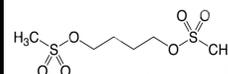


BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 11

BUSULFÁN



AUTORES: SANDRA GARCÍA CONTRERAS Y MARÍA REMEDIOS MARQUÉS MIÑANA

GRUPO FARMACOLÓGICO: Agentes antineoplásicos - alquilsulfonatos.

MECANISMO DE ACCIÓN: Potente citotóxico que actúa como agente alquilante bifuncional.

En medio acuoso, la liberación de grupos metanosulfonato produce iones carbono que pueden alquilar el ADN, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice que interfieren en la transcripción y replicación del ADN.

PRESENTACIONES DISPONIBLES:

- Concentrado para perfusión intravenosa (IV): 6mg/ml, viales de 10ml
- Comprimidos recubiertos con película, vía oral (VO): 2mg (indicaciones diferentes a IV: policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis y tratamiento paliativo de leucemia granulocítica crónica).

POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA:

- **ADULTOS:**

- En combinación con ciclofosfamida: 0,8 mg/kg mediante perfusión de 2 horas de duración cada 6 horas durante 4 días consecutivos, seguido de ciclofosfamida iniciada al menos 24 horas después de la última dosis de busulfán.
- En combinación con fludarabina: 3,2 mg/kg mediante perfusión diaria única de 3 horas durante 2 o 3 días consecutivos, administrado inmediatamente después de fludarabina.

- **POBLACIÓN PEDIÁTRICA (de 0 a 17 años):**

- En combinación con ciclofosfamida o melfalán:

Se administra mediante perfusión de 2 horas de duración, cada 6 horas, durante 4 días consecutivos, seguido de ciclofosfamida o melfalán. La dosis recomendada es la siguiente:

Peso corporal real (kg)	Dosis (mg/kg)
<9	1.0
9 a <16	1.2
16 a 23	1.1
>23 a 34	0.95
>34	0.8

- **POSOLOGÍA *offlabel*:**

Protocolos recientes y consensos de expertos han sugerido que se utilice una dosis cada 24h. También es posible su administración dos veces al día. En ambos casos la perfusión tiene una duración de 3 horas. Las dosis recomendadas son:

Peso corporal real (kg)	Dosis (mg/kg)
1 vez al día (cada 24h)	
3-15	5.1
15-20	4.9
25-50	4.1
50-75	3.3
75-100	2.7
2 veces al día (cada 12h)	
3-15	2.5
15-20	2.4
25-50	2.1
50-75	1.6
75-100	1.3

En el régimen mieloablatoivo se administra busulfán durante 4 días, mientras que en el de intensidad reducida puede ser administrado en 3 o 4 días (misma dosis en ambos).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) en pacientes adultos, seguido de ciclofosfamida cuando se considera que la combinación es la mejor opción disponible, o a continuación de fludarabina en pacientes candidatos a un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.
- Tratamiento de acondicionamiento previo al TPH en pacientes pediátricos seguido de ciclofosfamida o melfalán.

El régimen de acondicionamiento puede ser mieloablatoivo, cuando se administran altas dosis de quimioterapia (QT)/radioterapia (RT) y se pretende erradicar todas las células madre de la médula ósea (mayor mielosupresión pero se asocia a elevada toxicidad no hematológica) y no mieloablatoivo o de intensidad reducida, cuando se administra QT/RT a dosis menores para una menor toxicidad y mejor tolerancia del paciente, presentando menor mielosupresión, pero con intensidad suficiente para inhibir el sistema inmunitario del paciente y prevenir el rechazo de las células madre del donante (se busca causar mínima citopenia pero linfopenia significativa).

