

## Interacciones medicamentosas de antimicrobianos utilizados en trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>1</sup>

Rosimeire Barbosa Fonseca Guastaldi<sup>2</sup>

Silvia Regina Secoli<sup>3</sup>

El estudio analizó interacciones medicamentosas potenciales (IMP) de antimicrobianos usados en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas e identificó los factores asociados las IMP. La casuística fue compuesta por 70 pacientes internados en un Hospital de Sao Paulo. Las IMP fueron a través de la consulta al Drug Interactions Facts y Drug Interactions Handbook. En el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva y regresión logística. Mitad de la muestra fue expuesta a 13 IMP, que ocurrieron con fluconazol (53,8%), ciprofloxacina (30,8%) y sulfametoxazol+trimetoprima (15,4%). La mayoría (92,3%) presentó gravedad moderada, inicio de efecto demorado (61,5%) y necesidad de monitorizar la terapia (76,9%). Cuatro o más medicamentos ( $p < 0,001$ ), edad entre 40 y 49 años ( $p < 0,001$ ) y sexo masculino ( $p < 0,001$ ), fueron asociados al riesgo de IMP. Las implicaciones de las IMP pueden resultar en resultados adversos, causando impacto en la morbimortalidad del paciente. Los regímenes combinados pueden ser seguros, desde que exista monitorización cuidadosa por parte de los profesionales envueltos en el cuidado.

Descriptores: Interacciones de Drogas; Enfermería Oncológica; Evaluación de Enfermería.

<sup>1</sup> Artículo parte de la disertación de maestría "Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos a transplante de medula óssea" presentada a la Escola de Enfermagem de la Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup> Enfermera, Maestría en Enfermería, Profesora, Universidade Paulista, SP, Brasil. E-mail: meire.2310@ig.com.br.

<sup>3</sup> Enfermera, Doctora en Enfermería, Profesor Asociado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, SP, Brasil. E-mail: secolisi@usp.br.

## Interações medicamentosas de antimicrobianos utilizados em transplante de células-tronco hematopoiéticas

Neste estudo, analisaram-se as interações medicamentosas potenciais (IMP) de antimicrobianos, usados em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas e foram identificados os fatores associados às IMPs. A casuística foi composta por 70 pacientes internados em hospital do município de São Paulo. As IMPs foram analisadas através da consulta ao Drug Interactions Facts e Drug Interactions Handbook. Na análise dos dados, utilizou-se estatística descritiva e regressão logística. Metade da amostra foi exposta a 13 IMPs, que ocorreram com fluconazol (53,8%), ciprofloxacina (30,8%) e sulfametoxazol+trimetoprima (15,4%). A maioria (92,3%) apresentou gravidade moderada, início de efeito demorado (61,5%) e necessidade de monitorar a terapia (76,9%). Quatro ou mais medicamentos ( $p < 0,001$ ), idade 40-49 anos ( $p < 0,001$ ), sexo masculino ( $p < 0,001$ ) foram associados ao risco de IMP. As implicações das IMPs podem resultar em desfechos adversos, causando impacto na morbimortalidade do paciente. Os regimes combinados podem ser seguros, desde que haja monitoramento criterioso por parte dos profissionais envolvidos no cuidado.

Descritores: Interações de Medicamentos; Enfermagem Oncológica; Avaliação em Enfermagem.

## Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation

This study analyzed potential drug interactions (PDIs) of antimicrobials used in patients of hematopoietic stem cell transplantation and identified associated factors. The sample consisted of 70 patients admitted to a hospital in São Paulo. The PDIs were analyzed through the consultation of the Drug Interactions Facts and Drug Interactions Handbook. Descriptive statistics and logistic regression were used. Half of the sample was exposed to 13 PDIs, which occurred with fluconazole (53.8%), ciprofloxacin (30.8%) and sulfamethoxazole-trimethoprim (15.4%). Most (92.3%) were of moderate severity, with good evidence (61.6%), early delayed effect (61.5%) and need to have their therapy monitored (76.9%). Patients with four or more medications ( $p < 0.001$ ), aged between 40-49 years of age ( $p < 0.001$ ), and being male ( $p < 0.001$ ) were associated with PDIs. A PDI may result in adverse outcomes, impacting patients' morbidity and mortality. Combination regimens can be safe, provided there is careful monitoring by professionals involved in care delivery.

