



Aurkibidea

Farmakoak eta ototoxikotasuna

Sendagaiei buruzko oharrak

- Afliberzept injekzio intrabitreoari lotutako sindrome nefrotikoa
- Kodeinarekin gutxitan gertatzen den ondorio kaltegarria

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

Farmakoak eta ototoxikotasuna

FARMAKO batzuek dituzten ondorio kaltegarri artean dago ototoxikotasuna sortzeko gaitasuna, honako hauek eraginez: entzumen-galera iraunkorra edo aldi baterakoa, akufenoak eta/edo oreka-alterazioak.

Efektu ototoxikoak hainbat faktoreren mende daude, hala nola tratamenduaren iraupena, farmakoaren dosia, hartzeko bidea, aurretiko joera genetikoak, eta efektu horien garapena bultzatzen beste alterazio funtzional batzuk egotea.

Therapie aldizkarian berriki argitaratu da ospitale-erabilerako farmakoei lotutako entzumen-galerari buruzko berrikusketa bat (1); horretarako, bilaketa bat egin da PubMed®-n, 2013ko irailetik 2023ko ekainera bitartean. Talde farmakologikoaren arabera sailkapenari dagokionez, barnean hartutako artikuluek honako hauek aipatzen zituzten: immunozabatzailak, antibiotikoak, agente antineoplasikoak, antipaludikoak, diuretikoak, antiinflamatorio ez-esteroideoak eta analgesikoak.

Argitalpen horretatik abiatuta, talde farmakologiko horiei dagokionez ototoxikotasuna (entzumen-galera barne) ebaluatzen duten zenbait lan berrikusi dira.

Immunozabatzailak

2022an argitaratu zen Franz-en eta laguntzaileen berrikusketa batean (2), PubMed®-en, Web of Science®-n eta Scopus®-en bilaketa bat egin ondoren, egileek honi buruzko zenbait azterlan zehaztu zituzten (1980ko urtariletik 2020ko azarora): gaixotasun autoimmunen zein transplante-eremuan erabiltzen diren immunozabatzailak eragindako ototoxikotasun otobestibularra. Kasu gehienetan (% 71raino), immunozabatzailak eragindako ototoxikotasuna kaltzineurinaren inhibitzaileekin eginiko tratamendurekin lotzen

zen. Ziklosporinari dagokionez, nahiz eta ez dakigun argi zein den entzumen-galera edo nahasmendu bestibularrak eragin ditzakeen mekanismoa, zenbait teoria proposatu dira horretarako: fenomeno tronboenboliko mikroskopikoak, hipomagnesemia, difusio molekularren narriadura odol-fluxua barnebelarritik bereizten duen barrera hemato-laberintikoaren bidez, eta P glukoproteinaren mailako alterazioak -mintz-proteina, zenbait farmako kanporatzeko ponpa gisa jarduten duena- (3). Ziklosporinari lotutako ototoxikotasuna farmakoaren farmakozinetikaren eta kontzentrazio seriko oso aldagarrien arabera izan daiteke, eta, beraz, ototoxikotasuna lotuta egongo litzateke bai tratamenduren dosifikazioarekin bai iraupenarekin. Takrolimus, berriz, ziklosporina baino apur bat neurotoxikoa da (4), eta, hainbat azterlanen arabera, maizago lotzen da entzumen-nahasmenduekin ziklosporina baino. Gibel-transplantearen 695 hartzaileen multzo batean, entzumen-nahasmenduak ikertu ziren. Azterlan horretan, 141 pazienteetan entzumen-galera eta/edo akufenoak detektatu ziren, eta lotura positibo nabarmena antzeman zen takrolimus bidezko tratamendurekin aldagai bakarreko eta anitzeko analisietan (5). Ziklosporinarekin bezala, oraingoz ez dakigu zehatz takrolimusak zer mekanismoren bidez eragiten duen ototoxikotasuna. Horregatik, ototoxikotasuna kaltzineurinaren inhibitzaileekin lotzen duten kasuen azterketak eta deskribapenak badaude ere, askotan erlazio hori eztabaidagarritzat jotzen da, ez dagoelako azalpen fisiopatologiko zehatzik.

Antibióticos

Antibiotikoen barruan, ototoxikotasuna eragin dezaketen zenbait farmako daude: aminoglukosidoak (gentamizina, amikazina eta tobramizina, adibidez), makrolidoak (eritromizina, azitromizina eta klaritromizina, adi-

bidez) edo glukopeptidoak (bankomizina, adibidez) (6).

Aminoglukosidoak dagokionez, deskribatuta dago entzumen-galera eta sistema bestibularreko alterazioak eragin ditzaketela. Izan ere, aurkitutako lehen aminoglukosidoak -estreptomizina- erabili eta gutxira errekonozitu zen farmako multzo horri buruzko ototoxikotasunaren deskribapena (7; 8).

Eritromizinarekin, bertigoaren, akufenoen eta entzumen-galeraren kasuak deskribatu dira. Entzumen-galera bilateral izan ohi da, eta tratamendua hasi eta handik egun gutxira agertu ohi da. Kasu gehienetan, farmakoa kendu eta 1-3 astera sendatzen da. Azitromizinentzat eta klaritromizinentzat ere -infekzio dermatologiko eta arnasbideetako infekzio jakin batzuen tratamenduan eritromizinarekin alternatiba gisa erabil daitezkeen makrolidoak-, ototoxikotasun kasuak dokumentatu dira. Duela gutxi argitaratutako argitalpen batean (9), berrikuspen sistematikoak eta metaanalisia egin ondoren, emaitzek iradokitzen dute antibiotiko makrolidoek entzumena galtzeko arriskua areagotzen dutela.