REACCIONES ADVERSAS:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia, anemia), gastrointestinal (náuseas, vómitos, estomatitis, mucositis), hepática (aumento de transaminasas y bilirrubina, enfermedad venooclusiva hepática (EVOH)), neurológica (cefalea, insomnio, ansiedad), cutánea (alopecia, alteraciones de la pigmentación, exantema), taquicardia, oliguria, cistitis hemorrágica, trastorno electrolítico, anorexia, mialgias.
- Con menor frecuencia se pueden producir convulsiones (relacionadas con concentraciones elevadas, para evitarlas se asocian antiepilépticos como profilaxis), y con frecuencia no conocida enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia ovárica o catarata.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

- **ABSORCIÓN:** adecuada, a pesar de su pobre solubilidad. Presenta elevada variabilidad intra e interindividual tanto en la semivida de absorción como en el área bajo la curva (AUC). La población pediátrica mostró una menor absorción respecto a los adultos. Con la administración en perfusión intravenosa se logra una disponibilidad inmediata y completa de la dosis y se reduce la variabilidad.
- **DISTRIBUCIÓN:**
 - o Volumen de distribución: 0,62 y 0,85 l/kg (mayor en población pediátrica)
 - o Unión a proteínas plasmáticas (albúmina principalmente): irreversible 32%, reversible variable (alrededor de 7%).
 - o Unión a células sanguíneas: 47%
 - o A dosis altas alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR) a concentraciones comparables a las plasmáticas (relación LCR:plasma 1,3:1), lo que implica riesgo de convulsiones.
- **METABOLISMO:** se metaboliza principalmente a compuestos inactivos a través de la conjugación con glutatión a nivel hepático mediante la glutatión-S-transferasa (GST) o de forma espontánea, y por oxidación posterior.
- **ELIMINACIÓN:**
 - o Los metabolitos, así como una cantidad mínima de busulfán inalterado (1%), se excretan a través de la orina. Aproximadamente un 30% de la dosis es excretada en 48 horas. La cantidad eliminada en heces es insignificante.
 - o Aclaramiento: 2,25-2,74 ml/minuto/kg. Población pediátrica: 2,52-3,97 ml/minuto/kg.
 - o Semivida: 2,8-3,9 horas. Población pediátrica: 2,24-2,5 horas.
- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** diferentes modelos publicados. Dos modelos que incluyen adultos y población pediátrica: Shukla 2020 (modelo monocompartimental), McCune 2013 (modelo bicompartimental).
- **ESTIMACIÓN NO COMPARTIMENTAL DEL AUC:** regresión no lineal o método trapezoidal.

INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:



- $AUC_{\text{acumulado}} = AUC_{0-24} \times (\text{n}^{\circ} \text{ días de tratamiento})$

	MIELOABLATIVO	INTENSIDAD REDUCIDA
$AUC_{\text{acumulado}}$ (ng/ml*h)	85.000 – 95.000	60.000 – 70.000

MOTIVO DE MONITORIZACIÓN PK



- **Elevada variabilidad intra e interindividual** en las concentraciones plasmáticas, especialmente en pacientes pediátricos (<9kg y recién nacidos).
- **Estrecho margen terapéutico.**
- **Presencia de polimorfismos genéticos** (GSTA₁, GSTM₁, GSTP y GSTT₁).
- **Buena correlación entre concentración plasmática y respuesta terapéutica/toxicidad.**
- **Disponibilidad de una técnica analítica.**
- Evidencia cada vez mayor sobre su utilidad clínica.

TÉCNICA ANALÍTICA:

- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas.
- Inmunoanálisis homogéneo de aglutinación de nanopartículas.

CASO CLÍNICO: MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE BUSULFÁN EN UN PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

La inmunodeficiencia combinada severa (Severe Combined Immunodeficiency, SCID) es una de las formas más graves de inmunodeficiencias primarias (IDPs), un grupo de enfermedades de origen genético que afectan al funcionamiento normal del sistema inmunitario.

La SCID es una enfermedad rara que puede ser causada por mutaciones en varios genes y es heredada de forma recesiva ligada al cromosoma X (más comúnmente) o de forma autosómica recesiva. La incidencia varía entre 1:50.000 – 1:100.000 nacidos vivos, dependiendo del país y de los métodos de detección utilizados.