Descriptors: Drug Interactions; Oncologic Nursing; Nursing Assessment.

## Introducción

Las interacciones medicamentosas (IM) se encuentran entre las principales causas evitables de eventos adversos relacionados a medicamentos (ADE), representando 20 a 30% de estos, siendo clínicamente relevantes en 80% de los casos, especialmente entre ancianos<sup>(1-2)</sup>. Los ADE producto de IM son considerados un problema de salud, a pesar de que subnotificados, ya que hay interacciones que acarrear falla terapéutica sin causar modificación inmediata clínicamente visible en el paciente.

Las interacciones ocurren cuando un medicamento (precipitante) interfiere en la acción del otro (objeto), el primero ocasionando alteraciones en la farmacocinética o en el mecanismo de acción del segundo. La ocurrencia de ese evento puede resultar en tres posibles resultados: aumentar o reducir el efecto terapéutico y/o adverso, o presentar un tipo de respuesta diferente de aquellas originalmente provenientes de los medicamentos<sup>(3-4)</sup>.

En el ámbito de la oncohematología, el fenómeno

de las IM, también, es poco explorado, a pesar de la vulnerabilidad de los pacientes de esa especialidad, particularmente aquellos que son sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCTH). En este tipo de terapia es, inicialmente, realizada aplasia medular del receptor y posteriormente infusión venosa de células del tejido hematopoyético, previamente tratadas o de donador compatible, con la finalidad del restablecimiento de la hematopoyesis<sup>(5)</sup>. En el TCTH, la exposición del paciente a regímenes terapéuticos complejos compuestos por medicamentos de índice terapéutico estrecho, toxicidad en varios sistemas orgánicos y antimicrobianos potencialmente interactivos, asociada a la variabilidad farmacocinética y fármaco-dinámica, son algunos de los factores que aumentan el riesgo de las IM en ese grupo de individuos<sup>(6-7)</sup>.

Una investigación conducida con pacientes de ambulatorio portadores de tumores sólidos apuntó que 27% de ellos presentó por lo menos una IM, elevándose para 31% en enfermos tratados en un servicio de cuidados paliativos<sup>(8-9)</sup>. En pacientes sometidos a TCTH tratados con antifúngicos, 86% fueron expuestos a por el menos una IM y 26% presentó uno o más ADE relacionado a la IM identificada<sup>(7)</sup>. En Brasil, un estudio realizado en unidad de hematología evidenció que en la fase pos-quimioterápica 95,5% de la muestra fue expuesta a la asociación de medicamentos potencialmente interactivos<sup>(10)</sup>. En un hospital general, se observó que 63% de los pacientes con tumores sólidos y hematológicos presentaron por lo menos una IM, durante la internación<sup>(11)</sup>. A pesar del difícil establecimiento de relación causal, el impacto de las IM puede ser de gran magnitud. Una investigación apuntó que 4% de las muertes identificadas en individuos hospitalizados con diagnóstico de cáncer fueron relacionadas a la IM graves<sup>(12)</sup>.

Un artículo de revisión sobre IM en pacientes sometidos a trasplantes de órganos, incluyendo medula ósea apuntó que antimicrobianos como fluconazol, trimethoprim/ulfamethoxazol, aciclovir e imipenem presentan IM con la ciclosporina, que es uno de los inmunosupresores más utilizados en el TCTH<sup>(13)</sup>.

Considerando que en el ámbito del TCTH, los antimicrobianos representan una clase terapéutica fundamental para el suceso del procedimiento, donde muchos son introducidos en la fase de condicionamiento con la finalidad de prevenir infecciones, principalmente fúngicas, y que el conocimiento de las enfermeras oncológicas acerca del impacto de las IM, inclusive siendo potencial, puede ayudar en el monitorización de las manifestaciones clínicas indicativas de IM, se concibió este estudio. Los objetivos fueron analizar las IM potenciales de los antimicrobianos

utilizados en pacientes sometidos a TCTH en cuanto a los siguientes aspectos: gravedad, evidencias científicas, implicaciones clínicas potenciales, tiempo de inicio de los efectos y nivel de riesgo de terapia combinada y, identificar los factores asociados a las interacciones.