Bankomizinatik ototoxikotasuna ez da oso ohikoa, baina askotan itzulezina izaten da. Nahiz eta ezagutzen ez den zein den ototoxikotasun hori eragiten duen mekanismoa, zenbait arrisku-faktore proposatu dira: adina >53 urte; bankomizina-kontzentrazio serikoa >30-80 mg/L; farmakoaren kontzentrazio seriko handiekiko esposizioa 2 aste baino gehiagoz, eta beste farmako ototoxiko batzuekin batera administratzea (10).

Platinoan oinarritutako kimioterapikoak

Zisplatinoa eta beste platino-gatz batzuk, hala nola karboplatinoa eta oxaliplatinoa, agente kimioterapikoak dira, eta asko erabiltzen dira zenbait neoplasia motatan, hala

nola buruko eta lepoko minbizian, biriketakoan, obulutegikoan edo maskurikoan, besteak beste.

Patatt-ek eta laguntzaileek (11) berrikuspen sistematiko bat egin zuten, eta, bertan, ikusi zuten zisplatinoagatiko ototoxikotasuna zela agerikoena (eta, gainera, kasu askotan, itzulezina). Platinoan oinarritutako agente kimioterapikoak administratzearen eta ondoren entzumen-alterazioak agertzearen artean lotura aurkitu zuten arren, heterogeneotasun handia egon zen ototoxikotasun-maiztasunari eta erabilitako farmakoen dosi metatuari dagokienez. Nabarmenezkoa da gaiari buruzko artikulua gutxi aurkitu zituztela (hasieran, 7 artikulua identifikatu zituzten, eta, horietatik, 3 sartu zituzten berrikuspenean).

Antipaludikoak

Farmako antipaludikoei dagokienez, entzumen-nahasmenduei eta klorokinaren eta hidroxiklorokinaren erabilerari buruz dau den argitalpenen berrikuspen sistematikoa egin zuten Josék eta laguntzaileek (12). Hautatutako 1.372 lanetatik, azkenean 17 azterlan sartu ziren sintesi kualitatiboan eta 5 metaanalisian. Azterlanaren emaitzek ez zuten loturarik aurkitu klorokina/hidroxiklorokinaren eta entzumen-nahasmenduen artean. Egileek pentsatu zuten horrek zerikusia izan zezakeela beste honekin: azterlan gehienetan, entzumena ebaluatzeko erabilitako prozeduretan, beti ez ziren sartzen farmako horiek gehien eragiten dieten frekuentziak.

Bibliografia:

1. Reynard P, Thai-Van H. Drug-induced hearing loss: Listening to the latest advances. *Therapie*. 2024;79(2):283-295. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.011>
2. Franz L, Frosolini A, Parrino D, et al. Ototoxicity of Immunosuppressant Drugs: A Systematic Review. *J Int Adv Otol*. 2022;18(2):167-176. <https://doi.org/10.5152/jao.2022.21416>
3. Saito T, Zhang ZJ, Tokuriki M, et al. Cyclosporin A inhibits the extrusion pump function of p-glycoprotein in the inner ear of mice treated with vinblastine and doxorubicin. *Brain Res*. 2001;901(1-2):265-270. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02321-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02321-6)
4. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK?. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):56-66. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.006>
5. Rifai K, Bahr MJ, Cantz T, et al. Severe hearing loss after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(4):1918-1919. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.102>
6. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjee D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol*. 2021;12:652674. Published 2021 Mar 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652674>
7. Schatz A, Bugle E, Waksman SA. Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *†*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1944;55(1):66-69. <https://doi.org/10.3181/00379727-55-14461>

Ototoxikotasunarekin lotutako beste farmako batzuk: lakioko diuretikoak eta antiinflamatorio ez-esteroideoak

Lakioko farmako diuretikoen taldean dokumentatu da furosemidak aldi baterako entzumen-galera eragin dezakeela, baina oso gutxitan eragiten duela gorriera iraunkorra, salbu eta giltzurrun-gutxiegitasun akutu edo kroniko larria duten pazienteei administratzen zaienean, edo beste farmako ototoxiko batzuekin batera administratzen denean (13).

Antiinflamatorio ez-esteroideoek eta azido azetilsalizilikoak entzumen-galera eta tinnitusa eragin ditzakete, normalean sendagarria eta dosiaren arabera, bereziki tratamendu luzeetan (15).

Gainera, COVID-19aren pandemian hainbat farmako erabili ostean, besteak beste jada aipatutako hidroxiklorokina, ototoxikoak izan daitezkeen farmako hauek ere identifikatu dira: antibiralak (ritonavir, remdesivir), interferonak eta parasitoen kontrakoak, hala nola ibermekina (14).