La SCID se caracteriza por una alteración en la respuesta humoral y celular, debido a la ausencia o deficiencia grave en el número o función de linfocitos T y linfocitos B, haciendo al paciente extremadamente vulnerable a infecciones graves y recurrentes desde los primeros meses de vida, que incluyen infecciones respiratorias, otitis o infecciones gastrointestinales con diarrea frecuente o persistente. Además, debido a estas infecciones recurrentes, los niños con esta enfermedad presentan una disminución en el crecimiento y ganancia de peso.

El diagnóstico incluye, entre otras pruebas, la citometría de flujo y pruebas genéticas.

El tratamiento se basa en el uso de profilaxis antimicrobiana continua y terapia de reemplazo con inmunoglobulinas intravenosas, sin embargo, esto no restaura la función de los linfocitos T y B. El tratamiento más eficaz y curativo para la SCID es el TPH.

Sin tratamiento adecuado, los pacientes con SCID fallecen antes de los dos años de vida por infecciones graves, mientras que tras el TPH tienen una supervivencia a 5 años cercana al 95% cuando este se realiza antes de los 4 meses de vida. El pronóstico está determinado por la presencia de infecciones activas o pasadas y la edad del paciente al momento del TPH.

Por tanto, el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad son fundamentales para evitar sus complicaciones.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

A continuación, presentamos un caso clínico de un lactante con inmunodeficiencia combinada severa que recibe tratamiento con TPH alogénico con un régimen de acondicionamiento previo que incluye busulfán.

EL PACIENTE:



- Lactante de 5 meses.
- Recién nacido a término, embarazo normal. Peso al nacimiento 3250g
- Calendario vacunal: 1º dosis de vacuna hexavalente + neumococo + meningococo C. Administrado nirsevimab.
- No RAM conocidas.

Antecedentes:

- No antecedentes familiares de interés.
- Diagnosticado de dermatitis atópica por eccemas cutáneos con rash facial y en tronco desde las primeras semanas de vida. En tratamiento con beclometasona tópica.
- Infecciones de repetición.

Se trata de un paciente que ingresa en nuestro centro para estudio de inmunodeficiencia. Desde el nacimiento ha presentado diferentes infecciones de repetición:

- A las 5 semanas infección respiratoria superior, con sospecha de sobreinfección por imagen de radiografía, tratada con amoxicilina - clavulánico 10 días.
- A los 2 meses cuadro de bronquitis con fiebre de 10 días, tratado con azitromicina.

- A los 3 meses cuadro febril de 14 días de evolución con aparente otitis media aguda, tratado con cefixima oral durante 5 días. Tras finalizar el cuadro, onicomadesis de manos y pies, con sospecha de herpangina.

Todas las infecciones fueron resueltas sin complicaciones.

A los 5 meses ingresa por cuadro febril asociado a tos y mucosidad, con cultivo de esputo con crecimiento de Haemophilus, tratado con ceftazidima.

No presenta vómitos ni diarrea, pero sí ingesta disminuida desde unas semanas previas con estancamiento ponderal y caída de percentil de peso (al nacimiento p50 y en ese momento p16).

En analíticas seriadas se observa linfopenia. Se realiza estudio inmunológico con citometría y poblaciones linfocitarias y se detecta linfopenia global con perfil característico de inmunodeficiencia combinada severa, es decir, linfopenia T y B y elevación de células NK. Se confirma genéticamente SCID tipo Artemis.

Se mantiene tratamiento antibiótico con ceftazidima y se inicia profilaxis con cotrimoxazol, fluconazol y aciclovir. Se administran inmunoglobulinas intravenosas.

Dos meses después se realiza TPH alogénico de donante no emparentado idéntico 10/10.

