

BULETINA

Berrogeita hamargarren alea. 2020ko maiatza. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatea

AURKIBIDEA

1 ZEHAZTASUN TERMINOLOGIKOA ETA BOTIKA BATZUEKIKO ERREAKZIO KALTEGARRIEN BERRI EZ EMATEA

2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- SARS-CoV-2 BIDEZKO INFEKZIOA TRATATZEKO KLOOROKINA/HIDROXIKLOOROKINA ETA AZITROMIZINA ERABILTZEA SEGURU OTE DEN

ZEHAZTASUN TERMINOLOGIKOA ETA MEDIKAMENDU BATZUEKIKO ERREAKZIO KALTEGARRIEN BERRI EZ EMATEA

Duela 30 urte baino gehiago, Inman&Weber (*Monitoring for Drug Safety, 2nd ed.*) ikertzaileek dagoeneko deskribatuta zeukaten zer dela-eta ez ziren komunikatzen medikamentuek eragindako erreakzio kaltegarriak (MEK) eta “zazpi bekatu kapitalak” esaten zaienak: Konplazentzia, eskaera legalekiko beldurra, errua, argitaratzeko nahia, bete beharreko eskakizun berri ez izatea, lotsa eta letargia.

Farmakozaintzako sistemak hobeto antolatuta daude harezkerok eta, batez ere, eskurago dituzte profesionalak. Hori dela-eta, baliteke arrazoi batzuk ordutik hona aldatu izana, eta, horren arabera, bekatu kapitalak ere ez egotea eguneratuta. Nolanahi, berri eman gabe lagatzen dira okerrak gehientsuenetan eta litekeena da aipatutako arrazoiez gain beste batzuek ere eragina izatea, nahiz bere garaian erreparatu ez.

Arrazoi posible horiek aztertuta, esan behar da, gaur egun, gure unibertsitateetako osasun-graduak ikasle guztiek beren prestakuntzan farmakologia asko lantzen dutela (gradu batzuetan gehiago eta beste batzuetan gutxiago). Are gehiago, ikasgai batzuetan, lortu behar diren ikaskuntza-eremuetan, eta emaitza horiek lortu izana ebaluatzeari buruz, honako hau esaten da:

(Ikasleak) Sendagaiak erregulatzeko prozedura zein den badaki, zehazki, bere gain hartzen ditu sendagaiok seguru izateko ardura eta kontrako erreakzioak jakinarazteko erantzukizun soziala, eta Espainiako Zaintza Farmakologikoko Sistemarekin lankidetzan aritzen da edo haren informazioa jasotzen du.

Hori horrela bada, eta ez dago zertan zalantzan jarri, gure buruari galdetu behar genioke zergatik ikasleak, urte batzuk

igaro ondoren, erizain, mediku edo farmazeutiko lanetan ari dela, ikasketa hori ahaztu duela dirudien. Ez al zuen ba inoiz ikasi? Edo gaizki ikasi ote zuen (edo agian ondoegi) sendagaien kontrako erreakzioaren kontzeptua? Horri dagokionez, OMEk honela definitzen du **bigarren mailako** ondorioa: “Produktu farmazeutiko baten nahi eztaiko edozein efektu, giza espeziengan normalean erabiltzen diren dosietan gertatzen dena eta sendagaiaren ekintza farmakologikoarekin lotuta dagoena”. **Alboko efektua**: Ekintza terapeutikoaz bestelako ekintza farmakologiko batek eragindako ondorioak, bai eta ekintza farmakologiko beraren ondorioz, baina nahi ez den beste ehun batean aplikatuta, gertatzen diren ondorioak ere. **Medikazio-errorea**: Pazienteari kaltea eragiten dion edo eragin diezaiokkeen medikamentuen bidezko tratamendu-prozesuan zerbait egitearen edo ez egitearen ondoriozko hutsegitea.

Bestalde, ikasleari botikaren baten kontrako erreakzioak azaltzen zaizkionean, terminologia bera erabiltzen da, Rawlinsen sailkapena erabiliz: A motakoa (*augmented*), mekanismoa farmakologikoa duena, aurreikusteko modukoa, dosimendekoa, ohikoa eta merkaturatu aurreko saiakuntza klinikoetan detektatua. B motakoa (*bizarre*), mekanismo ez-farmakologikoa, aurreikusi ezina, dosimendekoa ez dena, arraroa eta merkaturatu aurreko saiakuntzetan detektatu eztakoa.