Conclusiones:

- Osasun-langileek gogoratu behar dute entzumen-alterazio asko tratamendu farmakologikoren ondorio izan daitezkeela. Oro har, farmakoa kendu ondoren, alterazio horiek sendatu egin daitezke; hala ere, kasu batzuetan, ototoxikotasuna itzulezina da, eta, beraz, arreta berezia jarri behar zaio pazienteen historia farmakologikoari.

- Erabilera arrunteko farmako asko ototoxikoak dira. Entzumen-galeraren kasu zehatzean, farmako ototoxikoak adinarekin lotutako entzumen-galeraren intzidentziaren eragiletzat hartu behar dira.

- Hipoakusia edo beste entzumen-arazo batzuk agertuz gero, gogoratu behar da tratamendu farmakologikoa berrikusi behar dela, eta ebaluatu ea horri lotutako ototoxikotasun potentzialik dagoen.

Gomendatutako materiala:

- Altissimi-ren eta laguntzaileen artikulua (2020) eta haren material gehigarria (ERREFERENTZIEN azken apartatuan sartuta) (15):
 - I. taula gehigarria. Ototoxikotasuna sortzeko aukerarekin lotu diren printzipio aktiboen zerrenda, ekintza-mekanismorekin eta xede aparatuen/sistemaren arabera banatuta.
 - II. taula gehigarria. Ototoxikotasuna sortzeko aukerarekin lotu diren printzipio aktiboen zerrenda, alfabetikoki ordenatuta.
- Rizk-en eta laguntzaileen berrikusketa (2020), ototoxikotasunari lotutako farmakoen zerrenda jasotzen duena (ERREFERENTZIEN azken apartatuan sartuta) (16).

8. Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuetze KH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1946;54(3):191-203. <https://doi.org/10.1164/art.1946.54.3.191>
9. Shim SR, Lee Y, In SM, et al. Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):183. Published 2024 Jan 2. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50774-1>
10. Uda K, Suwa J, Ito K, et al. Ototoxicity and Nephrotoxicity With Elevated Serum Concentrations Following Vancomycin Overdose: A Retrospective Case Series. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(5):450-455. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.5.450>
11. Patatt FSA, Gonçalves LF, Paiva KM, et al. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.008>
12. José MR, Ortega JDS, Baran JBC, et al. Relationship Between Chloroquine or Hydroxychloroquine Use and Hearing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Audiol Otol*. 2024;28(2):126-145. <https://doi.org/10.7874/jao.2023.00157>
13. Ding D, Liu H, Qi W, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol*. 2016;11(4):145-156. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2016.10.001>
14. Pasdelou MP, Byelyayeva L, Malmström S, et al. Ototoxicity: a high risk to auditory function that needs to be monitored in drug development. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1379743. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1379743>
15. Altissimi G, Colizza A, Cianfrone G, et al. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):7946-7952. https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22477
 - Supplementary Table I. List of the active principles divided according to the target apparatus and pharmacological mechanisms of action, with indication of the type of side effect using a number from 1 to 4 (1: ototoxic drugs; 2: drugs inducing tinnitus; 3: drugs inducing vertigo or dizziness; 4: drugs inducing generic hearing disorders). Eskuragarri: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/Supplementary-Table-I-9318.pdf>
 - Supplementary Table II. List of the active principles in alphabetical order and the relative commercial names with indication of the type of side effect using a number from 1 to 4 (1: ototoxic drugs; 2: drugs inducing tinnitus; 3: drugs inducing vertigo or dizziness; 4: drugs inducing generic hearing disorders). Eskuragarri: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/Supplementary-Table-II-9318.pdf>
16. Rizk HG, Lee JA, Liu YF, et al. Drug-Induced Ototoxicity: A Comprehensive Review and Reference Guide. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1265-1275. <https://doi.org/10.1002/phar.2478>

Sendagaiei buruzko oharrak

Afliberzept Injekzio Intrabitreoari Lotutako Syndrome Nefrotikoa

FARMAKOZAINKETAKO Unitatean, afliberzepti lotutako syndrome nefrotiko baten kasua jaso da.

Kasua

63 urteko gizonezko bat da. LMA: hipertentsio arteriala, loaldiko apnea-hipoapneen sindromea CPAParen beharrekin. Iktus iskemikoa eremu bertebro-basilarrean, 2012an. 2 motako diabetes mellitusa, 1999an diagnostikatua, tratamenduan ahotik hartzeko antidiabetikoekin eta insulinarekin. Giltzurrunei dagokienez, 2018ko azarora arte jarraipena egin dio Nefrologiak, nefropatia diabetikoa izan zezakeelako, eta alta eman zaio egonkortasunagatik (1,2 mg/dl kreatinina, 350 mg/g albumina/kreatinina). Harrezkero, giltzurrun-funtzioaren narriadura progresiboa, 2 mg/dl kreatininaraino, baina albuminuria kontrolatuarekin (246 mg/g albumina/kreatinina 2023ko azaroan).

2023/12/19an, tratamendua hasi zuen afliberzept intrabitreoarekin, ildaska angioideei lotutako koroideko neobaskularizazioagatik. 48 orduren buruan, edema maleolar bilateralak izan zituen, batez ere ezkerrean, bai eta goizeko betazal-edemak ere, eta hobekuntza txikia izan zuen kortikoideekin eta antihistaminikoekin. 2024/01/10: albumina/kreatinina 4.619 mg/g. 2024/01/15ean, bigarren dosi bat jaso zuen, eta, ondoren, beheko gorputz-adarretako, aurpegiko eta eskuetako edemak beste beste klinika bat izan zuen, giltzurrun-funtzioak okerrera egin izanari lotuta. Horregatik, ospitaleratu egin zuten. Afliberzepti eten egin zioten.