El régimen de acondicionamiento y profilaxis consisten en:

PROFILAXIS ANTIEPILÉPTICA
Levetiracetam IV
PROFILAXIS NÁUSEAS/VÓMITOS
Granisetron IV
PROFILAXIS INFECCIOSA
Cotrimoxazol VO (previo TPH)
Amoxicilina VO (+16 - actualidad)
Caspofungina IV (previo - post TPH 2 semanas)
Fluconazol VO (post TPH 2 semanas – post 3 semanas)
Anfotericina B IV (post 3 semanas - actualidad)
Aciclovir VO (previo TPH – actualidad)
RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO
Busulfán 5,1mg/kg IV x 3 días (-6 a -4)
Fludarabina 30mg/m ² IV x 6 días (-8 a -3)

PROFILAXIS EVOH
Ácido ursodesoxicólico VO (Previo TPH - actualidad)
PROFILAXIS EICH
Inmunoglobulina anti-linfocitos T de conejo IV (-7,-6,-5)
Metotrexato IV (+1, +3, +6)
Ciclosporina VO (-1 - +8)
Tacrólimus VO (+8 - actualidad)

MÉTODO SOAP: monitorización PK de busulfán y optimización posológica

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente con SCID que recibe un régimen de acondicionamiento con busulfán previo al TPH alogénico	Optimización del tratamiento con busulfán mediante la monitorización farmacocinética de las concentraciones y cálculo de AUC

Subjetivo

- Infecciones de repetición desde el nacimiento con tos y mucosidad, disminución de la ingesta y estancamiento ponderal.

Objetivo

- Fiebre. PCR de 81mg/L, linfopenia de 990/ μ L. Pruebas microbiológicas: Cultivo de esputo con crecimiento de *Haemophilus influenzae*.
- Linfopenia en analíticas seriadas, y en estudio inmunológico linfopenia T y B y elevación de células NK.

Análisis

Ante diagnóstico de SCID, se decide tratamiento de primera línea con TPH alogénico con un régimen de acondicionamiento basado en busulfán y fludarabina.

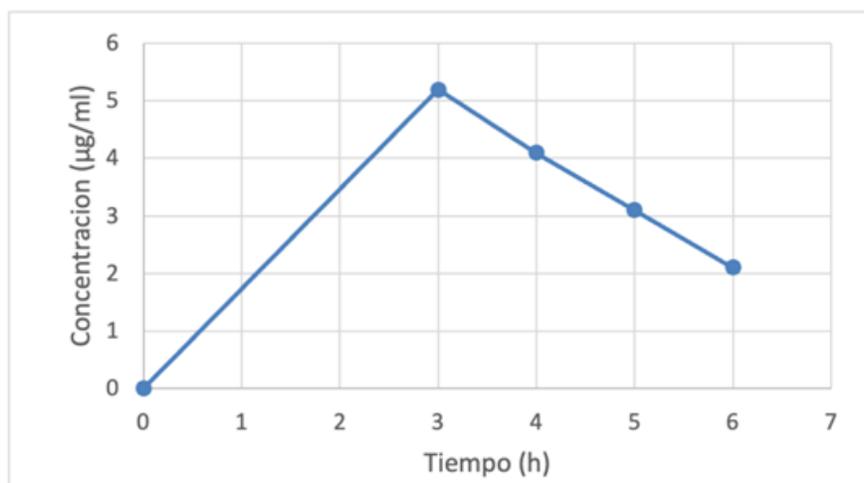
Se dosifica busulfán por peso del paciente a dosis de 5,1mg/kg (40mg, peso 7,9kg) en perfusión intravenosa de 3 horas, durante 3 días consecutivos (-6 a -4). Se trata de un régimen no mieloablatoivo con AUC objetivo acumulado de 65.000 ng/ml*h.

Plan

Con el objetivo de optimizar la eficacia y reducir la toxicidad de busulfán, se determinaron las concentraciones plasmáticas a las 3 (fin de infusión), 4, 5 y 6 horas del inicio de la infusión.

Tiempo postdosis (horas)	Concentración (ng/ml)
3	5.217,60
4	4.107,76
5	3.123,62
6	2.163,28

Curva concentración plasmática – tiempo:



Posteriormente se calculó el AUC_{0-24} mediante regresión no lineal, así como los parámetros farmacocinéticos individuales:

AUC₀₋₂₄	25.050 ng/ml*h
Kel	0,29 h ⁻¹
Vd	5,47 L
t1/2	2,31 h

Teniendo en cuenta que el AUC_{total} objetivo acumulado es de 65.000 ng/ml*h para un régimen no mieloablativo con busulfán de 3 días, el AUC_{0-24h} del segundo y tercer día deben ser 19.975 ng/ml*h aproximadamente, y siendo el AUC proporcional a la dosis, se recomienda una reducción de dosis para el segundo día de tratamiento con busulfán a 32 mg.