## Métodos

Se trata de un estudio transversal, prospectivo realizado en el sector de TCTH del Instituto del Corazón del Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo. La casuística fue constituida de 70 pacientes que se encontraban en la fase de condicionamiento, en el día anterior a la infusión de medula ósea (día - 1), independiente de raza, diagnóstico, edad o sexo, hospitalizados en el período de enero a julio de 2005. Considerando que, en este estudio, el enfoque de la investigación fueron los antimicrobianos, los cuales fueron incluidos en el régimen terapéutico para profilaxis de infecciones en el día -1, de acuerdo con protocolo institucional y según la necesidad de cada paciente, se optó por el análisis de la terapia medicamentosa en ese día específico. Fueron excluidos los pacientes transferidos para la unidad de terapia intensiva o aquellos que evolucionaron para muerte en el día del estudio.

La recolección de datos fue precedido de la aprobación del proyecto por el Comité de Ética del Hospital (Protocolo N°1107/04) y fue realizada en dos fases. En la primera fase se consultó la ficha para obtención de informaciones acerca del paciente y terapia medicamentosa, siendo recolectadas las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, tipo de TCTH, tipo de catéter central utilizado, nombre genérico del medicamento, vía y horario de administración. En la fase subsecuente, se examinó literatura específica para clasificación de las IM, cuyas variables de interés incluyeron: gravedad, evidencia científica, implicaciones clínicas potenciales, tiempo de inicio del efecto y riesgo de la terapia combinada.

En ese estudio se utilizó el término IM potencial (IMP), el cual se refiere a la posibilidad de un dado medicamento alterar a intensidad del efecto farmacológico de otro presente en la terapia.

Las IMP fueron analizadas a partir de consulta en literatura de autores consagrados<sup>(3-4)</sup>. En la gravedad clasificada como Mayor, los efectos provenientes de la IM amenazan la vida, pudiendo causar daños permanentes. En la Moderada, las respuestas pueden causar daño al paciente o aumentar el tiempo de hospitalización y en la Menor, los efectos son leves y las consecuencias pueden incomodar el individuo o pasar desapercibidas, sin embargo no es necesaria terapia adicional<sup>(3)</sup>.

Para establecer la evidencia científica fueron consideradas cinco categorías, a saber : Establecida, Probable, Sospechosa, Posible e Improbable. La documentación en la categoría Establecida es introducida cuando hay pruebas por medio de la ocurrencia de la IM en estudios bien controlados. Es Probable cuando es típica, sin embargo no comprobada clínicamente; sospechosa si la IM puede ocurrir, si hay algunas informaciones relativas al evento, sin embargo es necesario mayor número de estudios. En la categoría Posible, la IM puede ocurrir, pero los datos son muy limitados e, Improbable, cuando no hay ninguna evidencia de alteración de los efectos clínicos en el paciente<sup>(3)</sup>. El tiempo de inicio del efecto se refiere al momento inicial del apareamiento de los efectos adversos, siendo categorizados en rápidos (dentro de 24 h) y demorados (días o semanas)<sup>(3)</sup>.

El riesgo de terapia combinada fue clasificado en cinco niveles: A – No hay conocimiento de ocurrencia de IM; B – Ninguna conducta terapéutica es necesaria; C – Monitorizar la terapia; D – Considerar modificación de la terapia y X – Evitar la terapia combinada con los agentes analizados<sup>(4)</sup>.

En el análisis de los datos se utilizó el programa SPS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 13.0 y regresión logística multivariada, ajustada por sexo e edad, para se verificar la asociación entre las variables independientes (sexo, edad, tipo de TCTH y número de medicamentos administrados) y dependiente (IMP). El nivel de significancia considerado fue  $p < 0,05$ .

La mediana de medicamentos administrados en las 24h fue ocho (variación de 4 a 16), siendo

## Resultados

La mayoría de la muestra fue compuesta por individuos que presentaban enfermedades hematológicas malignas (97,2%), sometidos a TCTH del tipo autólogo (65,7%) y que recibían medicamentos por catéter venoso central semi-implantado (94,3%), conforme ilustra la Tabla 1. La mediana de edad de los pacientes fue de 36 años (variación de 10 a 50).