Analisi klinikoa: Kreatinina: 2,34 mg/dl, iragazketa glomerularren tasa 28 mL/min/1.73 m², albumina 3,3 g/dl, proteinuria 2.392 mg/24h, albumina/kreatinina 1.289 mg/g. Immunologia- eta serologia-azterketa negatiboa. Ospitaleratze-aldian, eboluzio kliniko ona izan zuen tratamenduan ostean, eta edemak sendatu egin zitzaizkion. 2024/01/22an, alta eman zioten. Diagnostikoa: syndrome nefrotikoa, segur aski afli-

berzept intrabitreoari lotutakoa, nefropatia diabetikoa eragindako giltzurruneko gaixotasun kronikoa.

Bilakaera (2024/02/12): Kreatinina: 2,04 mg/dL; (CKD-EPI): 33 mL/min/1.73 m²; Albumina: 3,8 g/dL; Proteinak: 4.053 mg/24 h; albumina/kreatinina: 3.683 mg/g

Iruzkina

Endotelio baskularren hazkunde-faktorearen (VEGF) inhibitzaileak Onkologian erabili izan dira hainbat neoplasian angiogenesisia inhibitzeko, 1990etik (1). Harrezkero, gertaera kardiobaskularrak (2) eta giltzurrunetako ondorio kaltegarriak izateko arriskua handitzearekin lotu dira, hauek barnean direla: hipertentsio arteriala, proteinuria, giltzurrunetako lesio akutua, gaixotasun glomerularra eta mikroangiopatia tronbotikoa.

Onkologian aplikatzeaz gain, anti-VEGF farmakoak (afliberzept, ranibizumab, bebazumab) injekzio intrabitreo gisa erabiltzen dira angiogenesisia inhibitzeko patologia oftalmologikoetan, hala nola: adinarekin lotutako makulako endekapena (ALME), erretinopatia diabetiko proliferatiboa, makulako edema diabetikoa eta erretinako zain zentralaren oklusioa (1). Hasiera batean, ez zen garrantzitsutzat jo haien absorzio sistemikoa; hala ere, azterlan farmakozinetikoez baiezta dute agente horien administrazio oftalmikoa % 50eko kontzentrazio inhibitzailetik (IC50) hurbil edo horren gainetik dauden farmakoaren maila serikoak eta absorzioa dakartzala (8).

Nolabaiteko eztabaida dago anti-VEGFen administrazio intrabitreoaren osteko nefropatiari buruz. Diabetesa eta giltzurruneko gaixotasun kronikoa zuten 69 pazienteren atzera begirako azterlan batek ez zuen aldaketa esanguratsurik erakutsi iragazketa glomerularren tasan afliberzept, ranibizumab eta bebazumab farmakoen administrazio intrabitreoaren ondoren, 30 eguneko jarraipena egin eta gero (3). Adinarekin lotutako makulako endekapena (ALME) zuten 85 pazienteren (43k nefropatia diabetikoa zuten) atzera begirako beste azterketa batek ondorioztatu zuenez -horren helburua izan zen anti-VEGFekiko (afliberzept eta ranibizumab) esposizio metatuaren ondorioak ebaluatzea, injekzio intrabitreo erreplikatuaren ostean, iragazketa glomerularren tasari eta gernuko albumina/kreatinina zatidurari buruz-, ez zegoen

loturarik injekzio kopuruaren gehikuntzaren eta parametro horien progresioaren artean, 31 hilabeteko jarraipena egin ondoren (4). Gainera, FAERS (FDA's Adverse Event Reporting System) datu-basean eginitako farmakozainketako azterlan batek ez zuen identifikatu giltzurrunetako ondorio kaltegarrien segurtasun-seinale argirik anti-VEGF intrabitreoekin (5).

Azterlan horiek loturarik aurkitzen ez badute ere, argitaratutako kasuen eta serieen kopuru gero eta handiagoak -sarritan giltzurrun-biopsia egiaztatzaileekin- halako ziurgabetasun bat sortzen du haien giltzurrun-toxikotasunari buruz. Izan ere, argitaratutako kasu eta serie horiek erakusten dute hipertentsioak eta proteinuriak okerrera egin dutela, bai eta gaixotasun glomerular berri bat ere, edo okerrera egin duela anti-VEGF intrabitreoekin tratatu ondoren (8).

Anti-VEGF farmako intrabitreoek giltzurrunetako kaltea izateko aukerak areagotu ahal izateko mekanismoa farmako horiek VEGF-podozito-endotelio ardatzean eragin dezaketen kaltearekin lotu da. VEGF podozitoetan adierazten da, eta haren errezeptoreak kapilar glomerular normalen zelula endotelialean agertzen dira, eta funtsezko zeregina betetzen dute garapen glomerularrean, mantentze endotelialean eta lesio baten ondorengo konponketa endotelialean (7).

Deskribatu denez, anti-VEGF injekzio jarraituak VEGFaren deplezio intrabaskularra eragiten du. Horrek podozitoen eta zelula endotelialen seinaleztapen trofikoari eragiten dio, eta hantura eragiten du angiotentsina aldosterona giltzurrun-sistemaren bidez (9).