Seguimiento

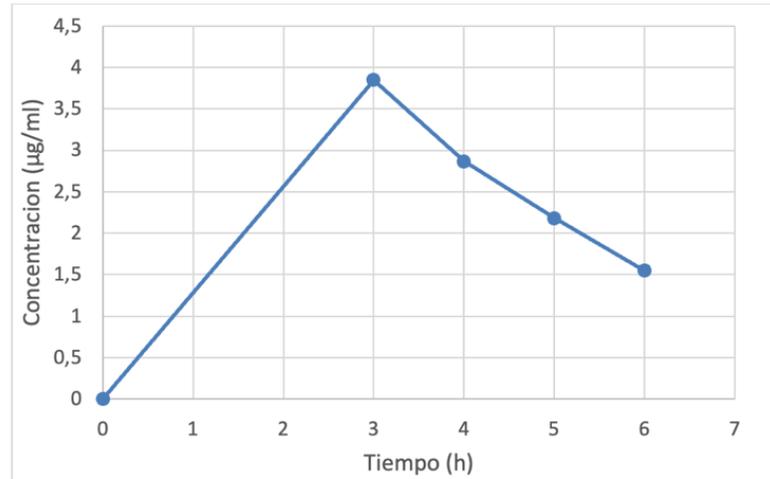
El segundo día de tratamiento con busulfán se realiza de nuevo la monitorización de las concentraciones, extrayendo en este caso además un nivel predosis (antes de comenzar la infusión), para considerar la concentración residual de fármaco que hay en el organismo.

Tiempo (horas)	Concentración (ng/ml)
0 (predosis)	0
3	3.846,94
4	2.865,60
5	2.183,72
6	1.564,42

AUC_{0-24h} y parámetros individuales:

AUC₀₋₂₄	18.809,5 ng/ml*h
Kel	0,30 h ⁻¹
Vd	5,67 L
t1/2	2,33 h

Curva concentración plasmática – tiempo:



Con el AUC_{0-24h} obtenido de $18.729,3ng/ml*h$, se recomienda continuar con la misma dosis de 32 mg el tercer día de acondicionamiento, puesto que si asumimos que el AUC_{0-24h} será similar, el $AUC_{total} = 25.050 + 18.809,5 + 18.809,5 = 62.669,0ng/ml*h$, se encuentra dentro del intervalo terapéutico objetivo para el régimen no mieloablativo ($60.000-70.000ng/ml*h$).

Tras el acondicionamiento, se realiza la infusión de progenitores hematopoyéticos el día 0. Presenta prendimiento de serie blanca el día +13.

Como complicaciones más importantes en el trasplante presenta:

Toxicidad hematológica

Durante el ingreso precisa soporte con transfusiones de hematíes (x1) y plaquetas (x3). Tratamiento con filgrastim IV desde el día +7 hasta el +11.

Toxicidad digestiva / mucositis grado IV

Se pauta analgesia de primer escalón y perfusión IV de morfina para control del dolor. Rechazo de la ingesta, por lo que recibe nutrición parenteral durante 21 días.

Neutropenia febril

Realiza pico febril el día +7, por lo que se inicia triple antibioterapia con piperacilina-tazobactam IV, teicoplanina IV y amikacina IV. Posteriormente se mantiene afebril y con hemocultivos negativos por lo que se retira antibioterapia.

Infeción respiratoria superior

El día +11 inicia clínica catarral con tos y abundante mucosidad. Se inician nebulizaciones con SSF. Positivo en Rhinovirus/Enterovirus. Presenta buena evolución, manteniéndose asintomático desde día +16.

Síndrome de prendimiento

El día +13, presentando taquipnea, hepatomegalia, febrícula y ganancia ponderal. En radiografía de tórax se objetiva patrón intersticial difuso bilateral. Tratado con furosemida VO y metilprednisolona IV.

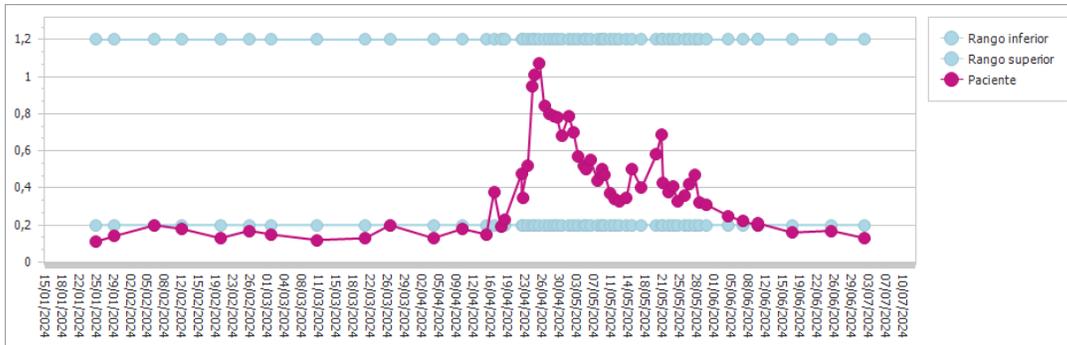
HTA

Tensión arterial elevada durante 6 días. Tratada con hidralazina VO y amlodipino VO, desescalando después a amlodipino en monoterapia. Ante probable toxicidad por ciclosporina, se decide suspender e iniciar tratamiento con tacrólimus.

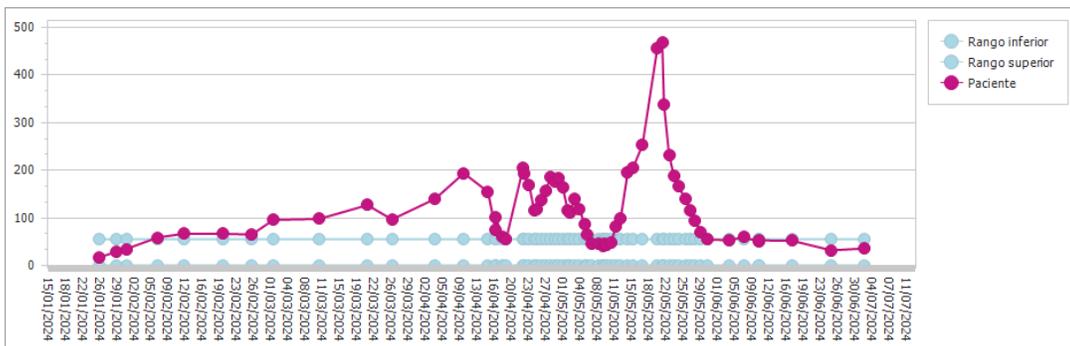
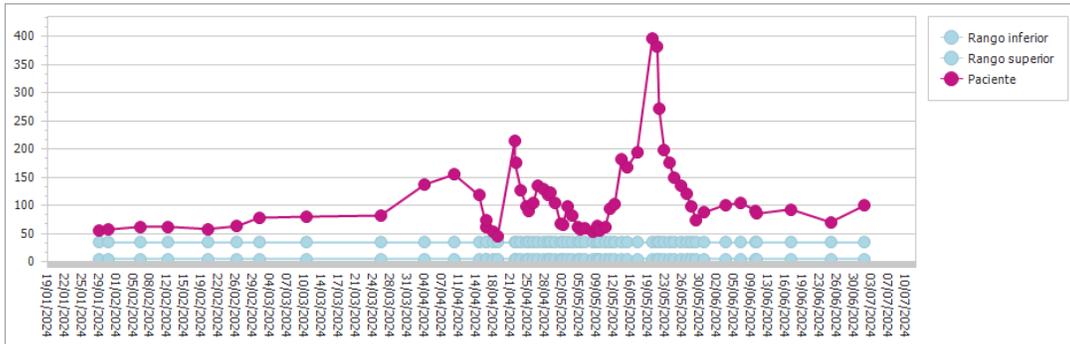
Toxicidad hepática

