a un año fue en nuestra cohorte del 23%, con una supervivencia a 3 años del 61,5%. Estos hallazgos refuerzan la eficacia y seguridad de ISA como tratamiento en este contexto clínico.

7.2. Limitaciones del estudio.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados obtenidos:

1. Diseño del estudio: Se trata de un estudio observacional retrospectivo, lo que implica una dependencia de los datos recogidos en la historia clínica, pudiendo existir imprecisiones o sesgos de información. Además, al no tratarse de un ensayo clínico controlado, no se pueden establecer relaciones de causalidad directas entre la administración de ISA y los cambios en la farmacocinética de los CNI.
2. Tamaño muestral y representatividad: El estudio incluye un total de 56 pacientes receptores de TPH, de los cuales se analizaron en el caso de la coadministración con CNI: 23 pacientes con tacrolimus y 10 con CsA. Aunque este tamaño muestral podría considerarse reducido, es importante señalar que los estudios en esta población específica suelen contar con muestras limitadas debido a la baja prevalencia de la indicación y la complejidad del manejo clínico. No obstante, la generalización de los resultados a otros entornos clínicos debe realizarse con precaución.
3. Variabilidad en la indicación y duración del tratamiento con ISA: La heterogeneidad en la prescripción de ISA, ya sea como profilaxis primaria,

profilaxis secundaria o tratamiento de IFI, podría influir en la interpretación de los datos y dificultar la comparación entre grupos.

4. Interacciones farmacológicas y otros factores influyentes: Si bien el estudio analiza el impacto de ISA sobre la farmacocinética de los CNI, otros factores clínicos del paciente o la administración concomitante de otros fármacos podría afectar al resultado. Asimismo, la variabilidad interindividual en el metabolismo de los CNI podría contribuir a la dispersión de los datos.
5. Supervivencia y eficacia clínica: En el análisis de la eficacia de ISA en profilaxis y tratamiento de IFI, podrían existir factores de confusión relacionados con la gravedad de la enfermedad subyacente, el estado inmunológico del paciente o la presencia de otras complicaciones postrasplante, lo que podría afectar la interpretación de los resultados de supervivencia.
6. Monitorización plasmática de ISA: no se ha abordado la monitorización de este antifúngico, ya que no se mide de rutina en nuestro hospital. Además, los estudios han demostrado una relación consistente entre la dosis y la exposición al fármaco en términos de eficacia y seguridad^{67,69}.

A pesar de estas limitaciones, los resultados del estudio proporcionan información valiosa sobre el impacto de ISA en la farmacocinética de los CNI y su efectividad en la práctica clínica real, lo que podría contribuir a optimizar su uso en pacientes receptores de TPH.

8. Conclusiones.

Impacto de ISA en la relación C/D de los CNI.

- La administración de ISA en receptores TPH produjo un aumento significativo en la relación C/D de los CNI. En promedio, la relación C/D de tacrolimus aumentó 1,49 veces y la de CsA, 1,34 veces.
- Para mantener niveles terapéuticos adecuados de CNI al introducir ISA, se recomienda una reducción previa del 33% en la dosis de tacrolimus y del 25% en la de CsA. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual, es imprescindible una monitorización estrecha de los niveles plasmáticos.

Interacciones farmacológicas.

- Se identificaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en el 96% de los pacientes, con un predominio de categoría C (86%), lo que indica la necesidad de monitorización de efectos adversos fundamentalmente, aunque sin contraindicar su coadministración.

Uso clínico y efectividad de ISA.

- En esta cohorte, la indicación principal de ISA fue la profilaxis de IFI (80,3%), con una duración mediana de 114 días.
- La incidencia de IFIb fue del 6,1%, dentro del rango previamente reportado, que varía entre el 3% y el 7% en receptores de TPH^{70,98,99}, lo que sugiere que ISA es una opción efectiva para la profilaxis en receptores de TPH.
- En tratamiento de IFI, los datos de supervivencia con la mortalidad por cualquier causa a un año del 23% fueron comparables a estudios previos, respaldando su uso en esta indicación.

Perspectivas futuras.

- Estudios prospectivos con monitorización terapéutica de ISA y análisis farmacocinético-poblacional podrían proporcionar recomendaciones más precisas para la optimización de su uso en esta población.

9. Anexos

Anexo 1: Publicación en revista Q1.

Resumen de la publicación¹⁷¹:

Objetivos

Dado que el tacrolimus posee un estrecho margen terapéutico y muestra variabilidad tanto intraindividual como interindividual, intentamos establecer el porcentaje de reducción de la dosis de inhibidores de la calcineurina (CNI) necesario para prevenir toxicidad y garantizar el injerto de células madre al utilizar este inmunosupresor junto con el antifúngico isavuconazol (ISA). Mediante el cálculo de la relación concentración/dosis (C/D) de tacrolimus, esperamos demostrar la magnitud del cambio en esta relación desde la línea basal tras la administración de ISA.

Métodos

Evaluamos la interacción entre ISA, un nuevo antifúngico triazólico utilizado en la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, y la clase de inmunosupresores CNI, específicamente tacrolimus, en 11 muestras de sangre de receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH).

Resultados

La relación C/D media de tacrolimus aumentó 1.44 veces con respecto a la línea basal 48 horas después de la administración de ISA ($P=0.001$).

Conclusiones

Aunque se requiere una investigación adicional, los resultados de este estudio sugieren que podría recomendarse una reducción del 18% en la dosis de tacrolimus.

Anexo 2: Circuito de los pacientes receptores de TPH en el hospital.