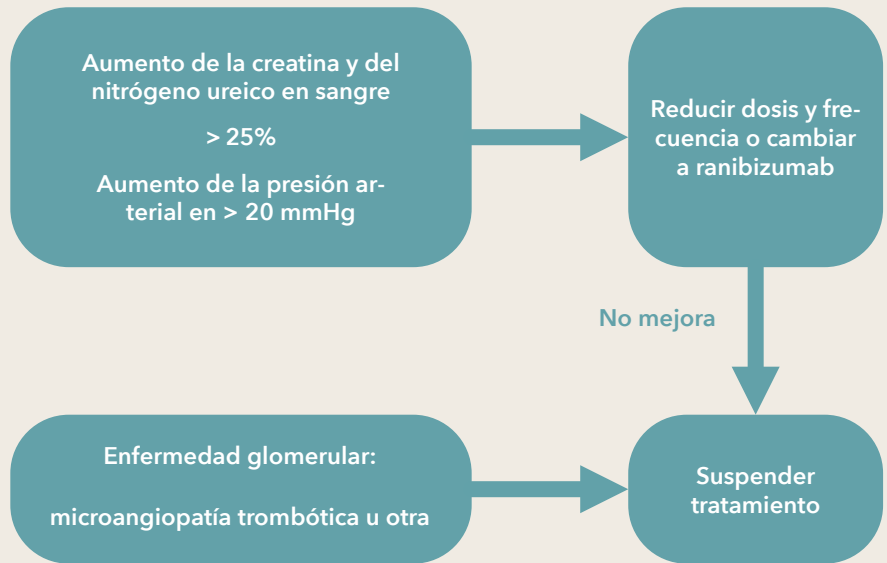
Hipertentsio arteriala maiz ikusten da anti-VEGF sistemikoekin eginitako tratamenduan. VEGF-2 errezeptorearen inhibizioak oxido nitrikoaren eta prostaziklinaren sintesia murriztea eragin dezake. Horren ondorioz, zelula endotelialek eragindako basodilazioaren inhibizioa gertatzen da, eta erresistentzia baskularra handitzen (10).

Bestalde, anti-VEGFen artean desberdintasun estrukturalak egoteak eragin dezake giltzurruneko kaltea gertatzeko aukera handiagoa izatea afliberzeptarekin. Izan ere, Fc domeinua daukaten farmakoek deuseztatze sistemiko motelagoa dute domeinu hori ez daukatenean baino (adibidez, ranibizumab), zelula endotelialekiko lotura-afinitateagatik, eta, beraz, probabilitate

handiagoa dago VEGFaren ezabatzea eta nefropatia sekundarioa eragiteko (6).

Ikerketa batzuek farmako horiek izan ditzaizketen giltzurrun-arriskuak arintzeko gomendioak iradokitzen dituzte, batez ere adinarekin lotutako makulako endekapena (ALME) eta nefropatia diabetikoa duten pazienteentzat (1) (1. irudia).

Deskribatzen dugun pazienteak nefropatia diabetikoaren aurrekariak zituen, eta albuminuria kontrolatu bat zuen (albumina/kreatinina 246 mg/g). Albuminuria hori, bat-batean, afliberzeptaren lehen dosiaren ondoren, 4000 mg/g inguruko albuminuria batera igaro zen. Gainera, edemak izan zituen afliberzeptaren bi dosien ondoren. Edema horiek hobera egin zuten afliberzepta kendu eta gero. Bestalde, pazienteak ez zuen gaixotasun autoimmunea iradokitzen zuen autoantigorputzik edo ezaugarri klinikorik. Nahiz eta eboluzio luzeko diabetes mellitusa duten pazienteetan zaila den zehaztea giltzurruneko kaltea oinarritzko patologiaren bilakaera klinikoaren edo anti-VEGF intrabitreoen ondorioz sortzen den, garrantzitsua da giltzurruneko kaltearen garapenaren jarraipena egitea farmako horiekin tratatzean.



1. irudia. Anti-VEGF intrabitreoeekin tratatutako efektu sistemikoak dituen pazienteak artatzea. Hemendik egokitua: Hanna RM et al, 2019 (1).

Gogoratu beharrekoa:

- Anti-VEGF intrabitreoen segurtasun sistemikoari buruzko informazioa mugatua da.
- Giltzurruneko kaltearen kasuak deskribatu dira, lesio glomerularren ondorioz, anti-VEGF intrabitreok administratu eta gero. Hori bereziki garrantzitsua izan liteke nefropatia diabetikoa duten pazienteen kasuan.
- Ez dago lotura argirik giltzurruneko kaltearen eta anti-VEGF intrabitreoen artean, argitaratutako azterlanen arabera.