Durante su ingreso el paciente presenta aumento de transaminasas (valor máximo de GOT 215U/L, de GPT 205U/L y de GGT 129U/L). Se mantuvo asintomático, con resto de parámetros bioquímicos en rango normal en todo momento, incluida la bilirrubina (aumentó pero dentro de los valores normales). En ecografía abdominal no se observa hepatomegalia ni ascitis.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de los valores de bilirrubina del paciente a lo largo del tiempo, desde el diagnóstico, durante el trasplante (abril de 2024) y en el seguimiento posterior.



En las siguientes se muestra la evolución de los valores de transaminasas, GOT, GPT y GGT, por ese orden.



El día +23 (tras el alta) se encuentran elevadas GOT y GPT, posiblemente secundario a fluconazol, que se suspende y se sustituye por anfotericina B IV 2 veces/semana.

No se produjo EVOH relacionada con la administración de busulfán. La EVOH se caracteriza por una lesión tóxica de los capilares sinusoidales hepáticos que conduce a la obstrucción de las venas hepáticas pequeñas y de los sinusoides. Se manifiesta con hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos (aumento de peso, edemas, ascitis). Se produce con más frecuencia en población pediátrica.

En el caso de producirse EVOH, se trataría con defibrotide administrado en perfusión intravenosa de dos horas con dosis de 6,25 mg/kg de peso cada 6 horas (25 mg/kg/día), durante un mínimo de 21 días y manteniéndose hasta que se resuelvan los síntomas y signos de la EVOH grave.

Toxicidad a inmunoglobulina anti-linfocitos T de conejo

Toxicidad cutánea de grado 3 y fiebre. Fue resuelto sin incidencias con antihistamínicos IV y reducción del ritmo de infusión.

Estenosis de conducto lacrimal

Al alta presenta conjuntivitis aguda en el ojo derecho. Se inicia tratamiento tópico con colirio de dexametasona + tobramicina.

Tras el alta el paciente presenta buena evolución. El día +23 destaca además un exantema maculopapular generalizado pruriginoso y palmas eritematosas (plantas libres). Erosiones cutáneas en cuello, axilas e ingles. Posiblemente secundario a **toxicidad por busulfán**. Se inicia tratamiento con metilprednisolona tópica, hidroxizina oral y pomada de zinc alternando con mupirocina.

Tras 48 horas de tratamiento, el exantema se resolvió y las erosiones cutáneas presentaron gran mejoría.

Posteriormente presentó un episodio de gastroenteritis aguda con un ingreso prolongado por hipoglucemias secundarias a pérdidas digestivas, falta de aporte e insuficiencia suprarrenal por antecedente de toma de corticoides. Se trató con hidrocortisona VO y obtuvo mejoría al resolverse la gastroenteritis.

Actualmente, el paciente en el día +62 presenta muy buen estado general. Los valores analíticos son: Glucosa 98 mg/dl, GOT 100U/L, GPT 36U/L, GGT 21U/L, PCR 3,9mg/L, hemoglobina 9,1g/dL, leucocitos 4760/ μ L, plaquetas 299.000/ μ L. Mantiene una alimentación adecuada, completando las tomas. Sin otras incidencias.

DISCUSIÓN

La monitorización farmacocinética de busulfán ha demostrado ser de utilidad en la optimización del tratamiento, puesto que es un fármaco que se caracteriza por tener un estrecho margen terapéutico, asociándose a toxicidad de diferentes órganos con altas exposiciones (ej. EVOH, convulsiones), o a mayor incidencia de recaídas y rechazo del injerto con bajas exposiciones. Además, presenta una elevada variabilidad interindividual, mayor por vía oral que por vía intravenosa, y especialmente en pacientes pediátricos, así como debida a la presencia de polimorfismos genéticos.