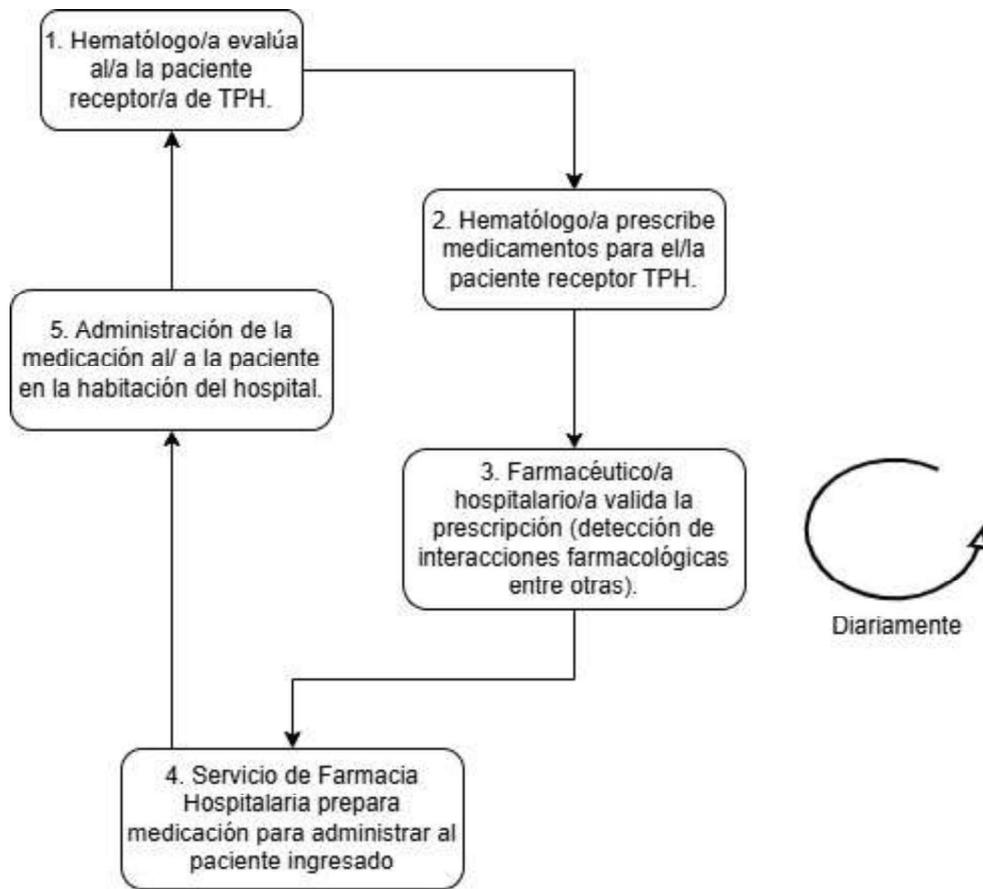


Figura 9: Circuito simplificado del paciente receptor de TPH ingresado. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. Circuito diario.

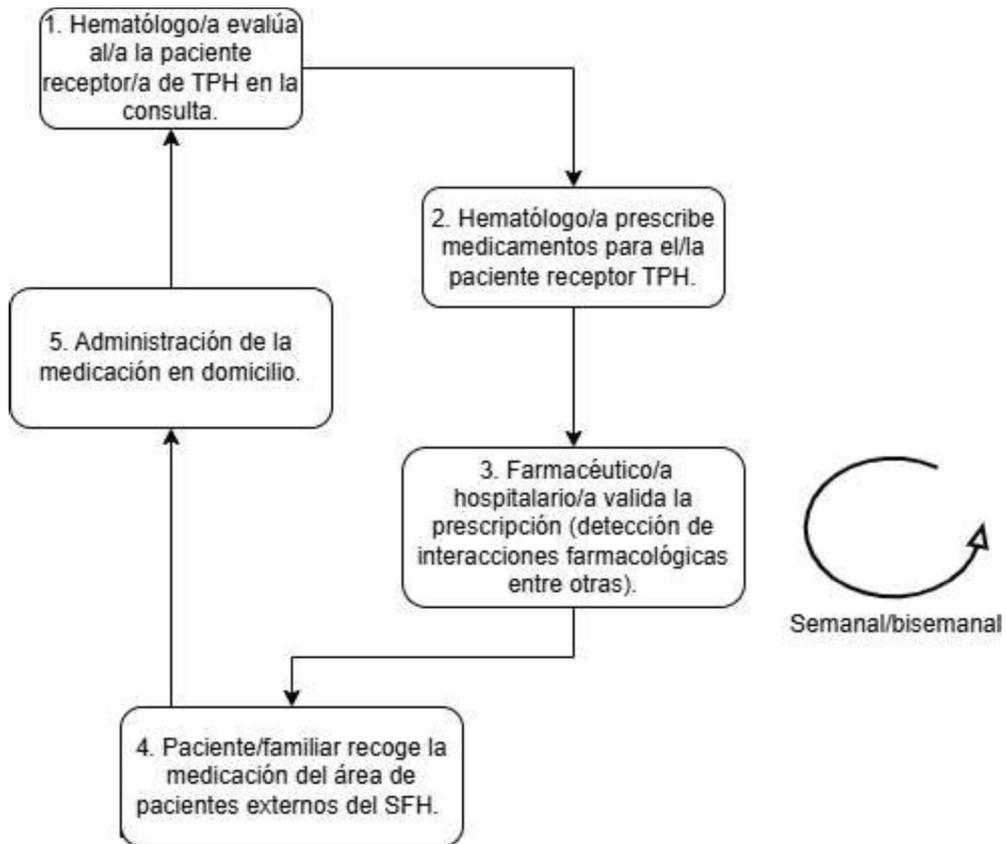


Figura 10: Circuito simplificado del paciente receptor de TPH ambulatorio. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; SFH: servicio de farmacia hospitalaria. Circuito habitualmente semanal/bisemanal pero conforme avanza el tiempo puede pasar a ser mensual o bimensual si el paciente está estable.

Anexo 3: Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación.



Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. No consta, - C.I. EST: 13/22

16 de marzo de 2022

CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. Ana Aranda García
Secretaría Técnica del CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 16/03/2022, Acta EXTRAORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Estudio Observacional con medicamento: "Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes oncohematológicos en tratamiento con Voriconazol e Isavuconazol".

Código Promotor: No consta. **Código Interno:** EST: 13/22

Promotor: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital "Morales Meseguer".

Versión Protocolo Evaluada: Versión Febrero de 2022.

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / Versión Febrero de 2022. **Versión tras aclaraciones/ Versión Marzo de 2022.**

Fecha Entrada: 17/02/2022. **Fecha Entrada ACLARACIONES:** 15/03/2022.