Bibliografia

1. Hanna RM, Barsoum M, Arman F, et al. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int.* 2019;96(3):572-580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.042>
2. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010;49(3):287-97. <https://doi.org/10.3109/02841860903524396>
3. Kameda Y, Babazono T, Uchigata Y, et al. Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):937-939. <https://doi.org/10.1111/jdi.12771>
4. O'Neill RA, Gallagher P, Douglas T, et al. Evaluation of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on renal function in patients with and without diabetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1650-1>
5. Jiang L, Peng L, Zhou Y, et al. Do intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents lead to renal adverse events? A pharmacovigilance real-world study. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1100397. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1100397>
6. Neffendorf JE, Mare T, Simpson ARH, et al. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1770-1772. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad035>
7. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int.* 2008;74(11):1487-91. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.256>
8. Shye M, Hanna RM, Patel SS, et al. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):969-980. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa049>
9. Del Cura Mar P, Carballés MJC, Sastre-Ibáñez M. Risk of renal damage associated with intravitreal anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(8):3091-3094. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_44_23
10. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* 2020 Mar;15(2):199-210. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>

Kodeinarekin gutxitan gertatzen den ondorio kaltegarria

EUSKAL Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari hepatitis kasu baten berri eman zaio, farmako antitusibo gisa paziente bati preskribatu zaion kodeinarekin lotuta.

Kasua

86 urteko emakume bat da, eta osasun-zentrorra joan zen eztuldun katarro-koadroagatik. Aurrekari medikoen artean, hauek nabarmendu behar dira: bihotz-gutxiegitasuna kardiopatia balbularrarekin; taupada-markagailua darama esfortzu-testuinguruko BAB paroxistikoagatik; fibrilazio aurikular antikoagulatua; anemia B12 bitaminaren eskasiagatik; osteoporosia, eta gonartrosi bilateralak. Ebakuntza kirurgikoak: kolezistektomia. Ohiko tratamendu farmakologikoa: dabigatrana 110 mg/12 ordu; furosemida xantinola/triamterenoa 77,6/25 mg/24 ordu; zianokobalamina 1.000 mcg, anpoila bat/4 astero; omeprazola 20 mg/24 ordu; minagatik behar izanez gero: metimizola 575 mg/8 ordu, paracetamola 1 g/8 ordu (pazienteak azken bi farmako horiek ez zituen farmazia-bulegotik erretiratu aurreko hiru hilabeteetan).

Pazienteak aztertu ondoren, familia medikuak tratamendu hau preskribatu zion, eztularen tratamendu sintomatikorako: ahotik hartzeko kodeina-soluzioa (10 mg/5ml, 8 orduan behin). Lehen hartuadititik ordubete igaro ondoren, pazienteak abdomeneko mina eta bizkarralderanzko irradiazioa izan zituen, eta, horregatik, larrialdietako zerbitzura joan zen. Balorazioa egiteko unean, gainera, disnea-sentsazioa aipatu zuen, baina ez zeukan goragalerik, gorakorik, beherakorik edo bestelako klinikarik. Miaketa fisikoan, ez zeukan sukarririk, eta hemodinamikoki egonkor zegoen. Oro har, bere egoera ona zen. Abdomenean mina zuen, epigastrioan eta hipokondrioetan ukitzean, peritoneoko narritadura-zantzurik gabe. Odol-analitika bat eskatu zitzaion, eta analitika horrek funtzio hepatikoaren proben alterazioa erakutsi zuen, hauen balioak handitu baitziren: GOT (306 U/L), GPT (128 U/L), GGT (230 U/L) eta fosfatasa alkalinoa (178 U/L); bilirrubina mailan izan zuen. Kodeinaren administrazioa eten egin zitzaion, eta barne-medikuntzan ospitaleratzea erabaki zen, min-koadroaren

tratamendu sintomatikoarekin jarraitzeko eta azterketa osatzeko. Ospitaleratze-aldian, abdomeneko ekografia bidezko azterketa eskatu zen, eta azterketa horrek ez zuen erakutsi alterazio esanguratsurik. Horrez gain, hepatitisaren serologia eskatu zitzaion, eta horren emaitzak negatiboak izan ziren. Gainera, funtzio hepatikoaren probak jaso zituzten aldizkako kontrol analitikoek erakutsi zuten, hasiera batean aldatu ziren balioak pixkanaka jaisten hasi ziren. 72 orduren buruan, pazienteak sintomarik gabe zegoen, eta maila analitikoan hobera egiten jarraitu zuen; beraz, etxerako alta ematea erabaki zen, ambulatorio-mailako jarraipenarekin. Alta eman eta astebehera osasun-zentroan egin zitzaion ebaluazioan, sintomarik gabe jarraitu zuen, eta aldatutako parametro hepatikoak normalizatzeko joera berretsi zen. Horrela, GOT eta GPT normalizatu egin ziren, eta GGren (82 U/L) eta fosfatasa alkalinoaren (114 U/L) balioak jaitsi egin ziren.

Iruzkina

Kodeinak zuzenean jarduten du, eta maila medularrean dagoen eztularen erdigunea deprimitzen du -ekintza zentralekoa da-. Ekintza-mekanismo horri esker, eztularen erreflexua ezabatzen du nerbio-sistema zentralaren mailan, eta horrek baldintzatu egiten du farmako antitusibo gisa erabilteza.

Kodeinaren fitxa teknikoan (1), ondorio kaltegarrien atala kontsultatzean, urdailhesteetako nahasmenduen barruan, idorreria, goragalea eta gorakoak agertzeko aukera baino ez da jasotzen. UpToDate®-en (2), urdailhesteetako ondorio kaltegarri gisa deskribatzen dira: abdomeneko kolikoak, abdomeneko mina, anorexia, idorreria, beherakoa, urdailhesteetako ondoeza, goragaleak, pankreatitisa, gorakoak eta xerostomia. Beraz, bi informazio-iturrietako batean ere ez da aipatzen entzima hepatikoetan alterazioak eragiteko aukera.