Tabla 1 – Distribución de la muestra según sexo, diagnóstico y tipo de trasplante. Sao Paulo, SP, Brasil, 2005

Variables	Pacientes (n=70)	
	n	%
Sexo		
Masculino	37	52,9
Femenino	33	47,1
Diagnóstico		
Linfomas (LH/LNH)	27	38,6
Leucemias (LMA/LMC/LLA)	21	30,0
Mieloma Múltiplo	17	24,3
Síndrome mielodisplásica	3	4,3
Anemia aplásica	1	1,4
Cáncer de testículo	1	1,4
Tipo de trasplante		
Autólogo	46	65,7
Alogénico	24	34,3
Tipo de catéter		
Hickman	42	60,0
Permicath	24	34,3
Port- a-cath	4	5,7

LH - Linfoma de Hodgking, LN- linfoma No Hodgking, LMA- Leucemia Mieloide Aguda, LMC- Leucemia Mieloide Crónica, LLA- Leucemia Linfocitico Aguda

que 53,9% de la muestra recibió ocho o más agentes (Figura 1).

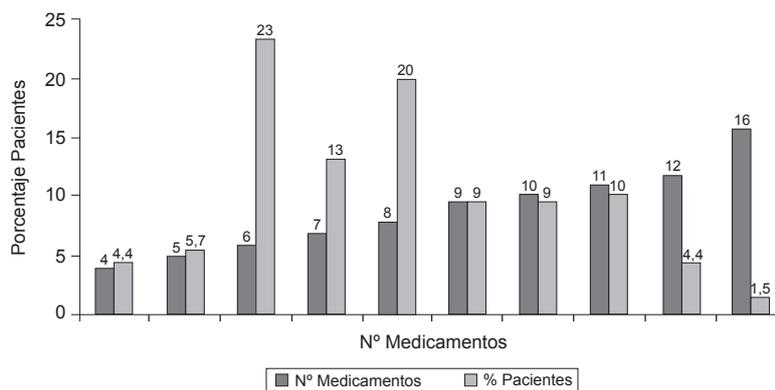


Figura 1 – Porcentaje de pacientes según medicamentos utilizados en las 24h. Sao Paulo, SP, Brasil, 2005

En la terapia se identificaron 33 medicamentos distintos, 27,3% eran antimicrobianos. Esa clase utilizada por la muestra incluyó: aciclovir (70;100%), cefepima (33;47,1%), fluconazol (32;45,7%), teicoplanina (7;10%), ciprofloxacina (1;1,4%), levofloxacina (7;10%), meropenem (3;4,3%),

sulfametoxazol+trimetoprima (9;12,9%) y vancomicina (1;1,4%). Entre esos, 75% (n=6) presentaron características potencialmente interactivas, los cuales fueron examinados en cuanto a las IMP. Siendo así, el análisis incluyó el fluconazol, la ciprofloxacina y el sulfametoxazol+trimetoprima. La levofloxacina,

vancomicina y teicoplanina no presentaron combinaciones que resultaron en IMP.

Considerando el papel de los medicamentos utilizados (n=33), fueron detectadas 32 IMP distintas, siendo que 71,4% (n=50) de la muestra presentó por lo menos una IMP. En el análisis de las IMP de los antimicrobianos se verificó que mitad de los pacientes (n=35) fue expuesta a 13 IMP. De esas 53,8% ocurrieron con el fluconazol, 30,8% con la ciprofloxacina y 15,4% debido al uso de sulfametoxazol+trimetoprima.

Entre los usuarios del fluconazol (n=32) 93,7%, se presentó por lo menos una IMP. Para el sulfametoxazol+trimetoprima se verificaron dos IMP, que ocurrieron en cuatro pacientes distintos y para a

ciprofloxacina se observaron cuatro IMP expresadas en un único individuo.

Las IMP de los antimicrobianos fueron de naturaleza farmacocinética, 84,6% capaces de modificar el patrón de metabolismo, interfiriendo en los niveles séricos de los medicamentos objeto.

La mayoría de las IMP (92,3%) presentó gravedad moderada, con evidencia científica proveniente de estudios no controlados (53,8%), que podrían resultar en elevación de los niveles séricos del medicamento objeto (77,0%), con tiempo de inicio de los efectos demorado (61,5%), cuyo riesgo en la terapia combinada implica en monitorizar los niveles séricos y toxicidad de los agentes envueltos (76,9%) (Tabla 2).