Izan liteke, eta hipotesia da, ikaslea galdurik egotea farmakologiako klaseetan ikasitako terminologia ugaritan, eta profesional gisa diharduenean, mekanismo ez-farmakologikoko erreakzioak bakarrik identifikatzea MEK direlakoan, eta horiek oso gutxitan ikusten dituzenez oso gutxitan komunikatzea. Beste MEKak bigarren efektuak edo albo-efektuak

dira berarentzat, eta “zertarako jakinarazi” pentsatuko du, ezagunak badira. Izan ere, gaztelaniaz idatzitako aldizkari biomedikoetan, sendagai bat deskribatzen denean, arraroa da okerreko efektua terminoa aurkitzea, eta askoz arruntagoa bigarren efektua terminoa.

Badirudi terminologikoki zehatza izan nahi dutela nagusiki, eta ez dutela kontuan hartzen Europako Parlamentuak, farmakozaintzari buruzko 2010/84 Zuzentarauan eta Arautegian, kontrako erreakzio gisa definitzen duena: sendagai bati ematen zaion edozein erantzun kaltegarri eta propio egin ezakoa. Horrela jokaturik, pazientearen ikuspuntua lehenesten da, pairatzen duenarena, eta ez profesionalarena, behatzen duenarena. Are, Espainiako legeriara ekarrita, hauxe dio

577/2013 Errege Dekretuak, 6.1 artikuluan: “Osasun-arloko profesionalak nahitaez jakinarazi behar dute sendagai baimenduek erreakzio kaltegarriren bat eragin dutela susmorik izanez gero”, eta ez ditu bereizten efektu hanpatuak, arraroak, bigarren mailakoak edo albokoak. Gainera, 2.7 artikulua honakoa dio: “Pazienteari kaltea eragiten dioten medikazio-akatsak kontrako erreakziotzat hartzen dira”.

Beraz, pazienteek medikamentuak seguru erabiltzearen mesedetan, eta unibertsitateaz kanpoko testuinguruan, sailkapen eta zehaztapen terminologikoak ahazteko garaia da: botikaren batek pazienteari min egiten badio edo pazienteak nahi ez badu, okerrekoa da, eta komunikatu egin beharko litzateke.

SENDAGAI EI BURUZKO OHARRAK

SARS-CoV-2 BIDEZKO INFEKZIOA TRATATZEKO KLOROKINA/HIDROXIKLOROKINA ETA AZITROMIZINA ERABILTZEA SEGURU OTE DEN

SARS-CoV-2 birusak, COVID-19ren eragileak, ekarritako pandemiaren ondorioz, pronostikoa hobetu dezaketen aukera terapeutikoak azkar ikertzeari ekin zaio, baina indikazio horretarako seguru eta eraginkor ote diren oraindik ez da egiaztatu. Besteak beste, honako aukera terapeutiko hauek aztertu dira: klorokina/hidroxioklorokina. Bereziki, hidroxioklorokina etorkizun handiko terapia dela dirudi, bere propietate antiinflamatorioak eta antibiralak direla eta. Farmako hau, bere efektu immunogutxitzaile eta antipaludikoengatik ezaguna dena bere kasa edo azitromizinarekin konbinatutako tratamendu algoritmo askotan sartu da.

Zein dira klorokinaren, hidroxioklorokinaren eta azitromizinarekiko ondorio kaltegarriak?

Ohiko kontrako efektuekin batera (pruritoa, goragalea eta zefalea), klorokinak eta hidroxioklorokinak hilgarri izan daitezkeen arritmiek eragin dakizkieke pazienteei, eta efektu hori areagotu egin daiteke azitromizinarekiko erabilera konkomitantearekin. Ohikoak ez izan arren, beste efektu larri batzuk ere gerta daitezke: hipogluzemia, efektu neuropsikiatrikoak, hipersentikortasun idiosinkratikoko erreakzioak eta interakzio farmakologikoak, eta horietako bakoitzean aldakortasun genetikoak asko esan nahi du (1).