Farmako opiazeoekin lotutako ondorio kaltegarriak

PubMed®-en bilaketa hau egitean: "(drug toxicity[MeSH Terms]) AND (analgesics, opioid[MeSH Terms])" eta testu osoa eskuragarri duten azken 5 urteetako argitalpenen aukera hautatuta, 180 emaitza agertzen dira (2024ko maiatzaren 27an). Hala ere, artikulua gehienak alterazio hepatikoa ez bezalako erasana duten ondorio kaltegarrietan zentratzen dira.

Duela gutxi egindako azterketa batean (3), analgesiko opioideekin lotutako toxikota-

sun-mota nagusiak jaso dira. Hauek dira, besteak beste, ondorio kaltegarri ohikoenak -normalean larriak ez direnak-: idorreria, goragalea, gorakoak, sedazioa, zorbioak, abstinentzia-sindromea, hipotentsioa edo izerditzea. Hala ere, ondorio kaltegarri larriak ere ager daitezke, hala nola: hilgarria izan daitekeen arnasketa-depresioa, jaioberriaren abstinentzia, benzodiazepinekin eta nerbio-sistema zentralaren beste depresore batzuekin batera erabiltzeari lotutako arriskuak edo farmako horien gehiegizko erabilerrari eta erabilera desegokiari lotutakoak.

Suitzan eginiko behaketa-azterlan batean (4) -atzera begirakoa eta zentro bakarrekoa-, opiazeoekin lotuta larrialdi-zerbitzura egindako bisiten maiztasuna ebaluatu zen. Azterlan horretan, 1.037 bisitatan (% 8,3) identifikatu zen opiazeoen kontsumoa, guztira izan ziren 12.470 bisitekiko. Opiazeoen kontsumitzaileak ez-kontsumitzaileak baino nabarmen nagusiagoak ziren (59 eta 49 urte, hurrenez hurren), eta emakumeen proportzioa handiagoa zen (% 52,0 emakumeak eta % 46,7 gizonak). Opiazeo motaren arabera kontsumozifrei dagokienez, zifrak antzekoak izan ziren opiazeo ahulen eta indartsuen artean (n = 512 eta 593, hurrenez hurren). Opiazeo ahulen artean, tramadola izan zen erabiliena, hutsik edo paracetamolarekin (opiazeo guztien % 40,1), eta indartsuen artean, berriz, morfina (% 18,0), buprenorfina (% 10,7) eta oxikodona, hutsik edo dosi finkoa naloxonarekin konbinatuta (% 8,8). Opiode ahulak preskribatzea eragin zuen indikazio nagusia min akutua eta min kroniko ez-onkologikoa izan zen (% 45,3 eta % 42,8, hurrenez hurren); opioide indartsuak, berriz, min kroniko ez-onkologikoaren tratamendurako (% 44,2), opioideekiko mendekotasunaren tratamendurako (% 18,5), min onkologikorako (% 15,2) eta min akuturako (% 10,1) erabili ziren nagusiki.

Larrialdietako zerbitzuan aztertu ziren arreta guztien artean, opioideen 64 erabilzaile identifikatu ziren (opioideen erabilzaile guztien % 6,2), zeinentzat sendagaiek eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) baten susmoa izan baitzen larrialdietako kontsultaren arrazoia. Opiodeak erabiltzen zituzten eta gutxienez SEOK bat zuten 64 paziente horientzat 73 SEOK desberdin identifikatu ziren, eta, horien artean, ohikoenak hauek izan ziren: erorikoen ondoriozko lesioak (n=25); urdailhesteetako nahasmenduak (n=23), batez ere idorreria, ileoa, goragaleak eta gorakoak; eta nerbio-sistemaren nahasmenduak (n=14), batez ere nahasmendu-egoera eta zorbioak.

Farmakozainteko datu-ba- seen berrikuspena kodeinarako eta gibel-behazuneko nahas- menduatarako

EudraVigilancen (EMAre farmakozainteko datu-basea), 2024ko maiatzaren 27an, kodeinarekin gibel-behazuneko nahasmenduak izan dituzten 416 kasu jaso dira, eta, horietatik, 41ek soilik (% 9,86) erregistratu dute kodeina farmako susmagarri bakar gisa.

FEDRAn (Espainiako farmakozainteko-sistemako datu-basean), ondorio kaltegarrien susmoen 2.559 kasu daude jasota kodeinarentzat; horietako 50 gibel-behazuneko nahasmenduen kasuak dira, baina 3 soilik dira hipertransaminasemia (1. taula). Kasu horiek azaldu dugun kasutik bereizten dituzten berezitasunak dituztela ikus daiteke. Hiru kasuetako bat kodeina beste farmako batzuekin batera borondatez hartzea izan zen, saiakera autolitiko baten testuinguruan; beste kasu batean, kodeina hainbat printzipio aktiboz osatutako medikamentu baten parte zen (besteak beste, parasetamol, alterazio hepatikoak ere eragin ditzaizkion), eta, beste kasuan, beste farmako batzuekin batera administratu zitzaion biriketako enbolia eta arnasbideetako infekzioa diagnostikatu zioten paziente bati. Beraz, horietan guztietan, kodeina ez zen farmako susmagarri bakarra.