Tabla 2 – Descripción de las interacciones medicamentosas potenciales de los antimicrobianos. Sao Paulo, SP, Brasil, 2005

Interacción medicamentosa potencial	Casos (n=70)		Gravedad*	Evidencia científica*	Implicación Clínica*	Inicio*	Riesgo de la terapia combinada†
	n	%					
Fluconazol+omeprazol	28	40,0	Moderada	Sospecha	↓absorción del antifúngico	Rápido	D
Fluconazol+diazepam	13	18,5	Moderada	Establecida	↑nivel sérico del diazepam	Rápido	C
Fluconazol+ciclosporina	11	15,7	Moderada	Establecida	↑nivel sérico de la ciclosporina	Demorado	C
Fluconazol+dexametasona	10	14,2	Moderada	Sospecha	↑nivel sérico del corticosteroide	Demorado	C
Fluconazol+fenitoína	3	4,2	Moderada	Probable	↑nivel sérico de la fenitoína	Demorado	D
Fluconazol+ sertralina	2	2,8	Moderada	NE	↑nivel sérico de la sertralina	NE	C
Sulfametoxazol+trimetoprima+ ciclosporina	2	2,8	Moderada	Sospecha	↓nivel sérico de la ciclosporina	Demorado	C
Sulfametoxazol+trimetoprima+ fenitoína	2	2,8	Moderada	Probable	↑nivel sérico de la fenitoína	Demorado	C
Ciprofloxacina+ ciclofosfamida	1	1,4	Moderada	Posible	↓efecto antimicrobiano	Demorado	C
Ciprofloxacina+ciclosporina	1	1,4	Moderada	Sospecha	↑nivel sérico de la ciclosporina	Demorado	C
Ciprofloxacina+ dexametasona	1	1,4	Moderada	NE	↑excreción de ambos	NE	C
Ciprofloxacina +diazepam	1	1,4	Menor	Posible	↑nivel sérico del diazepam	Demorado	C
Fluconazol+ciclofosfamida	1	1,4	Moderada	NE	↑nivel sérico de la ciclofosfamida	NE	C

\*Drug Interaction Facts<sup>(3)</sup>; †Drug Interaction Handbook<sup>(4)</sup>; NE - no especificado; ↑=Aumento ↓=Reducción

La regresión logística apuntó que pertenecer al sexo masculino (OR=2,4), presentar edad en el intervalo de 40 a 49 años (OR=6,1) y usar cuatro o más medicamentos (OR=6,9) aumentó significativamente el riesgo de IMP (Tabla 3).

Tabla 3 - Asociación entre interacciones medicamentosas potenciales y variables demográfico-clínicas. Sao Paulo, SP, Brasil, 2005

Variables	Odds Ratio* (IC – 95%)	p
Sexo		
Femenino	1,00	
Masculino	2,412 (2,013 – 2,887)	< 0,001
Intervalo de edad		
≤ 19	1,00	
20 – 29	0,977 (0,634 – 1,506)	0,917
30 – 39	1,541 (0,993 – 2,392)	0,054
40 – 49	6,176 (4,008 – 9,516)	< 0,001
≥ 50	1,616 (1,096 – 2,382)	0,015
Tipo de trasplante		
Autólogo	1,00	
Alogénico	0,826 (0,664 - 1,028)	0,087
Número de medicamentos		
< 4	1,00	
≥ 4	6,951 (5, 561- 8,687)	< 0,001

\*Ajustado por sexo y edad. IC = Intervalo de confianza

## Discusión

Los pacientes sometidos a TCTH fueron particularmente susceptibles a IMP, no apenas por sus particularidades clínicas, pero, también, por el perfil de la terapia farmacológica, que fue compuesta por numerosos medicamentos, muchos, con características potencialmente interactivas, que se mostraron implicados en IM importantes, o sea, que podrían resultar en consecuencias para el paciente, como apuntado en publicaciones previas<sup>(7,14)</sup>. Sin embargo, en estos pacientes es posible que los efectos provenientes de las IMP pasen desapercibidos o sean interpretados como manifestaciones de la evolución clínica de la enfermedad, teniendo en vista la complejidad del cuadro.