Investigadores Principales:

✚ -Dra. Lydia Fructuoso González. Residente 2 Farmacia Hospitalaria

✚ -Dra. Paula Torrano Belmonte. Residente 2 Farmacia Hospitalaria.

Coordinadores-Farmacia Hospitalaria:

• -Dra. M^a Dolores Nájera Pérez. Jefe Sección.

• -Dra. Noemí Manresa Ramón. F.E.A.

2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos, metodológicos y legales, siendo adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

3º. Por lo que este CEIm/CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 16 de Marzo de 2022

**ANA ARANDA
GARCIA -**

Firmado digitalmente por ANA ARANDA GARCIA
- 2022.03.16
Servicio de Farmacia Hospitalaria (Dra Ana Aranda Garcia) - 2022.03.16
ANA ARANDA GARCIA - 2022.03.16
Certificación por el SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FONIASTRUCIA DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS Y CLÍNICAS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO JOSÉ MARÍA MORALES MESAQUER
MURCIA, ESPAÑA
Fecha: 2022.03.16 11:07:55 +01:00

Dra. Ana Aranda García
Secretaría Técnica del CEIm-CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente).

Anexo 4: Tratamiento estándar de un receptor de TPH.

Paciente X. Día +3.

Suero salino 0,9% 2L c/24 h iv	Fluidoterapia
10 mEq de cloruro potásico c/24 h iv	Electrolitos
53 mg de magnesio c/8 h vo (si tolera)	Electrolitos
Furosemida 40 mg iv según balances	Tratamiento diurético
Enoxaparina 20 mg c/24h sc	Profilaxis SOSH
Ácido ursodesoxicólico 150 mg c/8 h vo	Profilaxis SOSH
Pantoprazol 40 mg c/24 h iv	Prevención de úlceras gastroduodenales
Ondansetron: 4 mg c/12 h iv	Antiemético
Dexclorfeniramina 5 mg c/6h iv	Antiemético
Metoclopramida 10 mg iv (rescate)	Antiemético
Aciclovir 500 mg c/12h iv	Profilaxis antivírica
Levofloxacino 500 mg c/24h iv	Profilaxis antibiótica
Isavuconazol 200 mg c/24h iv	Profilaxis antifúngica
Ciclosporina A 300 mg c/24h iv	Profilaxis EICH
Micofenolato de mofetilo 600 mg c/8h iv	Profilaxis EICH
Letermovir 480 mg c/24h vo	Profilaxis reactivación de citomegalovirus
Amlodipino 5 mg c/24h vo	Antihipertensivo (por CsA)
Cloruro mórfico 20 mg en 250 ml de SG 5% a 10 ml/h	Analgesia
Nutrición parenteral total tipo 4	Soporte nutricional
Atorvastatina 40 mg c/24h	Tratamiento crónico
Pregabalina 150 mg c/24h vo	Tratamiento crónico
Lidocaína hidrocloreuro/pentosano polisulfato sodio/triamcinolona acetónido 50 mg pomada rectal c/8h	Tratamiento hemorroides
Trinitrato de glicerilo 4 mg rectal c/12h	Tratamiento hemorroides
Lorazepam 1mg c/24h vo	Ansiolítico

IV: vía intravenosa; VO: vía oral; SC: vía subcutánea; SG: suero glucosado; SOSH: Síndrome de Obstrucción Sinusoidal Hepático.

Anexo 5: Interacciones descritas en ficha técnica de ISA.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Mecanismo de acción	Recomendación sobre la administración conjunta
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital),	La administración concomitante está contraindicada ,
Antibacterianos		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Inducción de la CYP3A4/5 Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75%	La administración concomitante de isavuconazol y rifampicina está contraindicada ,
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado pero es inductor de CYP3A4/5	La administración concomitante de isavuconazol y rifabutina está contraindicada ,
Nafcilina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado, Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente, (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y nafcilina está contraindicada ,
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado, Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar, (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las <u>reacciones adversas</u> al fármaco <u>pueden aumentar</u> ,
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibición de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y ketoconazol está contraindicada ,
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado, (Inducción de la CYP3A4)	La administración concomitante de isavuconazol y la hierba de San Juan está contraindicada , Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente,

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Mecanismo de acción	Recomendación sobre la administración conjunta
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC_{inf} : ↑ 29% C_{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC_{inf} : ↑ 84% C_{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC_{inf} : ↑ 125% C_{max} : ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada,
Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC_{inf} : ↑ 35% C_{max} : ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, MMF: se recomienda realizar un control de las <u>toxicidades</u> relacionadas con el <u>MMF</u> ,
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisolona (metabolito activo): AUC_{inf} : ↑ 8% C_{max} : ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir, (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo,
Opioides		
Opiáceos de acción corta (alfentanilo, fentanilo) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado, Por la inhibición de la CYP3A4/5, isavuconazol puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta,	Supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la <u>toxicidad del fármaco</u> y, si fuera necesario, la reducción de la dosis,
Metadona (Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo) AUC_{inf} : ↓ 35% C_{max} : ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo), AUC_{inf} : ↓ 10% C_{max} : ↑ 4%	No es necesario ajustar dosis

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Mecanismo de acción	Recomendación sobre la administración conjunta
	(Inducción de la CYP2B6)	
<i>Antineoplásicos</i>		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado, Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar por la inhibición de P-gp,	Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la <u>toxicidad del fármaco</u> y, si fuera necesario, la <u>reducción de la dosis</u> ,
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6)	No estudiado, Por la inducción leve de la CYP2B6 de isavuconazol, las concentraciones de ciclofosfamida pueden disminuir,	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Ciclofosfamida: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la <u>falta de eficacia</u> y, si fuera necesario el <u>aumento de la dosis</u> ,
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	Ninguna acción requerida,
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	No estudiado, Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar, (Inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la <u>toxicidad del fármaco</u> y, si fuera necesario, la reducción de la dosis,
<i>Antieméticos</i>		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado, Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir, (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe <u>evitar la administración conjunta</u> a menos que el posible beneficio supere el riesgo,
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol,