QT tartea luzatzea

Klorokinak, hidroxioklorokinak eta azitromizinak bakarka gutxitan eragin dezakete hilgarria izan daitekeen takikardia bentrikular polimorfikoa, eta, gertatzen bada QT tartea luzatzen da sarritan. Hala ere, ez dago argi konbinazio horrek zenbaterako eragina duen arrisku horretan, bereziki paziente kritikoengan (2).

Klorokinak I_{Kr} kanalak blokeatzen ditu, birpolarizazio bentrikularren ardura duen korrante ioniko nagusiak, QT tartea luzatzen du, eta, horren ondorioz, takikardia bentrikular polimorfikoa sor dezake, *torsades de pointes* motakoa. 81 pazienteren IIB faseko saiakuntza kliniko batek, klorokinaren dosi handien (600 mg/12h 10 egunez) segurtasuna eta eraginkortasuna ebaluatzen zuten dosi txikien al-

COVID-19aren tratamenduan erabilitako farmakoei lotutako kontrako erreakzioen susmoak zer-gatik jakinarazi?

COVID-19ri buruzko informazioa mugatua da, baita pazienteek hartzen ari diren medikamentuekiko interakzioena ere. COVID-19ren testuinguruan erabilitako edozein sendagairen kontrako efektuen susmoak jakinaraztean, osasun-profesionalek eta pazienteek ebidentzia baliotsua eman dezakete, pandemiak eboluzionatu ahala sendagaien erabilera seguruari eta eraginkorrari buruzko erabakiak hartzeko.

Zer gertatzen da nire jakinarazpenarekin?

AEMPS eta Farmakozaintzaren erkidegoetako zentroak hurbiletik monitorizatzen ari dira COVID-19 daukaten pazienteekin erabilitako medikamentuekin zerikusia daukaten segurtasun-seinale berriak edo sortzen ari direnak. Beharrezkotzat jotzen denean, AEMPSek neurri arautzaile egokiak har ditzake eta medikamentuari lotutako arriskuak jakinarazi (<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20200522.pdf?x71164>)

dean (450 mg/12h 1 egunez eta 450mg/24h 4 egunez), erakutsi zuen zenbat eta dosi altuagoa orduan eta heriotzatasu altuagoa zela SARS-CoV-2 bidezko arnas infekzio larria zuten pazienteen kasuan. 440 paziente errekrutatzen diseinatu zen eta 81 pazienterekin gelditu zen. Tratamenduari 13. egunean, hilgarritasuna % 39koa izan zen (41 pazientetik 16) dosi handien taldean, eta % 15koa (40tik 6) dosi txikien taldean. Dosi handien taldeak QTc >500 mko tarte-kasu gehiago izan zituen (37tik 7), dosi baxuen taldearekin alderatuta (36tik 4). Azterlan horrek ondorioztatu zuen ez dela gomendatu behar klorokina dosi handiak erabiltzea SARS-CoV-2 tratatzeko. (3).

Hidroxioklorokinak birpolarizazio bentrikularra luzatzeko duen gaitasuna ez dago hain dokumentatuta, baina QT tartea luzatzea eta sinkopea ere deskribatu dira tratamendua kronikoa izan denean (1). Efektu hau dosi-mendekoa da.

Azitromizina ere pixka bat luzatzen du QT tartearen, ziur asko hainbat mekanismoren bidez. Ezaguna da *torsades de pointes* (4) arriskua eta bat-bateko heriotza (5) izateko arriskua areagotzen duela, baina arrisku absolutua txikia da. Adin handia eta emakume izatea arrisku-faktoretzat jo dituzte. Ez dakigu zer arrisku duen klorokinarekin edo hidroxiklorokinarekin batera erabiltzeak, konbinazio hori seguru ote den ebaluatzen duten datuak mugatuak baitira, bereziki paziente kritikoen kasuan.