La relación entre el número de medicamentos e IM fue bien documentada en la literatura por varios autores<sup>(8-9,11,14-15)</sup>. En este estudio se observó que la probabilidad de ocurrencia de la IMP fue cerca de siete veces más (OR=6,9) cuando el individuo usó cuatro o más medicamentos. Un estudio reciente realizado en una unidad de terapia intensiva apuntó que hubo

asociación positiva entre el número de medicamentos y potenciales interacciones en el sexto día de internación del paciente<sup>(15)</sup>. En oncología, investigaciones realizadas en diferentes contextos concluyeron que el número de medicamentos, también, fue factor de predicción de IM<sup>(8-9,11)</sup>. Independientemente del contexto de la investigación, esos autores analizaron pacientes clínicamente graves agudos<sup>(15)</sup> y crónicos<sup>(8-9,11)</sup>. De ese modo, la complejidad de la terapia se encuentra íntimamente relacionada al riesgo de IMP, sean ellas leves o graves.

El intervalo de edad 40 - 49 años mostró ser un factor asociado las IMP. Entretanto, al avanzar en la edad en los diferentes intervalos (30 - 39 años, OR=1,54 y 50 años y más, OR=1,61) fue indicativo de riesgo para IMP, a pesar de que para el intervalo 30 - 39 años, para el nivel de significancia de 5%, no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,054$ ). Es posible que ese resultado próximo del límite de rechazo sea debido al tamaño de la muestra estudiada. A pesar de que esos individuos no integran clásicamente el grupo más vulnerable, es sabido que con el avanzar de la edad ocurren modificaciones estructurales renales, que pueden causar impacto en la excreción de medicamentos, aumentando, inclusive la toxicidad de los medicamentos administrados concomitantemente y las posibilidades de IMP. Se estima que el peso y volumen renal disminuyen en 20% a 30% entre los 30 y 90 años, el número de glomérulos se reduce en 30% a 50% y el flujo plasmático renal disminuye de 600 ml/min en la tercera década para 300 ml/min en la octava<sup>(16)</sup>.

En relación al tipo de TCTH no hubo asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, la observación empírica ha mostrado que el TCTH alogénico parece ser más propenso a las IMP, considerando que la ciclosporina, único medicamento envuelto en todas las IMP con antimicrobianos, y de uso obligatorio en ese tipo de trasplante fue usada en todos los pacientes.

El fluconazol fue el agente más envuelto en las IMP, ciertamente, debido a dos aspectos: representó el antimicrobiano más prescrito en la muestra investigada (45,7%) y es un inhibidor enzimático del sistema citocromo P450 (CYP450) de las isoenzimas CYP2C8/9, CYP2C19 y CYP3A4 responsables por la metabolización de numerosos medicamentos usados en el TCTH<sup>(3-4,7,10)</sup>.

La mayoría de las IMP podría ocasionar aumento de los niveles séricos del medicamento objeto, especialmente de la ciclosporina, una vez que ese inmunosupresor fue envuelto en las IMP de los tres antimicrobianos. A pesar de que el agente objeto sea el mismo en las IMP, la implicación clínica depende de los efectos provocados por los precipitadores (fluconazol, ciprofloxacina y

sulfametoxazol+trimetoprima).

La ciclosporina es sustrato de la isoenzima CYP3A4 y la co-administración con fluconazol tiende a aumentar los efectos farmacológicos y la toxicidad del inmunosupresor evidenciada por medio de la nefrotoxicidad, colestasis o parestesias<sup>(3-4)</sup>. De ese modo, se puede inferir que, a pesar de la toxicidad no haber sido evaluada, entre los pacientes sometidos al TCTH alogénico ( $n=24$ ) casi la mitad fue expuesto a esa IMP. En un estudio previo, esa IM también fue identificada en pacientes tratados con antifúngicos<sup>(17)</sup>.

El sulfametoxazol+trimetoprima fue prescrito a los pacientes de TCTH en el inicio del condicionamiento como profilaxis de *Pneumocystis carinii*, y la terapia interrumpida en el día -1. Sin embargo, la ciclosporina fue introducida en el día -1, situación que ciertamente, puede predisponer a IMP, pudiendo ocasionar aumento de nefrotoxicidad y el riesgo de rechazo del injerto<sup>(3-4,13)</sup>. El proceso de inhibición enzimática desencadenado por el sulfametoxazol+trimetoprima es lento, y mismo con su suspensión en el día -1, los efectos provenientes de la IMP deben ser monitorizados con cautela, principalmente en aquellos pacientes con riesgo para nefrotoxicidad<sup>(3-4,7,13,18)</sup>.