1. taula. Kodeina tarteko duten hipertransaminasemia kasuak, FEDRAn erregistratuak (bilaketaren data: 2024ko maiatzaren 22a)

	1. kasua	2. kasua	3. kasua
Pazientea	49 urteko emakumea	33 urteko gizona	21 urteko emakumea
Larritasuna	Larria	Ez larria	Larria, ospitaleratzea dakarrena
Farmako susmagarriak	kodeina fosfatoa + parasetamola + azido askorbikoa	amoxicilina + azido klavulanikoa, kodeina eta azenokumarola	parasetamola + kodeina, ibuprofenoa eta lorazepam (testuinguru: saiakera autolitikoa)
Latentzia	Ez dago eskuragarri	amoxicilina + azido klavulanikoa (2 eguneko latentzia), kodeina (3 eguneko latentzia) eta azenokumarola (4 eguneko latentzia).	egun 1
Hartutako neurriak	ezezaguna	Amoxicilina + azido klavulanikoa kendu zaizkio. Ez dakigu zer neurri hartu den kodeinarekin eta parasetamolarekin.	3 sendagaiak kendu zaizkio
Amaiera	ezezaguna	ezezaguna	saldatuta

Gogoratu beharrekoa:

- Kodeinarekin ez dira maiz agertzen gibel-behazuneko nahasmenduak.
- Gogoratu behar da sendagaiak eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmo guztiak jakinaraztea komeni dela, baita kausalitate-ziurtasunik ez dagoenean ere.
- Bereziki garrantzitsua da jarraipen gehigarria behar duten sendagai eta txertoekin lotutako SEOKak (triangelu beltza) eta SEOK larrien susmoak jakinaraztea, nahiz eta ondorio edo erreakzioa aski ezaguna izan.

Bibliografia

1. Kodeinaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Codeine: Drug information [Topic 9291 Version 387.0] En: UpToDate® Lexidrug™; 2024. UpToDate, Inc.
3. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol. 2021;95(8):2627-2642. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>
4. Ing Lorenzini K, Wainstein L, Spechbach H, et al. Opioid-related adverse drug reactions in patients visiting the emergency division of a tertiary hospital. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(6):e01033. <https://doi.org/10.1002/prp2.1033>

Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea.

PRACen gomendioak

SEGURTASUN-seinaleak aintzat hartuta, sendagai jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomen datu baitu Sendagaien Europako Agentziako PRACek (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

[PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/prac-recommendations-on-safety-signals)

Barizitinib - Hipogluzemia paziente diabetikoetan	Hipogluzemia-kasuak jakinarazi dira Jano kinasaren inhibitzaileak hasi ondoren, barizitiniba barnean dela, diabeteserako medikazioa jasotzen duten pazienteetan.
Propofola - Gibelego gutxiegitasuna	Maiztasun ezezaguna: hepatitis, gibelego gutxiegitasun akutua.
Etanbutola - Sendagaiengatiko erreakzioa: eosinofilia eta sintoma sistemikoak (DRESS)	Larruazaleko ondorio kaltegarri larriak jakinarazi dira etanbutol bidezko tratamenduari lotuta, hala nola Stevens-Johnsonen sindromea (SJS), nekrolisi epidermiko toxikoa (NET) eta DRESS, zeinak potentzialki hilgarriak edo hilgarriak izan baitaitezke.

Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoak jakinaraztea

Garrantzitsua da SEOKen susmo GUZTIAK jakinaraztea, honako hauek badira:	<ul style="list-style-type: none"> • SEOK LARRIAK* • SEOK EZEZAGUNAK • SEOK TXERTOekin ETA SENDAGAI BIOLOGIKOekin • SEOK SENDAGAI berriekin edo jarraipen gehigarrian daudenekin, zeinak alderantziko triangulu beltz batekin identifikatuta baitaude ▼
Noiz jakinarazi behar da?	Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) baten susmoa dagoenean, ez da inoiz itxaron behar SEOK hori berretsiz jo arte
Nola jakinarazi behar da?	<p>Zenbait bide dituzte Osakidetzan lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osabide Globaleko "Alertak" atalaren bidez: EKE Osabiden Globalen bidez • Jakinarazteko formularioen bidez, Osakidetzaren intraneten barruan • AEMPSen webguneko formulario elektronikoaren bidez <p>Zenbait bide dituzte Osakidetzaren saretik kanpo lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEMPSen webguneko formulario elektronikoaren bidez. <p>Ciudadanía AEMPSen webguneko formulario elektronikoaren bidez.</p>

*Zer hartzen da SEOK larritzat? Heriotza eragiten duten egoerak, pazientearen bizitza arriskuan jartzen dutenak, ospitaleratzea eragiten edo luzatzen dutenak, lanerako edo eskolarako ezintasuna eragiten dutenak, sortzetiko akatsak eragiten dituztenak edo klinikoki garrantzitsuak direnak.

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu txartelak betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu

Farmakozainketako Uniteari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Raquel Arandia
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat Garcia
Rita Nogueiras
Ramón Saracho

Lege-gordailua BI-2154-07



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