Pazienteen kohorte batean, Bessiere et al-ek aurkitu zuten 40 pazientetik 37k (% 93) QTc tartearen luzatzearen zutela hidroxiklorokinarekin, dela soilik emanda edo azitromizinarekin konbinatuta. Hidroxiklorokina eta azitromizinarekin tratatutako pazienteen artean, 18tik 6k (% 33) QTc 500 ms-koa izan zuten, hidroxiklorokina bakarrik ($p = .03$) jaso zutenen 22tik 1en aldean (% 5) (6).

Era berean, Mercurio et al etxeak argitaratutako kohorte batean Bostongo ospitale batean zeuden COVID-19 zuten 90 paziente sartu zituzten, eta ikusi zuten hidroxiklorokina bakarrik jaso zutenetatik 37tik 7k (% 19) eta azitromizinarekin batera jaso zuten 53tik 11k (% 21) QTc ≥ 500 ms zutela. Paziente batek *torsades de pointes* izan zuen (7).

Bestalde, COVID-19 infekzioa duten pazienteek QT luzearen sindromea izateko arrisku-faktoreak dituzte. Hipopotasemia ohikoa da 3,0-3,4 mMol/L tartean. Sukarrak areagotu egiten du sendagaiak (klorokinak, adibidez) sortutako I_{Kr} blokeoa, eta iradoki da interleukina-6aren gehikuntza, COVID-19 bidezko infekzioan agri dena, hanturari lotutako QT tartearen luzatzeko mekanismoa izan daitekeela (2).

Pandemiaren testuinguruan arrisku hori hobeto ebaluatu arte, komeni da QT tartearen monitorizazioa COVID-19 duten eta klorokinarekin edo hidroxiklorokinarekin tratatzen direnei, direla bakarrik edo azitromizinarekin konbinatuta. Hona mekanismo batzuk arrisku hori minimizatzeke (2):

- Eekrokardiograma bat egin tratamendua hasi aurretik, baldin baliteke. QTc >500 ms bada, edo *torsades de pointes* edo QT luze ezagunaren sortzetiko sindromea bada, ez hasi terapia;
- QT tartearen luzatzea dakarten eta funtsezkoak ez diren farmako konkomitanteak saihestu;
- Gehitu potasioa > 4 mmol/l-ra;
- QTc basala luzea bada (> 480ms), egin eekrokardiograma bat 2-4 orduko, hasierako dosiaren ondoren, eta, aukeran bada, bihotzaren erritmoa monitorizatu Terapia eten litekeen pentasatu, QTc >520 ms bada;
- Tratamenduak irauten duen bitartean, jarraitu eekrokardiograma monitorizatzen (adibidez, bi egunetik behin)

Laburbilduz, COVID-19 duten pazienteen kasuan, QTc 500 ms bada, ez da gomendatu behar hidroxiklorokina/klorokina bidezko tratamendua, ez bakarrik edo azitromizinarekin konbinatuta, non eta ez dauden efektu antiinflamatorioekin edo antibiralekin lotutako onura argiak, nahiz eta oraindik klinikoki frogatu gabe egon.

Egia da, zainketa intentsiboetako unitateetan, QTc erraz monitorizatu daitekeela hidroxiklorokina, bakarrik edo azitromizinarekin lotuta, jasotzen duten pazienteetan, baina adierazi behar da farmako horien erabilera orokortuarekin lotutako

arrisku potentziala dagoela COVID-19 birusaren susmoa edo infekzioa duten paziente ambulatorioetan.

Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari lotuta, 12 arritmia-kasu jakinarazi dira (6 kasutan QT luzearen sindromea deskribatu da). 7 kasutan, paziente hil egin da (4 kasutan, bat-bateko heriotza). 7 kasu hilgarrietatik 3k bihotz-aurrekari nabarmenak zituzten, denak adin handiko pazienteak ziren, aurrekari patologiko ezagunak ez zuten heldu gazte bat izan ezik. Paziente guztiek COVID-19 infekzioa zuten, eta ospitaleratu egin behar izan zituzten, eta hiru zainketa intentsiboetako unitateetan sartu behar izan zituzten. 7 kasu hilgarri horietan, denek hidroxiklorokina jasotzen zuten beste farmako batzuekin batera; azitromizina (6 kasu), lopinavir/ritonavir (4 kasu), tacrolimus + levofloxazina (kasu bat) eta quetiapina + risperidona (kasu bat).