Para la IMP ciprofloxacina+ciclosporina, el relato de un caso con paciente con aplasia de médula ósea apuntó que el régimen combinado resultó en el aumento del nivel sérico del inmunosupresor, sin embargo sin consecuencias graves, dada la rapidez en la realización del ajuste posológico<sup>(19)</sup>.

En lo que se refiere al tiempo de inicio de las interacciones se observó que fue predominantemente demorado (61,5%), un motivo adicional para monitorizar el paciente durante todo el período de acompañamiento (hospitalario y en ambulatorio). A pesar de que algunos medicamentos utilizados en el inicio del condicionamiento medular sean suspendidos para la introducción de otros, los mecanismos farmacológicos que envuelven las IMP son demorados, pudiendo llevar de días a semanas, de modo que, las señales y síntomas pueden permanecer ocultos en la fase pre-TCTH, pero están sujetos a aparecer en el período post. Tal hecho puede colocar en riesgo el suceso de la terapia cuando se observa que el número de medicamentos en la fase de neutropenia (post-TCTH) es todavía mayor, ampliando el riesgo de IMP, principalmente cuando son utilizados inhibidores enzimáticos.

Más de la mitad de las IMP presentó evidencia científica proveniente de estudios no controlados, sin embargo provenientes de bases de informaciones respetadas en el escenario científico. El *Drug Interaction Facts*<sup>(3)</sup>, cuando comparado a otras fuentes de rastreo de IMP, fue considerado de gran precisión, con sensibilidad

de especificidad de 97%<sup>(20)</sup>. Adicionalmente, el autor de ese compendio es una de las principales fuentes de informaciones sobre IM, por eso es ampliamente usado en numerosos estudios<sup>(8-9,11,14)</sup>.

En lo tocante al riesgo de la terapia combinada, se verificó que, con excepción de dos IMP (fluconazol + omeprazol y fluconazol + fenitoína) que lo restante fue clasificado como C, o sea, recomendación de la necesidad de monitorizar la terapia. Desde el punto de vista práctico, la actividad de "monitorizar la terapia" precisa ser compartida entre diferentes profesionales – médicos, farmacéuticos y enfermeros. Estos últimos deben conocer las manifestaciones clínicas provenientes de las IMP para que puedan orientar el equipo de enfermería en la búsqueda de señales de alerta, principalmente en el ámbito de la oncología en que los pacientes son frecuentemente expuestos a regímenes terapéuticos complejos. Adicionalmente, es fundamental que sean implementadas medidas que ayuden a reducir el riesgo y el manejo de las IMP, las cuales incluyen: uso de tablas de IM en las unidades de internación; prescripciones electrónicas con alertas de IM, realización de ajuste posológico basado en los niveles séricos (especialmente de medicamentos-objeto), aplazamiento de horarios por el equipo de enfermería pautado en las características farmacocinéticas de los medicamentos combinados, y modificación de la terapia cuando la clasificación del nivel de riesgo de terapia es D o X<sup>(4)</sup>.

En el contexto de la enfermería oncológica, el estudio fue pionero en la investigación sobre el tema, ofreciendo además de informaciones acerca de las IMP, el nivel de riesgo de la terapia combinada, variable que puede subsidiar la práctica clínica, apuntando acciones a ser implementadas por los profesionales, principalmente en lo que concierne a la inclusión de ítems específicos en la prescripción de enfermería. La identificación de las IMP fue realizada utilizándose el *Drug Interaction Facts* – referencia adoptada en varios estudios, lo que posibilitará comparaciones con investigaciones futuras. Sin embargo, hay limitaciones que merecen ser apuntadas para que estudios futuros vengan a sanarlas. La muestra se limitó a una institución, sin embargo los protocolos terapéuticos utilizados reflejan la práctica actual de la terapia. La recolección de datos fue hecha en el día -1, y excluyó la posibilidad de identificación de otras IMP, una vez que, en la fase post-TCTH el régimen se torna, todavía más complejo. El análisis de las IMP incluyó apenas los antimicrobianos potencialmente interactivos, aspecto que ciertamente llevó a la ocurrencia subestimada de las IMP. Finalmente, no fueron evaluados los resultados de las IMP, pero sin el riesgo de exposición del paciente las IMP.