Por tanto, la determinación de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo y estimación del AUC, debido a su buena correlación con la respuesta, permiten estudiar la exposición de los pacientes al fármaco y realizar un ajuste de dosis individualizado para lograr concentraciones dentro del intervalo terapéutico, y de esta manera optimizar la eficacia y disminuir su toxicidad.

En el caso clínico presentado, con la dosis administrada se obtiene un AUC_{0-24h} superior al objetivo terapéutico diario, recomendándose una reducción de dosis con el fin de obtener un AUC_{total} dentro del intervalo recomendado y evitar una toxicidad mayor del fármaco.

Esto demuestra la importancia de la monitorización farmacocinética de busulfán en la práctica clínica habitual, especialmente en la población pediátrica.



CONCLUSIONES

- La monitorización terapéutica de busulfán permite realizar un ajuste de dosis individualizado, aumentando la eficacia y reduciendo su toxicidad, con una evidencia cada vez mayor sobre su utilidad en práctica clínica.
- La exposición de los pacientes a busulfán se puede estimar de forma sencilla mediante la obtención del AUC por métodos no compartimentales (regresión no lineal o método trapezoidal), así como por métodos compartimentales utilizando modelos bayesianos.
- En fármacos con estrecho margen terapéutico y elevada variabilidad como busulfán es importante y de gran utilidad la monitorización terapéutica para la optimización del tratamiento.



REFERENCIAS

1. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. Busulfano 6mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG. CIMA, AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81189/FT_81189.html
2. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Sep;56(9):2052-2062. doi: 10.1038/s41409-021-01378-8.
3. Myers AL, Kawedia JD, Champlin RE, et al. Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13(9):901-923. 2. Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(5):523-36. 18. Palmer 3.J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing Busulfan-Based Conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(11):1915-1925.
4. Kusama M, Kubota T, Matsukura Y, Matsuno K, Ogawa S, Kanda Y, Iga T. Influence of glutathione S-transferase A1 polymorphism on the pharmacokinetics of busulfan. *Clin Chim Acta.* 2006;368(1-2):93-8.
5. Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EM, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(11): e526- e536 20.
6. Bartelink IH, Bredius RG, Belitser SV, et al. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(2):231-41
7. R Lawson, Staatz CE, Fraser CJ, Hennig S. Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Busulfan in Paediatric Patients. *Clinical Pharmacokinetics* 2021; 60:17-51
8. McCune JS, Bemer MJ, Barrett JS et al. Busulfan in infant to adult hematopoietic cell transplant recipients: a population pharmacokinetic model for initial and Bayesian dose personalization. *Clin Cancer Res* 2014; 20(3): 754–763
9. Borrell C. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos y principales complicaciones. Curso actualización en oncología y hematología para farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria. Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria. 2019-2020. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/15.-Tipos-de-Trasplantes-hematol%C3%B3gicos-y-principales-complicaciones....pdf>

10. Feng X, Wu Y, Zhang J, Li J, Zhu G, Fan D, et al. Busulfan systemic exposure and its relationship with efficacy and safety in hematopoietic stem cell transplantation in children: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020 Apr 20;20(1):176. doi: 10.1186/s12887-020-02028-6.
11. Hughes JH, Long-Boyle J, Keizer RJ. Maximum a posteriori Bayesian methods out-perform non-compartmental analysis for busulfan precision dosing. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2024 Mar 23. doi: 10.1007/s10928-024-09915-w.
12. Hoyos R, Sotomayor FC., Poli HC. Inmunodeficiencia combinada severa: Es tiempo de su detección precoz. *Rev.chil.pediatr.* 2019 Dic; 90(6):581-588. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000600581&lng=es. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i6.1310>.
13. García L, Cantero P, Guirado C, Toledo A, de Pascual y Medina AM, Labrador MV. Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/b2eb9b5e-6c5f-11eb-80f0-cdea93d4661f/SESCS_2019_Cribado_IDCG_NIPO
14. Inmunodeficiencia combinada grave. National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Genetic Rare Diseases Information Center (GARD). Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13312/inmunodeficiencia-combinada-grave>

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid
Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 2697-083X