Ondorio neuropsikiatrikoak

Gertakizun neuropsikiatriko ugariarekin lotu dira klorokina eta hidroxiklorokina, besteak beste: asaldura, insomnioa, nahasmena, mania, haluzinazioak, paranoia, depresioa, katononia, psikosia eta ideia suizida. Erreakzio horiek adin guztietan gerta daitezke, tratamendu kronikoan edo akutuan, eta gaixotasun mentala duten edo ez duten pazienteetan. Farmakoak hartzeari lagatzean joan ohi dira, baina baliteke ez joatea azkar (1). Arrisku-faktoreen artean honako hauek daude: pazienteak edo senideren batek nahasmendu psikiatrikoen aurrekariak izatea, alkohola kontsumitzea, emakumezko izatea, hidroxiklorokinaren erdibizitza luza dezaketen CYP3A4 inhibitzaileen erabilera konkomitantea, edo glukokortikoideak dosi txikian hartzea (1. taula) (8).

1 taula. Hidroxiklorokinarekin erreakzio neuropsikiatrikoak eragiteko bidea ematen duten arrisku-faktoreak

Nahasmendu psikiatrikoen aurrekariak izatea
Familian nahasmendu psikiatrikoen historia izatea
Emakumezkoa izatea
Pisu gutxikoa izatea
Alkohola
Dosia > 6,5 mg/Kg/egun
CYP3A4 inhibitzaileekin erabilera konkomitantea egitea
Erabilera konkomitantea egitea glukokortikoideen dosi txikiarekin

Maskolo A et al⁴ -etik hartua.

Hidroxiklorokinak hesi hematoentzefalikoa zeharka dezake, kontzentrazio plasmatikoa baino 10-20 aldiz kontzentrazio handiagoak osatuz. Hainbat mekanismo proposatu dira efektu neuropsikiatriko horiek hasi izana azaltzeko; besteak beste, klorokinak kolinesterasa inhibitzaileekin lotutako desoreka kolinerjiko, hidroxiklorokinaren metabolito toxikoak metatzea lisosoman eta P glikoproteinaren erregulazio baxua izatea hesi hematoentzefalikoan (8).

Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari lotuta, asaldura psikiatrikoen 6 kasu larri jakinarazi dira: suizidio burutua (3), gaixoa bere buruaz beste egiten saiatzera eraman duen psikosi akutua (1), portaera psikotiko eta agresibitate kasu bat (1) eta agresibitate eta jokabide-asaldura kasu bat (1).

6 kasuetatik 3k ez zuten aurrekari psikiatrikorik, eta beste 3etan ez da ezagutzen. Denak gizonezkoak ziren. 5 kasu 70 urtetik gorakoak ziren, kasu batek 43 urte zituen eta beste batek 26 urte. 4 pazienteek 400 mg/12 orduko karga-dosia jaso zuten lehen egunean, eta ondoren 200 mg/12 orduko. Beste 2 pazienteek 400 mg/24 h jaso zituzten, karga-dosirik gabe. Kasu batean, ospitaleratze-aurreko tratamenduetatik pregabalina eta tapentadola hartzen zituen, eta farmako horiei pentsamendu eta portaera suizidak deskribatu zaizkie.

Orain arte, ez da jakinarazi hidroxiklorokinari lotutako suizidio burutuaren edo suizidio saiakeraren kasurik Europar Batasuneko beste herrialde batzuetan.

Hipogluzemia

Klorokina eta hidroxiklorokina hipogluzemia larriarekin lotu dira, diabetesa duten nahiz ez duten pazienteengan. Intsulinararen hemostasiari eragin diezaioke hainbat mekanismoren bidez: insulinararen argitzea gutxitzen dute, insulinarrekiko sentikortasun handiagoa eta insulina pankreatikoa gehiago askatzea (1). Tratamenduaren edozein unetan ager daiteke hipogluzemia lehenengo dosia lehenengoz hartu ondoren (9) edo 16 urte geroago (10) ere jakinarazi dira kasuak. Hipogluzemia larria izanez gero, klorokina eta hidroxiklorokina bidezko tratamendua eten egin behar da.