## Conclusión

Las IMP de los antimicrobianos fluconazol, ciprofloxacina y sulfametoxazol + trimetoprima, fueron predominantemente de gravedad moderada, cuyas implicaciones clínicas, a pesar de ser potenciales, apuntaron alteraciones de niveles séricos de medicamentos, especialmente de la ciclosporina, pudiendo llevar a resultados adversos como rechazo del injerto (reducción de los niveles séricos) y nefrotoxicidad (aumento de los niveles séricos) – efectos demorados, pero que, caso ocurran, pueden causar impacto en la morbimortalidad del paciente sometido a TCTH. Las evidencias acerca de las IMP provenientes de estudios no controlados apuntan que son fundamentales los estudios clínicos controlados, que puedan corroborar o refutar los datos obtenidos de relatos de casos. Entretanto, la terapia combinada entre los antimicrobianos y medicamentos-objeto como la ciclosporina, fundamental en el TCTH alogénico, puede ser segura siempre que exista el compartir las responsabilidades profesionales en lo que concierne al control de los niveles séricos de esos agentes, con posible ajuste posológico y monitorización rigurosa de los efectos provenientes de las IMP, especialmente en los individuos de grupos de riesgo, o sea, con edad por arriba de 30 años y que utilizan cuatro o más medicamentos.

## Referencias

1. Kohler GI, Bode-Borger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects on in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(11):504-13.
2. Kuhlmann J, Mück W. Clinical pharmacological strategies to assess drug interactions potential during drug development. *Drug Saf.* 2001;24(10):715-25.
3. Tatro DS. *Drug interactions facts.* Saint Louis: Facts and Comparisons; 2002.
4. Bachmann KA. *Drug interactions handbook.* Hudson: Lexi-Comp; 2003.
5. Soubani AO. Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med.* 2006;34(9 Suppl):S251-67.
6. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55(2):117-42.
7. Egger SS, Méier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krähenbühl S, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 1-7. [Epub ahead of print] doi: 10.1038/

- bmt.2009.325.
8. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interaction and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Nat Cancer Inst.* 2007;99(8):592-600.
9. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(5):535-43.
10. Secoli SR, Padilha KG. Polifarmácia em leucemia mielóide aguda: administração e interação de medicamentos. *Prática Hosp.* 2005;7(17):78-85.
11. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(3):286-90.
12. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Inter Med.* 2001;250(4):327-41.
13. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(2):141-79.
14. Fonseca RB, Secoli SR. Medicamentos utilizados em transplante de medula ósea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. *Rev Esc Enferm USP.* 2008;42(4):706-14.
15. Lima REF, Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2009;17(2):222-7.
16. Abreu PF, Sesso RCC, Ramos LR. Aspectos renais no idoso. *J Bras Nefrol.* 1998;20(2):158-65.
17. Depont F, Vargas F, Dutronc H, Giauque E, Ragnaud JM, Galpérine T, et al. Drug-drug interaction with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacolepidemiol Drug Saf.* 2007;16(11):1227-33.
18. Bartynski WS, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Pretransplantation conditioning influence on the occurrence of cyclosporine or FK-506 neurotoxicity in allogeneic bone marrow transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(2):261-9.
19. Borrás-Blasco J, Conesa-García V, Navarro-Ruiz A, Marín-Jiménez F, González-Delgado M, Gomez-Corróns A. Ciprofloxacin, but not levofloxacin, affects cyclosporine levels in a patient with pure red blood cell aplasia. *Am J Med Sci.* 2005;330(3):144-6.
20. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(4):380-5.

Recibido: 9.4.2010

Aceptado: 9.2.2011

### Como citar este artículo:

Guastaldi RBF, Secoli SR. Interacciones medicamentosas de antimicrobianos utilizados en trasplante de células madre hematopoyéticas. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. jul.-ago. 2011 [acceso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_];19(4):[08 pantallas]. Disponible en: \_\_\_\_\_

URL

día  
mes abreviado con punto  
año