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Mecanismo de acción	Recomendación sobre la administración conjunta
	La inhibición del OCT2 de isavuconazol aumenta las concentraciones de metformina,	Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario,
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis,
Anticoagulantes		
Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado, Por la inhibición de P-gp, las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar,	Dabigatrán etexilato tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis,
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Warfarina: no es necesario ajustar la dosis,
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconocido) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado que <u>las reacciones adversas pueden aumentar</u> . Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier incidencia sobre la <u>falta de eficacia antivírica</u> ,
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado, El ritonavir por su inducción de la CYP3A4/5 a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol,	La administración concomitante de isavuconazol y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada ,
Efavirenz	No estudiado, Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir,	La administración concomitante

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Mecanismo de acción	Recomendación sobre la administración conjunta
(Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	(Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente, (Inducción de la CYP3A4/5)	de isavuconazol y efavirenz está contraindicada ,
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado, Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente, (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y etravirina está contraindicada ,
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar, (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar, Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la <u>falta de eficacia antivírica</u> y, si fuera necesario, el aumento de la dosis,
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado, Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar, (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar, (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas al fármaco pueden aumentar, Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis
Otros inhibidores de la proteasa (p, ej., fosamprenavir) (Sustratos e inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4/5)	No estudiado, Las concentraciones de los inhibidores de la proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar, (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar,	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Inhibidores de la proteasa: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antiviral y, si fuera necesario, el ajuste de la dosis,

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Mecanismo de acción	Recomendación sobre la administración conjunta
	(Inhibición de la CYP3A4/5)	
Otro NNRTI (p, ej, nevirapina) (Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	No estudiado, Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar, (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis,
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ?)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis,
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ?)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis,
Medicamentos hipolipemiantes		
Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p, ej,, simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas, Las concentraciones de estatinas pueden aumentar, (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina, Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas,
Pioglitazona (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado, Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir, (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo,
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina,
Anticonceptivos orales		

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Mecanismo de acción	Recomendación sobre la administración conjunta
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis,
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroorfano (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis,
Benzodiazepinas		
Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis,
Medicamento para el tratamiento de la gota		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado, Las concentraciones de colchicina pueden aumentar, (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, La colchicina tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis,
Productos naturales		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Cafeína: no es necesario ajustar la dosis,
Ayudas para dejar de fumar		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario,

- diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 1 de octubre de 2019;54(10):1525-52.
10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2009;15(10):1143-238.
 11. Vaughan W, Seshadri T, Bridges M, Keating A. The principles and overview of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Treatment and Research;* 2009;144:23-45.
 12. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology.* 1 de junio de 2011;29(16):2230-9.
 13. Dazzi F, Fozza C. Disease relapse after haematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 1 de junio de 2007;20(2):311-27.
 14. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Vol. 373, *The Lancet.* Elsevier B.V. 2 de mayo de 2009;373(9674):1550-61.
 15. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol.* julio de 1991;28(3):250-9.
 16. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report, *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* Abril 2015;21(4):589-603.
 17. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III Study Comparing Methotrexate and Tacrolimus (Prograf, FK506) With Methotrexate and Cyclosporine for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation. *Blood.* 1 de octubre de 1998;97(7):2303-14.

18. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med.* 3 de diciembre de 2003;54:29-52.
19. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. 15 de Agosto de 2005; 106(4):1495-500.
20. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100(7):406-14.
21. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood.* 15 de mayo de 2000;96(6):2062-8.
22. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *Journal of Clinical Oncology.* 1 de abril de 2013;31(10):1310-6.
23. Theurich S, Fischmann H, Chakupurakal G, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz JM, Holtick U, et al. Anti-thymocyte globulins for post-transplant graft-versus-host disease prophylaxis—A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 de octubre de 2013;88(1):178-86.
24. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* Diciembre de 1995;29(6):404-30.
25. Schultz KR, Nevill TJ, Balshaw RF, Toze CL, Corr T, Currie CJ, et al. Effect of gastrointestinal inflammation and age on the pharmacokinetics of oral microemulsion cyclosporin A in the first month after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 13 de marzo de 2000;26(26):545-51.

26. ELjebari H, Ben Fradj N, Salouage I, Gaies E, Trabelsi S, Jebabli N, et al. Estimation of Abbreviated Cyclosporine A Area under the Concentration-Time Curve in Allogenic Stem Cell Transplantation after Oral Administration. *J Transplant*. 22 de agosto de 2012;2012:1-7.
27. National Marrow Donor Program, Medical College of Wisconsin. Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula Ósea [Internet]. 2024 [citado 21 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://cibmtr.org/>
28. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 12 de enero de 2024;24(7):428-38.
29. Gold JAW, Tolu SS, Chiller T, Benedict K, Jackson BR. Incidence of Invasive Fungal Infections in Patients Initiating Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors-United States, July 2016-June 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de julio de 2022;75(2):334-7.
30. Quindós G. Epidemiology of invasive mycoses: A landscape in continuous change. Vol. 35, *Revista Iberoamericana de Micología*. Asociación Española de Micología. 19 de noviembre de 2018;35(4):171-178.
31. Playford EG, Webster AC, Craig JC, Sorrell TC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 19 de julio de 2004;(3):CD004291.
32. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de junio de 2008;46(12):1813-21.
33. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET) database. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de abril de 2010;50(8):1091-100.

34. Pemán J, Salavert M, Quindós G. Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol.* 1 de octubre de 2014;31(4):211-2.
35. Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* diciembre de 2003;6(16):607-12.
36. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, Delia M, De Giglio O, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection.* 2014;42(1):141-51.
37. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011;17(12):1859-67.
38. Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* noviembre de 2007;139(4):519-31.
39. Denning DW. Therapeutic Outcome in Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* septiembre de 1996;23(3):608-15.
40. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, Lee CK, Summerbell RC, Rex JH, et al. Pathogenic molds (including *Aspergillus* species) in hospital water distribution systems: A 3-year prospective study and clinical implications for patients with hematologic malignancies. *Blood.* 1 de abril de 2003;101(7):2542-6.
41. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology, *Infectious disease clinics of North America.* Junio 2010;24(2):257-72.
42. Mensa J, Soriano A. Guía terapéutica antimicrobiana 2024. 34.^a ed. Barcelona: Antares; 2024. 28-29 p.
43. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infectious Disease Clinics of North America.* 30 de marzo de 2016. 30(1):51-83.