Espainiako Zaintza farmakologikoko Sistemari ez da hipogluzemia kasurik jakinarazi.

Mekanismo immunologikoaren kontrako erreakzioak

Klorokina eta hidroxiklorokina oso gutxitan izan dira tartean larruzaleko kontrako erreakzio larrietan, hala nola Stevens-Johnson sindromean, nekrolisi epidermiko toxikoan (11) eta DRESSean (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (12). Erreakzio horiek kontuan hartu behar dira, baldin tratamendua hasi eta hurrengo asteetan sukarra, exantema edo mukositatea ageri duten pazienteengan, bereziki, horrez gain, alterazio hematologiko berriak (linfopenia, eosinofilia edo linfositosi atipikoa) edo lesio hepatiko edo giltzurrun-lesio esplikatu ezina badute (1).

Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari lotuta, 2 DRESS kasu jakinarazi dira Bi kasuetan, hidroxiklorokinaz gain, beste farmako susmagarri batzuk ere baziren, eta, beraz, zaila da kausalitate-erlazio bat ezartzea hidroxiklorokinarekin eta ez besterekin.

Efektu hematologikoak

Oro har, farmako antipaludikoak anemia hemolitikoarekin lotzen dira, bereziki glukosa-6-fosfato-deshidrogenasaren (G6PD) defizita duten pazienteetan. Oso ezaguna da primariaren kasuan, baina ez da hain probablea klorokina eta hidroxiklorokinaren kasuan. G6PD urritasuna zuten 275 paziente erreumatikoren atzera begirako azterlan batek ez zuen korrelaziorik aurkitu hidroxiklorokinaren eta hemolisiaren erabileraren artean, 700 hilabete baino gehiagoko tratamenduan (13). Duela gutxi, G6PD urritasuna eta COVID-19 bidezko infekzio larria (hidroxiklorokina bidez tratatua) dituen paziente baten lehen krisi hemolitiko larria argitaratu da. Egileen ustez, COVID-19ren infekzioak krisi hemolitikoaren eragin zuen eta hidroxiklorokinak, berriz, okerrera eraman zuen (14).

Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, hidroxiklorokinari dagokionez, anemia hemolitikoaren bi kasu jakinarazi dira; ez dakigu glukosa-6-fosfato-deshidrogenasaren urritasuna zuten.

Ondorio hepatikoak

SARS duten pazienteen % 60ak agertu du gibeledako urritasuna. COVID-19 duten pazienteen ezaugarri klinikoak ebaluatzen dituzten azterlanetan ikusi zuten pazienteen % 2-11k komorbiditate hepatikoak zituztela, eta % 14-53k transaminasen gorakada izan zuten gaixotasunak aurrera egin zuen bitartean. Kalte hepatikoa prebalenteagoa da COVID-19 larriko kasuetan arinetan baino. Bestalde, koronabirusak eragindako infekzioa duten pazienteen kasuan, kalte hepatikoa gibeledako zelulen birus-infekzioak eraginda etor liteke zuzenean. Gutxi gorabehera, COVID-19 duten pazienteen % 2-10ek beherakoa dute, eta SARS-CoV-2 RNA detektatu da gorozkien eta odolaren laginetan. Horrek guztiak esan nahi du gibeledako birus esposizioa izan dezakeela (15).

Hidroxiklorokinari lotutako hepatotoxikotasuna ez da oso ohikoa. Gibeledako entzimen gorakada pazienteen < % 1ean deskribatu da, baina ehuneko % 50era irits daiteke gibeledako gaixotasun kronikoa duten pazienteetan. (16). COVID-19 duen 29 urteko paziente baten kasu bat deskribatu da; 400mg hidroxiklorokina dosi biren ondoren, transaminasen mailak 10 aldiz handitu zitzaizkiona. Hidroxiklorokina eten eta 5 egunera, mailak normalizatu egin zitzaizkion (17).

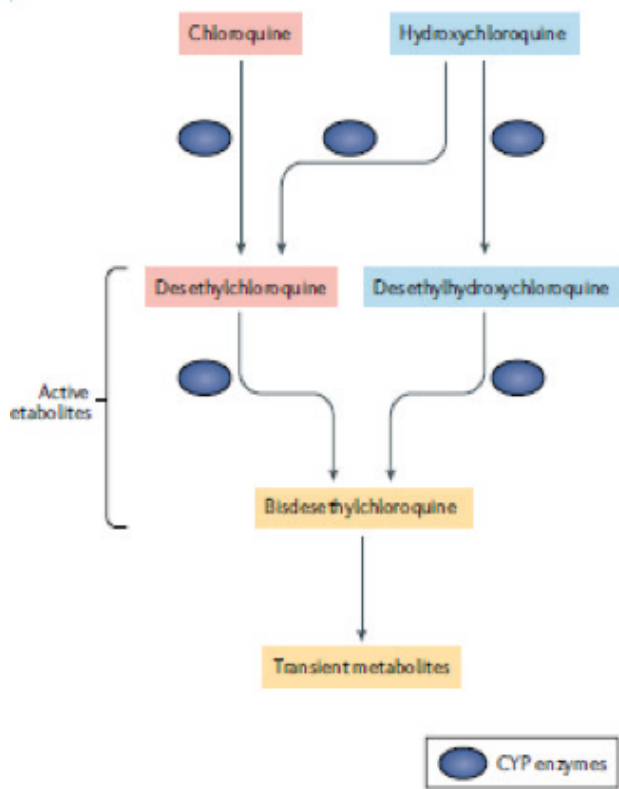
Espainiako zaintza farmakologikoko sistemari jakinarazitako kasuak: 2020ko martxoaren 1etik 2020ko maiatzaren 10era, gibeledako nahasmenduen 85 kasu jakinarazi dira hidroxiklorokinari lotuta: hepatitis (78), hiperbilirrubinemia (6), lesio hepatozelularra (2), lesio hepatiko mistoa (2), hipertransaminasemia (2) eta hepatitis kolestasikoa (1). 83 kasu larriak dira. Erreakzioak hidroxiklorokina bidezko tratamendua hasi eta 2 eta 30 egun bitartean agertu ziren. Pazienteek 9 eta 89 urte bitarte zituzten, eta horietatik 69 (% 81,2) gizonak ziren. 14 kasutan erreakziotik errekuperatu ziren pazienteak, 43 errekuperatzen ari ziren, eta gainerakoak ez ziren errekuperatu edo zer amaiera izan duten ez dugu jakin. 2 kasutan soilik agertzen da hidroxiklorokina botika susmagarri bakar gisa; gainerako kasuetan hepatotoxikoa izan daitekeen beste farmako batzuekin konbinatuta hartu zen.

Bestalde, kontuan izan behar da 85 kasuetatik 81 zaintza farmakologikoko zentro bakar batetik datozela, zentroko ospitaleetako batek zaintza aktiboko sistema bat ezarrita duena (emaitza analitikoak berrikustean datzan sistema) balizko kontrako erreakzioak detektatzeko.

Farmakoen arteko elkar-eragina

Klorokinak eta hidroxiklorokinak beste farmako batzuetan (eta alderantziz) duten eragina gogoeta kliniko garrantzitsua da; izan ere, bi farmakoak P450 zitokromoaren entzima-substratuak dira (farmako askoren metabolismoaren ardura duten entzimak) eta, beraz, beste farmako batzuekin interferitu dezakete.

CYP entzimek klorokina eta hidroxiklorokina farmakologikoki aktiboak diren metabolitoetara dealkilazioa katalizatzen dute (1. irudia). CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6 and CYP1A1 entzimek klorokina metabolizatu dezakete, eta isoforma



1. irudia CYP P450eko entzimak klorokina eta hidroxiklorokinaren dealkilazioan tartean dira (Schrezenmeier et al.)

bakoitzaren ekarpena aldatu egin daiteke norbanakoaren arabera. Hain justu, hidroxiklorokinaren odol-kontzentrazioak alda daitezkeela deskribatuta dago (18).