44. Arikian S, Rex JH. Lipid-based Antifungal Agents: Current Status. *Curr Pharm Des.* 2001;7:395-417.
45. Yokota T, Yoshikawa N, Arimori K, Ikeda R. Retrospective analysis of risk factors for liposomal amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Pharmazie.* 1 de noviembre de 2020;75(11):599-601.
46. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol.* abril de 2012;50(4):1199-203.
47. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol.* 1 de agosto de 2003;41(8):3623-6.
48. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(5):1581-2.
49. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* junio de 2006;50(6):2009-15.
50. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1723-7.
51. González GM, Fothergill AW, Sutton DA, Rinaldi MG, Loebenberg D. In vitro activities of new and established triazoles against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. *Med Mycol.* mayo de 2005;43(3):281-4.
52. Lackner M, De Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and

- Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2012;56(5):2635-42.
53. Seifert H, Aurbach U, Stefanik D, Cornely O. In vitro activities of isavuconazole and other antifungal agents against *Candida* bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2007;51(5):1818-21.
 54. Warn PA, Sharp A, Denning DW. In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* enero de 2006;57(1):135-8.
 55. Perkhofer S, Lechner V, Lass-Flörl C. In vitro activity of isavuconazole against *aspergillus* species and zygomycetes according to the methodology of the european committee on antimicrobial susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2009;53(4):1645-7.
 56. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. In vitro activities of posaconazole (Sch 56592) compared with those of itraconazole and fluconazole against 3,685 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(10):2862-4.
 57. Guarascio AJ, Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy.* 1 de febrero de 2015;35(2):208-19.
 58. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Jones RN, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol.* 6 de octubre de 2003;41(1):78-83.
 59. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Steele-Moore L, Dipersio JR, et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: Report from SENTRY antimicrobial surveillance program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 8 de enero de 2002;46(4):1032-7.
 60. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and

- amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol.* 1 de mayo de 2003;41(8):3623-6.
61. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 de abril de 2006;50(6):2009-15.
 62. McCreary EK, Davis MR, Narayanan N, Andes DR, Cattaneo D, Christian R, et al. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists: Endorsed by the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Pharmacotherapy.* 1 de octubre de 2023;43(10):1043-50.
 63. Andes D, Pascua A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: Established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 de enero de 2009;53(1):24-34.
 64. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical Infectious Diseases.* 15 de enero de 2008;46(2):201-11.
 65. Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 17 de marzo de 2005;35(5):509-13.
 66. Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, Howard SJ, Denning DW, Hope WW. Toxicodynamics of itraconazole: Implications for therapeutic drug monitoring. *Clinical Infectious Diseases.* 15 de septiembre de 2009;49(6):928-30.
 67. Desai A V, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, et al. Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2017;61(12):e01034-17.
 68. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3,

- randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 20 de febrero de 2016;387(10020):760-9.
69. Andes D, Kovanda L, Desai A, Kitt T, Zhao M, Walsh TJ. Isavuconazole concentration in real-world practice: Consistency with results from clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 de julio de 2018;62(7):e00585-18.
 70. Stern A, Su Y, Lee YJ, Seo S, Shaffer B, Tamari R, et al. A Single-Center, Open-Label Trial of Isavuconazole Prophylaxis against Invasive Fungal Infection in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Isavuconazole for Antifungal Prophylaxis following HCT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 de junio de 2020;26(6):1195-202.
 71. Farina F, Acerbis A, Oltolini C, Chiurlo M, Xue E, Clerici D, et al. Coadministration of isavuconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis*. 20 de enero de 2024;11.
 72. Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de noviembre de 2020;26(11):1481-7.
 73. Fernández Ledesma B, Mendoza-Palomar N, Melendo Pérez S, Fernández-Polo A, Renedo Miró B, Pau Parra A, et al. Isavuconazole use and TDM in real-world pediatric practice. *Antimicrob Agents Chemother*. 14 de diciembre de 2023;67(12):e0082923.
 74. Gomez-Lopez A, Sanchez Galiano S, Ortega Madueño S, Carballo Gonzalez C. Observed isavuconazole exposure: 5-year experience of azole TDM from a Spanish reference laboratory. *Med Mycol*. 1 de agosto de 2023;61(8):myad086.
 75. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de marzo de 2017;72(Suppl 1):i12-8.
 76. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 Years of Clinical Experience. *Rev Infect Dis*. abril de 1990;12(2):308-29.

77. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B Lipid Complex for Invasive Fungal Infections: Analysis of Safety and Efficacy in 556 Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26:1383-96.
78. Panagopoulou P, Roilides E. An update on pharmacotherapy for fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 23 de julio de 2024;25(11):1453-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2387686>
79. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *The New England journal of medicine*. 14 de junio de 2007;356(24):2472-82.
80. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, Robin M, Rocha V, de Latour RP, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents*. 1 de diciembre de 2007;30(6):551-4.
81. van Burik JAH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de noviembre de 2004;39:1407-16.
82. Goodman J, Winston D, Greenfield R, Pranatharthi H, Chandrasekar, Fox B, et al. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 26 de marzo de 1992;326(13).
83. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, et al. Efficacy and Safety of Fluconazole Prophylaxis for Fungal Infections after Marrow Transplantation-A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *The Journal of infectious diseases*. 1995. 171(6):1545-52.
84. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med [Internet]*. 25 de enero de 2007;356(4):348-59.

85. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 25 de enero de 2007;356(4):335-47.
86. Aoul R, Erbrecht H, Enning AWD, Atterson HFP, Ohn J, Ennett EB, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 8 de agosto de 2002;347(6):408-15.
87. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: Clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. mayo de 2008;52(5):1743-50.
88. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: Results of the VOSIFI study. *Haematologica*. 15 de julio de 2010;95(10):1762-8.
89. Kullberg B, Sobel J, Ruhnke M, Pappas P, Viscoli C, Rex J, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 12 de octubre de 2005;366(9495):1435-42.
90. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 1 de julio de 2016;16(7):828-37.
91. Stull Elizabeth Esterberg Mayank Ajmera Sean Candrilli Therese Kitt James R Spalding Vanessa Perez Patel KM. Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 9 de octubre de 2019;8:641-55. Disponible en: <https://doi.org/10.6084/>
92. Farina F, Acerbis A, Oltolini C, Chiurlo M, Xue E, Clerici D, et al. Coadministration of isavuconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis*. 20 de enero de 2024;11:20499361241252539. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20499361241252539>

93. Kato H, Hafihara M, Asai N, Umemura T, Hirai J, Mori N, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of isavuconazole for the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections. *Mycoses*. septiembre de 2023;9(66):815-24.
94. Fontana L, Perlin DS, Zhao Y, Noble BN, Lewis JS, Strasfeld L, et al. Isavuconazole prophylaxis in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de marzo de 2020;70(5):723-30.
95. Vu CA, Rana MM, Jacobs SE, Saunders-Hao P. Isavuconazole for the prophylaxis and treatment of invasive fungal disease: A single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 1 de abril de 2021;23(2).
96. Khatri AM, Natori Y, Anderson A, Jabr R, Shah SA, Natori A, et al. Breakthrough invasive fungal infections on isavuconazole prophylaxis in hematologic malignancy & hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplant Infectious Disease*. 1 de noviembre de 2023;25(S1).
97. Sara A. Scott, Cory Perry, Zahra Mahmoudjafari, Grace A. Martin, Samuel Boyd, Jeffrey Thompson, et al. Incidence of breakthrough fungal infections on isavuconazole prophylaxis compared to posaconazole and voriconazole. *Transplant Infectious Disease*. 1 de marzo de 2023;25(2):e14045.
98. Bogler Y, Stern A, Su Y, Lee YJ, Seo SK, Shaffer B, et al. Efficacy and safety of isavuconazole compared with voriconazole as primary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Med Mycol*. 1 de octubre de 2021;59(10):970-9.
99. Kwon M, Gómez-Centurión I, Oarbeascoa G, Torres M, Martínez AP, Suarez-Lledó M, et al. Real-World Experience with Isavuconazole in Allogeneic Stem Cell Transplantation in Spain. *Transplant Cell Ther*. 1 de octubre de 2024;
100. Cupri A, Leotta S, Markovic U, Camuglia MG, Milone GA, Curto Pelle A, et al. Isavuconazole Prophylaxis during Early Phases of Allogeneic HSC Transplantation Is Not Associated to an Increase Need of Cyclosporin-a Dose Modification. *Blood*. 13 de noviembre de 2019;134(Supplement_1):3271-3271.

101. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients--frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(9):675-81.
102. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of Hospitalization after Exposure to Known Drug-Drug Interactions in a Medicaid Population. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 10 de septiembre de 1998;18(5):1112-20.
103. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Suguna Narasimhulu S, Hall K, Michael Stein C. Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes. *N Engl J Med* [Internet]. 9 de septiembre de 2004;(351). Disponible en: www.nejm.org
104. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Laupacis A. Hemorrhage During Warfarin Therapy Associated With Cotrimoxazole and Other Urinary Tract Anti-infective Agents A Population-Based Study. 12 de abril de 2010;7(170):617-21. Disponible en: <http://www.archinternmed.com>
105. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: A population based cohort study. *BMJ (Online).* 13 de febrero de 2010;340(7742):355.
106. Galindo-Ocaña J, Gil-Navarro M V., García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camuñez MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp.* 1 de junio de 2010;210(6):270-8.
107. Brüggemann RJM, Alffenaar JWC, Blijlevens NMA, Billaud EM, Kosterink JGW, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clinical Infectious Diseases.* 15 de mayo de 2009;48(10):1441-58.
108. Zhou SF. Drugs Behave as Substrates, Inhibitors and Inducers of Human Cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* mayo de 2008;9(4):310-22.
109. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically Important Drug Interactions Potentially Involving Mechanism-based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit.* diciembre de 2007;29(6):687-710.

110. Flórez J. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Elsevier Masson, editor. Farmacología humana. 5.^a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 21-4.
111. Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, et al. Pharmacokinetic Evaluation of CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With Rifampin, Ketoconazole, Midazolam, and Ethinyl Estradiol/Norethindrone in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 1 de enero de 2017;6(1):44-53.
112. Ledoux MP, Denis J, Nivoix Y, Herbrecht R. Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity. *J Mycol Med.* 1 de marzo de 2018;28(1):15-22.
113. Hagen PA, Kobrinski D, Al-Mansour Z, Tsai SB, Parthasarathy M, Kliethermes S, et al. Early Post-Transplantation Tacrolimus Levels Correlate with Acute Graft-Versus-Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Related and Unrelated Donors. *Blood.* 2 de diciembre de 2016;128(22):3429.
114. Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 24 de junio de 2014;11(9):536-47.
115. Héritier J, Medinger M, Heim D, Baldomero H, Arranto C, Halter JP, et al. Optimized cyclosporine starting dose may reduce risk of acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center cohort study. *Bone Marrow Transplant.* 1 de abril de 2022;57(4):613-9.
116. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. Vol. 30, *Pharmacotherapy.* 2010. p. 842-54.
117. Mikulska M, Novelli A, Aversa F, Cesaro S, de Rosa FG, Girmenia C, et al. Voriconazole in clinical practice. *Journal of Chemotherapy.* diciembre de 2012;24(6):311-27.
118. Florea NR, Capitano B, Nightingale CH, Hull D, Leitz GJ, Nicolau DP. Beneficial pharmacokinetic interaction between cyclosporine and itraconazole in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1 de diciembre de 2003;35(8):2873-7.

119. Kufel WD, Armistead PM, Daniels LM, Ptachcinski JR, Alexander MD, Shaw JR. Drug–Drug Interaction Between Isavuconazole and Tacrolimus: Is Empiric Dose Adjustment Necessary? *J Pharm Pract.* 1 de abril de 2020;33(2):226-30.
120. Trifilio S, Rubin H, Monacelli A, Mehta J. Tacrolimus dose modification in patients receiving concomitant isavuconazole after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 1 de junio de 2021;27(4):857-62.
121. Gu TM, Lewis JS, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 1 de septiembre de 2022;28(6):1357-62.
122. Ficha técnica Prograf 5mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61004/FT_61004.html
123. Ficha técnica Sandimmun 250 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: SANDIMMUN 250 mg/5 ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION
124. Tafazoli A, Dadashzadeh S, Mehdizadeh M, Parkhideh S, Tavakoli-Ardakani M. Evaluation of cyclosporine pharmacokinetic, monitoring, and dosing parameters for GVHD prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 1 de septiembre de 2019;18(Special Issue):302-14.
125. Yamazaki R, Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Nakazato T, et al. Interindividual Variation of Maximal Blood Levels of Tacrolimus After Its Oral Administration in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplant Proc.* junio de 2009;41(5):1831-3.
126. Fortune K, Couriel D. Tacrolimus in hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 5, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* 2009. p. 835-41.
127. Mittal SR. Slow junctional rhythm, QTc prolongation and transient torsades de pointes following combined use of Ivabradine, Diltiazem and Ranolazine. *J Assoc Physicians India.* mayo de 2014;62(5):426-7.

128. Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, et al. Pharmacokinetic Evaluation of CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With Rifampin, Ketoconazole, Midazolam, and Ethinyl Estradiol/Norethindrone in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 1 de enero de 2017;6(1):44-53.
129. Subramanian Senthilkumaran, Ponniah Thirumalaikolundu Subramanian. Prolonged Sedation Related to Erythromycin and Midazolam Interaction- A Word of Caution. *Indian Pediatr.* 11 de noviembre de 2011;(48):909.
130. Ficha técnica eplerenona normon 50 mg [Internet]. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/75988/FT_75988.html. 2015 [citado 11 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75983/75983_ft.pdf
131. Inspira (R) (eplerenone) tablets for oral use [Internet]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021437s013lbl.pdf. 2016 [citado 11 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021437s013lbl.pdf
132. Kuip EJM, Oldenmenger WH, Visser-Thijs MF, De Bruijn P, Oomen-De Hoop E, Mathijssen RHJ, et al. Influence of aprepitant and localization of the patch on fentanyl exposure in patients with cancer using transdermal fentanyl. *Oncotarget.* 6 de abril de 2018; 9:18269-18276.
133. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(1):25-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0398-x>
134. Hallberg P, Martén L, Wadelius M. Possible fluconazole–fentanyl interaction—a case report. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(6):491-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0120-4>
135. Hughes TE, Stansfield L, Kumar P, Worthy TY, Tian X, Childs RW. A prospective evaluation on the interaction of fluconazole and voriconazole on serum concentrations of budesonide in patients treated for gastrointestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 1 de junio de 2020;55(6):1085-92.

136. J Seidegård, G Randvall, L Nyberg, O Borgå. Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. *Pharmazie*. julio de 2009;64(7):461-5.
137. Zhao Y, Guo N, Zhu Y, Shang J, Chen J, Luo X, et al. Population Pharmacokinetic Models of Venetoclax in Hematologic Malignancies: A Systematic Review. Vol. 18, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd; 2024. p. 1771-84.
138. Agarwal SK, Salem AH, Danilov A V., Hu B, Puvvada S, Gutierrez M, et al. Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(4):846-54.
139. Ficha técnica Venclyxto (venetoclax) [Internet]. 2023 [citado 11 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138005/FT_161138005.html
140. Shoaf SE, Mallikaarjun S, Bricmont P. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of tolvaptan, a non-peptide arginine vasopressin antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(2):207-11.
141. Ficha técnica tolvaptan accord 15 mg comprimidos efg [Internet]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231719006/FT_1231719006.html. 2023 [citado 11 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231719006/FT_1231719006.html
142. Yasui N, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Sugawara K, et al. A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: In vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in alprazolam metabolism. Vol. 59, *Clin Pharmacol Ther*. 1996.
143. Kim T, Jancel T, Kumar P, Freeman AF. Drug-drug interaction between isavuconazole and tacrolimus: A case report indicating the need for tacrolimus drug-level monitoring. *J Clin Pharm Ther*. 1 de octubre de 2015;40(5):609-11.
144. Schwarz P, Dannaoui E. In vitro interaction between isavuconazole and tacrolimus, cyclosporin a, or sirolimus against aspergillus species. *Journal of Fungi*. 1 de septiembre de 2020;6(3):1-10.

145. Rivosecchi RM, Clancy CJ, Shields RK, Ensor CR, Shullo MA, Falcione BA, et al. Effects of Isavuconazole on the Plasma Concentrations of Tacrolimus among Solid-Organ Transplant Patients. 24 de agosto de 2017;61(9):e00970-17.
146. Zhu J, Patel T, Miller JA, Torrice CD, Aggarwal M, Sketch MR, et al. Influence of Germline Genetics on Tacrolimus Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *International Journal of Molecular Sciences Article J Mol Sci*; 2020, 21(3), 858.
147. 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. *Transplant Infectious Disease*. 1 de febrero de 2019;21(1).
148. Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 1 de enero de 2017;6(1):76-85.
149. Hideyuki Hibino, Yoshinori Makino, Naomi Sakiyama, Reiko Makihara-Ando, Hironobu Hashimoto, Takeshi Akiyoshi, et al. Exacerbation of atrioventricular block associated with concomitant use of amlodipine and aprepitant in a lung cancer patient: A case report. *Int J Clin Pharmacol Ther*. abril de 2021;4(59):328-32.
150. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 22 de febrero de 2011;183(3):303-7.
151. Alessandra Cupri, Salvatore Leotta, Uros Markovic, Maria Grazia Camuglia, Giulio Antonio Milone, Angelo Curto Pelle, et al. Isavuconazole Prophylaxis during Early Phases of Allogeneic HSC Transplantation Is Not Associated to an Increase Need of Cyclosporin-a Dose Modification. *Blood*. 13 de noviembre de 2019;134(Supplement_1).

152. Shi JG, Chen X, Emm T, Scherle PA, McGee RF, Lo Y, et al. The effect of CYP3A4 inhibition or induction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered ruxolitinib (INCB018424 phosphate) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* junio de 2012;52(6):809-18.
153. Thomas Eissing, Jörg Lippert, Stefan Willmann. Pharmacogenomics of codeine, morphine, and morphine-6-glucuronide: model-based analysis of the influence of CYP2D6 activity, UGT2B7 activity, renal impairment, and CYP3A4 inhibition. *Molecular diagnosis and therapy.* 1 de febrero de 2012;16(1):43-53.
154. Booker BM, Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between diltiazem and methylprednisolone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1 de octubre de 2002;72(4):370-82.
155. Verwimp-Hoeks MPA, Van Herpen CML, Burger DM. Aprepitant quetiapine: A clinically significant drug interaction in a patient treated for head and neck cancer. *Annals of Oncology.* marzo de 2012;23(3):801-2.
156. Drewe J, Ball HA, Beglinger C, Peng B, Kemmler A, Schächinger H, et al. Effect of P-glycoprotein modulation on the clinical pharmacokinetics and adverse effects of morphine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(3):237-46.
157. Heiskanen T, Backman JT, Neuvonen M, Kontinen VK, Neuvonen PJ, Kalso E. Itraconazole, a potent inhibitor of P-glycoprotein, moderately increases plasma concentrations of oral morphine. *Acta Anaesthesiol Scand.* noviembre de 2008;52(10):1319-26.
158. Saarikoski T, Saari TI, Hagelberg NM, Backman JT, Neuvonen PJ, Scheinin M, et al. Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(3):321-7.
159. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guédon-Moreau LM, Humbert L, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(4):373-8.
160. Rohr BS, Foerster KI, Blank A, Burhenne J, Mahmoudi M, Haefeli WE, et al. Perpetrator Characteristics of Azole Antifungal Drugs on Three Oral Factor Xa Inhibitors Administered as a Microdosed Cocktail. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(1):97-109.

161. Dutreix C, Munarini F, Lorenzo S, Roesel J, Wang Y. Investigation into CYP3A4-mediated drug-drug interactions on midostaurin in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* diciembre de 2013;72(6):1223-34.
162. Salerno SN, Carreño FO, Edginton AN, Cohen-Wolkowicz M, Gonzalez D. Leveraging physiologically based pharmacokinetic modeling and experimental data to guide dosing modification of CYP3A-mediated drug-drug interactions in the pediatric population. *Drug Metabolism and Disposition.* 1 de septiembre de 2021;49(9):844-55.
163. Siedlik PH, Olson SC, Yang B, Stern RH. Erythromycin Coadministration Increases Plasma Atorvastatin Concentrations. *The Journal of Clinical Pharmacology.* mayo de 1999;39(5):501-4.
164. Ficha tecnica prevymis 240 mg comprimidos recubiertos con pelicula [Internet]. 2022 [citado 11 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171245001/FT_1171245001.html.pdf
165. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription A Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine.* 18 de junio 2013; 158(12):869-76.
166. James AJ, Smith CC, Litzow M, Perl AE, Altman JK, Shepard D, et al. Pharmacokinetic Profile of Gilteritinib: A Novel FLT-3 Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 1 de octubre de 2020;59(10):1273-90.
167. Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Howieson C, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Effects of Isavuconazole Coadministration With the Cytochrome P450 Enzyme Substrates Bupropion, Repaglinide, Caffeine, Dextromethorphan, and Methadone in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 1 de enero de 2017;6(1):54-65.
168. Yamazaki T, Desai A, Han D, Kato K, Kowalski D, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Isavuconazole and a Fixed-Dose Combination of Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 1 de enero de 2017;6(1):93-101.
169. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant.* 2016;30(11):1377-86.

170. Perez J, Guna R, Orta N, Gimeno C. Nuevos Azoles : Voriconazol. Control calidad SEIMC. 2003;1-10.
171. Fructuoso-González L, Najera-Perez MD, Manresa-Ramón N, Torrano-Belmonte P, Caracena-López S, Pacheco-López P. Isavuconazole-tacrolimus drug-drug interactions in HSCT patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78(10).
172. Kozuch JM, Burt C, Afshar K, Aslam S, Yung G, Mariski M, et al. Difference in immunosuppressant dose requirement when transitioning to isavuconazole from other azoles in thoracic transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 1 de febrero de 2024;26(1).
173. Tafazoli A, Dadashzadeh S, Mehdizadeh M, Parkhideh S, Tavakoli-Ardakani M. Evaluation of cyclosporine pharmacokinetic, monitoring, and dosing parameters for GVHD prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 1 de septiembre de 2019;18(Special Issue):302-14.
174. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ, et al. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *American Journal of Transplantation*. diciembre de 2012;12(12):3326-36.
175. Andes D, Kovanda L, Desai A, Kitt T, Zhao M, Walsh TJ. Isavuconazole concentration in real-world practice: Consistency with results from clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 de julio de 2018;62(7):e00585-18.
176. Siguero CD, Teller CJ, La Torre F M DE, Piquero FJ. Análisis de las interacciones farmacológicas y recomendaciones terapéuticas asociadas a la utilización de isavuconazol. 2022;32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220002000011>
177. Rausch CR, Dipippo AJ, Bose P, Kontoyiannis DP. Breakthrough fungal infections in patients with leukemia receiving isavuconazole. *Clinical Infectious Diseases*. 30 de octubre de 2018;67(10):1610-3.
178. Christina D. Bowen, Gregory B. Tallman, Morgan Hakki, James S. Lewis. Isavuconazole to prevent invasive fungal infection in immunocompromised adults:

- Initial experience at an academic medical centre. *Mycoses*. 27 de abril de 2019;(62):665-72.
179. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Vol. 63, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016. p. e1-60.
180. Kronig I, Masouridi-Levrat S, Chalandon Y, Glampedakis E, Vernaz N, Van Delden C, et al. Clinical Considerations of Isavuconazole Administration in High-Risk Hematological Patients: A Single-Center 5-Year Experience. *Mycopathologia*. 1 de diciembre de 2021;186(6):775-88.