Beste farmako batzuei dagokienez, hidroxiklorokinak metoprololaren mailetan eragiten du, entzima berdina (CYP, CYP2D6) eskuratzeko lehiatzen direnez. Ondorioz, metoprololaren kontzentrazio plasmatico maximoa % 72 handitzen

da hidroxiklorokinak CYP2D6 inhibitzen duelako (19). Bitxia bada ere, CYP2D6k metabolizatzen dituen beste farmako batzuen mailak, dextronatorfanoa kasu, ez dira handitzen hidroxiklorokina bidezko tratamenduan. Pazienteari tamoxifenoarekin batera hidroxiklorokina ematea begian toxikotasuna agertzeko arrisku handiagoarekin lotu da, erretinako zelula epitelialetan entzima lisosomofalalen inhibizio sinergikoaren ondorioz. Horregatik, hidroxiklorokina edo klorokinaren eta tamoxifenoaren arteko konbinazioa 6 hilabetera mugatu beharko litzateke (18).

Eritromizina eta klaritromizina ez bezala, azitromizina P450 zitokromoaren entzimen eta farmakoak garraiatzeko proteinen (P glikoproteina adibidez) inhibizio ahula eragiten du eta, beraz, ez da oso probablea interakzio farmakologiko klinikoki garrantzitsurik eragitea, maila farmakozinetikoan. Hala ere, kontuan hartu behar da QT tartearen luzapenean klorokina eta hidroxiklorokina duen azitromizina duen eragin gehigarria.

Beste ondorio kaltegarri batzuk

Hidroxiklorokina bidezko epe luzeko tratamenduan, kontrako erreakzioak honako hauek dira: erretinopatia, neuropatia, miopatia bakuolarra, kardiomiopatia murriztailea eta bihotz-hodietako alterazioak. Arrisku horiek hutsalak dira SARS-CoV-2rako tratamenduaren testuinguruan, baina garrantzitsuak izan daitezke profilaxi hedaturako erabiltzen badira.

Ondorioa

Gaur egun, hidroxiklorokina edo klorokina eta azitromizina erabiltzen dira SARS-CoV-2 bidezko infekzioa tratatzeko edo prebenitzeko, baina *in vitro* datuetan eta gizakiengan egindako azterketa ahuletan oinarrituta. Osasun-profesionalek kontuan hartu behar dituzte farmako horiei lotutako ondorio kaltegarri posibleak, bakanak izan arren larriak izan baitaitezke.

- Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Apr 8. pii: cmaj.200528. doi: 10.1503/cmaj.200528
- Funck-Brentano C, Salem JE, Nguyen LS, Drici MD, Roden DM. Response to the editorial "COVID-19 in patients with cardiovascular diseases": Covid-19 treatment with hydroxychloroquine or chloroquine and azithromycin: A potential risk of Torsades de Pointes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Apr 15. pii: S1875-2136(20)30092-9.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e208857.
- Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1579-1582
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881-1890
- Bessière F, Rocca H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol*. 2020 May 1. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1787
- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
- Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C, Berrino L. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology*. 2018;26(5):1141-1149.
- Johnson A, Eck LM. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia [poster P3-471]. *Endocr Rev*. 2011;32.
- Narwani V, Levine AC, Cheesman KC. Hydroxy-chloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia after 16 years of hydroxychloroquine use [poster]. *Endocr Rev*. 2018;39.
- Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jul;26(5):457-8.

- (12) Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, Wright D, Patel DB, Goldberg LH. Pustular DRESS Syndrome Secondary to Hydroxychloroquine With EBV Reactivation. *J Drugs Dermatol*. 2019 Feb 1;18(2):207-209.
- (13) Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis care & research*. 2018 Mar;70(3):481-5.
- (14) Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/ejh.13432.
- (15) Chao Zhang, Lei Shi, Fu-Sheng Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *www.thelancet.com/gastrohep* Vol 5 May 2020. Published Online March 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- (16) Giner-Galvan V, et al. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2007 (26):971-2.
- (17) Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr 17. doi: 10.4269/ajtmh.20-0276
- (18) Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):155-166.
- (19) Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;49(6):549-54.

MEK ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Bideo hauetan azaltzen da Osabide Globalen sendagaien erreakzio kaltegarriak erregistratzeko eta jakinarazteko prozedura (euskaraz eta gaztelaniaz):

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmacozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egiteko, eskatu txartelak, eta, horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo posta elektronikoz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefono-zenbakia: 94 400 7070 • Faxe: 94 400 7103
Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia