



## Aurkibidea

### Farmakoei loturiko depresioa

### Sendagaiei buruzko oharrak

- Katarata-kirurgiaren ondoren, azetazolamidak eragindako biriketako edema ez-kardiogeniko errepikatua
- Bortioxetina eta haluzinazio-arriskua

### Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

### Farmakozainketako XIII. Jardunaldiak

# Farmakoei loturiko depresioa

**D**EPRESIOA da desgaitasunaren eragile nagusietako bat mundu osoan, eta, neurri handi batean, gaixotasunaren karga globalen parte da (1). MOE-Munduko Osasun Erakundearen arabera, mundu osoko helduen % 5 depresioaren mende daude. Hain zuzen, depresio-nahasmenduak gehiago gailentzen dira eta eragin handiagoa daukate emakumeengan gizonengan baino, eta nerabezeroan hasi eta heldueroan irauten dute (2).

Euskal Autonomia Erkidegoan, azken 10 urtean, antidepresiboen kontsumoa (ATC: N06A) % 40 areagotu da; izan ere, DBE (dosi zehaztuak/1000 biztanle/egun) 2014an 58,56 izatetik 2023an 76,00 izatera pasatu dira.

Depresioaren etiologia askotarikoa da, eta faktore psikosozialek, genetikoek eta biologikoek hartzen dute parte. Farmako batzuek neurotransmisore-, zitosina- eta hormona-mailak alda ditzakete eta, ondorioz, depresio-arriskua areagotzen dute (3). Sendagaiak erabiltzearen ondoriozko nahasmendu psikiatrikoak sortzeko arrisku-faktoreak hauek dira: sendagaien ezaugarri farmakologikoak, dosia, administrazio parenteral, tarte terapeutiko estua, adin nagusiko pazienteak, pazienteen aurretiko gaixotasun mentala, pazienteen komorbiditatea, eta polifarmazia. Osakidetzako Farmaziako Zerbitzu Korporatiboak emandako datuen arabera, Presbiden 2016ko abenduan, 96.487 pazienteek 10 sendagai edo gehiago zeukaten kronikoki edo nahierara erregistratuta; eta zifra hori 2023an 139.758ra handitu zen. Depresioa eragin dezaketen farmakoen artean, hauek daude: antihistaminikoak,

antikolinergikoak, antirretobiralak,  $\beta$  blokeatzaileak, kortikoesteroideak, isotretinoina,  $\alpha$ -interferona, opioideak, ahotik hartzeko antisorgailuak, kinolonak, diuretiko tiazidikoak, eta estatinak (4).

Nahiz eta gero eta hobeto jakin ohiko sendagai batzuk depresio-arrisku handiagoarekin lotzen direla, informazio gutxi dago hauen kontsumoaren eta depresio-prebalentziaren arteko loturaz.

Estatu Batuetan egindako prebalentzia-ikerketa batek, depresioaren eta depresioa ondorioz kaltegarri (SEOK) posible gisa daukaten sendagaien kontsumoaren arteko erlazioa aztertu zuen. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zentroaren datu-basetik hartu ziren datuak, bi urteko bost ziklotan, 2005-2006tik 2013-2014ra bitartean. 26.192 heldu hartu ziren, eta neurtu egin ziren bai depresioa SEOK posible gisa daukaten sendagaien kontsumoa (Micromedex<sup>®</sup> plataformak identifikatuta), bai depresio-prebalentzia (PHQ-9 score  $\geq 10$  galdera-sortaren bidezko neurketa). Horretaz gain, aurretiaz depresioari lotu izan zaizkion beste aldagai batzuk ere hartu ziren kontuan, hala nola sexua, adina, hezkuntza-maila, diru-sarrerak, egoera zibila, lan-egoera, gaixotasun kronikoen kopurua, eta arraza.

Emaitzek erakusten zuten depresioa SEOK posible gisa duten medikamentuen kontsumoaren prebalentzia igotzen zela 2005-2006 zikloaren % 35etik ( % 95 KT = 32.2, 37.9) 2013-2014 zikloaren % 38.4ra ( % 95 KT = 36.5, 40.3). Gainera, 2005-2006 zikloan, pazienteen % 6,9k ( % 95 KT = 6.2, 7.6) SEOK hori zuten 3 sendagai edo ge-

hiago kontsumitu zituztela ikusi zuten, eta 2013-2014 zikloan, berriz, % 9,5ek ( % 95 KT = 8.4, 10.7).

Depresioaren prebalentziari dagokionez, % 15koa izan zen (KT % 95 = 12.0, 18.6) depresioa SEOK gisa izan zezaketen 3 medikamentu edo gehiago kontsumitu zituzten pazienteen artean, eta % 4,7koa (KT % 95 = 4.1, 5.2) izan zen SEOK posible horrekin medikamenturik kontsumitu ez zutenen artean. Gainera, depresioa SEOK gisa gabeko 0 eta 3 medikamentu kontsumitu zituzten pazienteen depresioaren prebalentzia antzekoa izan zen.

Beraz, ondorioztatu zuten ohikoa dela depresioa SEOK gisa daukaten sendagaiak erabiltzea, eta horrelako sendagai bat baino gehiago hartzea lotuta dagoela depresioa izateko probabilitate handiagorekin (5).

Bestalde, Estatu Batuetan egindako behaketa-ikerketa batean, aztertu zuten zer-nolako eragina duten depresioa SEOK gisa daukaten sendagaiak emakumezkoen eta gizonezkoen depresio-tasetan dauden aldeak azaltzeko. Horretarako, Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) inkestaren bidez lortutako datuak baliatu zituzten (2008-2018). 224.810 helduren datuak aztertu zituzten, eta ebaluatu zuten zer-nolako alde zegoen sexuen artean depresioan (PHQ-2 galdera-sortaren bidezko neurketa). Ezaugarri soziodemografikoak, arreta medikorako irispidea eta osasun-egoerak doitu, emakumezkoek gizonezkoek baino probabilitate handiagoa azalarazi zuten depresioa zeukatela adierazteko (OR = 1.12, % 95 KT = 1.07, 1.18). Hala ere, depresioa

edo suizidio-joera SEOK gisa daukaten sendagaien kontsumoa doituta, alde hori ez zen hain adierazgarria izan (OR = 0.97, % 95 KT = 0.92, 1.02).

Beraz, ikerketa horrek ondorioztatu zuen sexu arteko aldeak, neurri batean, azal daitezkeela sexuen arteko aldeak ere badirelako depresioa edo suizidio-joera SEOK gisa daukaten sendagaien kontsumoan; izan ere, ikerketako emakumezkoen % 41ek erabili zuten depresioa kontrako erreakzioen artean daukaten sendagaietako bat edo gehiago, gizonezkoen % 27ren aldean (6).

## FEDRA datu-basean jakinarazitako kasuetatik farmakoei loturik dauden depresio-kasuen berrikusketa

Farmakozainketako Unitatean, farmakoei loturiko depresio-kasuak aztertu egin dira (psikoleptikoak, psikoanaleptikoak eta txertoak alde batera utzita). FEDRAn (Espainiako farmakozainketa-sistemako datu-basean) 2014/01/01etik 2023/11/28ra bitartean erregistratutako kasuak dira. Kasu horiek bilatzeko, SMQ (Standardiser MedDRA Queries) erabili izan da: «Depresioa (suizidioa/autolesioa alde batera utzita)», eta 409 farmako susmagarri dauzkaten 1064 kasu topatu dituzte. Kasu horietarik, 707 (% 66,44) emakumezkoek dagozkie. Adin-mediana 51 urtekoa da (IQR = 36-66). 512 kasutan (% 48,12), depresioa SEOK larritzat jo zuten.

Ondoren, farmakozaintza sistemen helburu nagusia balizko segurtasun-seinaleak detektatzea denez, ROR (Reporting Odds Ratio % 95eko KT batekin) kalkulatu da, FEDRA datu-baseko farmako guztiekiko jakinarazpen-desproporzioa neurtzeko. Desproporzio adierazgarria eta jakinarazitako 4 depresio-kasu edo gehiago dituzten farmakoak hautatu dira.

Irizpide horien arabera, 68 farmako susmagarri dauzkaten 592 kasu topatu egin dira, eta gehien jakinarazitako talde terapeutikoak hauek izan dira: sexu-hormonak eta sistema genitalaren modulatuzaileak (ATC G03, n = 165), antiepileptikoak (ATC N03, n = 136), eta erabilera sistemikoko birus-aurkakoak (ATC J05, n = 126). Maizen jakinarazi diren farmakoak hauek izan dira: etinilestradiola (55 kasu), isotretinoina (30 kasu), lebonorgestrela (29 kasu), lebetiracetama (27 kasu), glargina intsulina (24 kasu), apremilasta (23 kasu), tenofobirra (23 kasu), teriparatida (23 kasu), pregabalina (22 kasu), emtrizitabina (21 kasu), etonogestrela (21 kasu), finasterida (20 kasu)

eta lebotiroxina (20 kasu). Gainera, 68 farmako susmagarri horietatik 12tan, depresioa ez da SEOK ezaguna (1. taula).

## Iruzkina:

Analisi honetan, jakinarazitako depresio-kasu gehienak emakumezkoenak izan dira. 409 printzipio aktibo jakinarazi dira, hau da, baimendutako sendagaiak gaur egun dauzkaten 2628 printzipio aktiboen % 15,56 guztira (7). Gainera, desoreka adierazgarria eta 4 kasu baino gehiago dauzkaten 68 farmakoetatik, 56tan (% 82) depresioa SEOK ezaguna da. Besteak beste, hauek dira aipatzekoak: ahotiko antisorgailuak, immunoezabatzaileak, antirretroviralek eta antiepileptikoak. Eta hori bat dator

beste ikerketa batzuetan deskribatutakoarekin (4,8).

Bestalde, depresioa ezezagun duten farmakoen artean, hauek dira aipatzekoak: semaglutida (9 kasu) eta natalizumaba (8 kasu). Semaglutida Glucagon-Like-Peptide-1 (arGLP-1) hartzailearen agonista da, eta EMA-k eta FDA-k, pentsamendu eta ekintza suiziden susmoengatik monitorizatu egin dute, nahiz eta oraindik ez den loturirik ezarri. EMAk informazio gehigarria eskatu die sendagai horiek merkaturatzeko baimenen titularrei, eta aurreikusita dauka beste ebaluazio bat 2024ko apirilera (9). FDAk, bestetik, ikertzen segitzen du, eta gomendatu du bai pazienteak monitorizatzea bai erne egotea depresiorik edo suizidio-pentsamendurik agertzen edo oker-

1. taula: ROR adierazgarria eta depresio 4 kasu baino gehiago daukaten farmakoak ATCren arabera sailkatuta (gorriz, fitxa teknikoan depresioa SEOK gisa jasotzen ez dutenak).

ATC	Farmakoa (kasu kopurua)
A02 - Jario gastrikoaren nahasmendurako sendagaiak	Bismuto subzitratoa (6), tetraziklina (6)
A07 - Antidiarreiakoak, antiinfekziosak eta hesteetarako antiinflamatorioak	Loperamida (4)
A10 - Diabetesean erabilitako farmakoak	Glargina intsulina (24), semaglutida (9)
A11 - Bitaminak	Piridoxina (7)
C10 - Lipidoen aldarazleak	Ezetimiba (9), pitabastatina (4)
D06 - Erabilera dermatologikoko antibiotikoak eta kimioterapiakoak	Metoklopramida (6), imikimoda (4)
D10 - Aknearen kontrako prestakinak	Isotretinoina (30)
G03 - Sexu-hormonak eta sistema genitalaren modulatuzaileak	Etinilestradiola (55), lebonorgestrela (29), etonogestrela (21), drospironona (19), dienogesta (17), desogestrela (16), ziproterona (4), ulipristala (4)
G04 - Erabilera urologikoko produktuak	Finasterida (20)
H03 - Terapia tiroidea	Lebotiroxina (20)
H05 - Kaltzio-homeostasia	Teriparatida (23)
J01 - Erabilera sistemikoko bakterio-contrakoak	Metronidazola (11)
J05 - Erabilera sistemikoko birus-contrakoak	Tenofobirra (23), emtrizitabina (21), dolutegrabirra (12), lamibudina (11), abakabirra (9), erribabirina (8), biktegrabirra (7), kobizistata (7), efabirentza (6), ledipasbirra (5), errilpibirina (5), darunabirra (4), elbittegrabirra (4), telaprebirra (4)
L01 - Agente antineoplasikoak	Abemazikliba (12)
L02 - Terapia endokrinoa	Letrozola (8), entzalutamida (5)
L03 - Immunoestimulatuzaileak	Beta-1A interferona (8), alfa-2A peginterferona (5)
L04 - Immunoezabatzaileak	Apremilasta (23), etanertzepto (14), natalizumaba (8), upadazitiniba (4)
N01 - Anestesikoak	Fentaniloa (13)
N02 - Analgesikoak	Tapentadola (16), oxikodona (6)
N03 - Antiepileptikoak	Lebetiracetama (27), pregabalina (22), topiramatoa (19), gabapentina (15), zonisamida (14), klonazepam (11), azido balproikoa (9), lakosamida (7), bribaracetama (6), lamotrigina (6)
N04 - Parkinson-aurkakoak	Levodopa (6), pramipexola (5), errotrigotina (4)
N07 - Nerbio-sistemari eragiten dioten beste farmako batzuk	Flunarizina (15)
R03 - Arnasbideetako buxaduren aurkako agenteak	Montelukasta (12)
R07 - Arnas sistemarako beste produktu batzuk	Ibakaftorra (7), tezakaftorra (6), elexakaftorra (4)
V03 - Gainerako produktu terapeutikoak	Naloxona (7)

tzen denean edo gogo-aldartean edo portaeran ohiz kanpoko aldaketarik dagoeanean (10).

Natalizumaba esklerosi anizkoitz atzerakor errepikorrerako egokia den antigorputz monoklonal bat da. VigiBaseren bidez egindako ikerketa batean (MOEren farmakozainketako datu-basea), aztertu zuten zer-nolako lotura egon daitekeen antigorputz monoklonalen eta depresioaren artean. Immunitate-sistema ezabatzen duten antigorputz monoklonaletarako izan zen loturarik sendoena (ROR = 1,9, % 95 KT = 1.8, 2.0), zuzenean immunitate-sistemara jotzen ez duten antigorputz monoklonalen aldean. Gainera, indikazio arabera estratifikaturik, lotura bat ikusi zuten gaixotasun autoimmuneak tratatzeko antigorputz monoklonalekin, eta minbizia tratatzeko antigorputz monoklonalekin ez ordea. Beraz, loturarik sendoena (bebazimumab konparatzailearekin alderatuta) natalizumaberako izan zen (ROR = 5,7, % 95 KT = 5.0, 6.4) (11).

Laburbilduz, depresioa emandako medikazioaren SEOK baten ondorio den zehaztea zaila bada ere, farmako batek depresio-sintometan laguntzeko aukera kontuan hartu behar da, izan ere, farmakoa kentzean ondorioak desager daitezke. Gainera, gomendagarria da arreta berezia jartzea depresioa SEOK gisa duten 3 farmako edo gehiago hartzen dituzten pazienteei, depresioa garatzeko arriskua areagotu baitaiteke.

## Bibliografia:

1. Munduko Osasun Erakundea [Internet]. MOE, [Kontsulta: 2024ko urtarrila]. Eskuragarri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Helduen depresioari heltzeko praktika klinikoan gidalibururako lantaldea. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. 2023an berrikusia. Osasun, Gizarte Zerbitzu eta Berdintasun Ministerioa. Galiziako Osasun Teknologien Ebaluazio Agentzia (Avalia-t); 2014. OSNren praktika klinikoko gidak: Avalia-t 2013/06. Eskuragarri: <https://portal.guiasalud.es/gpc/depresion-adulto/>
3. Pérez-Padilla, Elsy Arlene; Cervantes-Ramírez, Víctor Manuel; Hijuelos-García, Nayeli Alejandra; Pineda-Cortés, Juan Carlos; Salgado-Burgos, Humberto: "Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor", in Revista biomédica [Interneteko aldizkaria], 28.2: 73-98 (2017ko abuztua). Eskuragarri: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
4. Raju, NN; Kumar, KSVRNP; Nihal, G. "Management of Medication-Induced Psychiatric Disorders", in Indian J Psychiatry, 64.2: S281-S291 (2022ko martxoa). DOI: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry\_21\_22.. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9122175/>
5. Qato, DM; Ozenberger, K; Olfson, M: "Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States", in JAMA, 319.22: 2289-2298 (2018ko ekainaren 12a). DOI: 10.1001/jama.2018.6741. Erabilgarri: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2684607>
6. Do, D; Schnittker, J. "Pharmaceutical Side Effects and the Sex Differences in Depression and Distress", in Am J Prev Med, 63.2: 213-224 (2022ko abuztua). DOI: 10.1016/j.amepre.2022.01.036. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410773/>
7. Sendagaiei buruzko AEMPSen lineako informazio-zentroa - CIMA. Eskuragarri: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
8. Li, J; Zelmat, Y; Storck, W; Laforgue, EJ; Yroni, A; Balcerac, A; Sommet, A; Montastruc, F: "Drug-induced depressive symptoms: An update through the WHO pharmacovigilance database", in J Affect Disord, 350:452-467 (2024ko ekainaren 18a). DOI: 10.1016/j.jad.2024.01.119. Erabilgarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032724001290?via%3Dihub>
9. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Eskuragarri: [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 27-30 November 2023 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2023-11-27-prac-meeting-highlights)
10. Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. 01-11-2024 FDA Drug Safety Communication. Eskuragarri: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type>
11. Minnema, LA; Giezen, TJ; Souverein, PC; Egberts, TCG; Leufkens, HGM; Gardarsdottir, H: "Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior: A VigiBase Study", in Drug Safety, 42.7: 887-895 (2019ko uztaila). DOI: 10.1007/s40264-018-00789-9. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581921/>

# Sendagaiei buruzko oharrak

## Katarata-kirurgiaren ondoren, azetazolamidak eragindako biriketako edema ez-kardiogeniko errepikatua

**F**ARMAKOZAINKETAKO Unitatean, azetazolamidarekin biriketako edema ez-kardiogeniko baten kasua jaso da. Hilabete eta erdian, biriketako edema gertakari bi izan dituen 79 urteko gizon baten kasua da. Gertakari horietako bakoitzaren aurretik 250 mg azetazolamida hartu zuen ahotiko dosi bakarrean, katarata-kirurgiaren ostean (begi bakoitzean bat) begi barneko presioak gora egin ez zezan.

### Kasua

79 urteko gizonezko bat da. Pazientearen aurrekariak: hipertentsio arteriala, dislipidemia, lehen mailako blokeo aurikulobentrikularra. Ohiko tratamendua: 20/12,5 mg/24 h lisinopril/hidroklorotiazida, 5 mg/24 h felodipino, 20 mg/24 h omeprazol, 1 mg/24 h lorazepam.

Lehen gertakaria. 2023/09/12an, goizez, ezkerreko begiko katarata-ebakuntza egin zioten. Bazkalostean, 250 mg-ko azetazolamida-pilula bat eta metamizol-pilula bat hartu zituen. Orduak igarota, koadro hau izan zuen: zorabioa, beheakoa, hipotentsioa (80/50 mmHg, Fx 70 lpm), zianosia, sinkope-gertakari bat eta horren ondorengo mina toraxean. Zainketa intentsiboetako unitatean ospitaleratu zuten. Sarrera-analitika: 1,48 mg/dl kreatinina, 10 ng/L bihotz-troponina T ultrasentikorra,  $1,65 \times 10^3/\mu\text{L}$  leukozito, heineko koagulazioa, 2,90 mmol/L laktato. Tratamendu enpiriko bat hasi zen zeftriaxonarekin eta azitromizinarekin.

TAC abdominopelbikoak biriketako edema akutua iradokitzen duten aurkikuntzak erakutsi zituen, eta ezin zen baztertu azpiko pneumonia-prozesurik. Ez zen objektibatu biriketako enbolia-daturik.

Maila kardiologikoan, lehen mailako blokeo aurikulobentrikular jakin bat zegoen, estrasistole bentrikular isolaturen batekin. Bihotz-funtzio global kontserbatua.

Fase akutuko erreakzionatzaileen kurba batean, 71 ng/ml prokalzitonina agertu zen (2023/09/13); baina jaisten joan zen, 2023/09/18an 1,66 ng/ml prokalzitonina izan arte. Hemokultibo negatiboak, gernu-antigeno negatiboak, urokultibo negatiboak.

Koadroak biriketako edema akutuen inpresioa ematen bazuen ere, sepsiaren datu analitikoak zituen, prokalzitoninaren goratze nabarmenarekin eta garuneko propeptido natriuretiko aminoterminalaren (NT-proBNP) igoerarik gabe. Eboluzioa ona izan zen, eta alta eman zitzaion 2023/09/19an. Diagnostikoak: arnas gutxiegitasun akutua. Filiatutako germetik gabeko pneumonia.

Bigarren gertakaria. 2023/10/31n, 09:00etan, eskuineko begiko katarata-kirurgia izan zuen. Horren ostean, gosalduta eta 250 mg-ko azetazolamida-pilula bat hartu zuen. Azetazolamida hartu eta ordu eta erdira, toraxaren erdialdeko opresioa eta zorabioak hasi ziren, eta izerditan, zurbil eta sinkopeak jota egon zen. Ez zuen sukarririk izan. Pneumologia Zerbitzuan ospitaleratu zuten.

Toraxeko X izpiak: bihotz-toraxeko indize normala. Biriketako infiltratuak eskuineko hemitoraxean eta ezkerreko behe-gingilean. Irudia arnas distresarekin bateratu daiteke.

Hemokultibo negatiboak. SARS-CoV-2 antigenoa: negatiboa. Prokalzitonina: 27,60 ng/ml; NTproBNP: 170 pg/mL; bihotz-troponina T ultrasentikorra: 14 ng/L.

Fluxu handiko sudur-kanularen bidezko oxigenoterapia jarri zitzaion eta kortikoide sistematikoen, antibiotikoen eta neurri orokorren zeuzkan tratamendu bat hasi zen. Ondorioz, eboluzio kliniko ona izan zuen. 2023/11/06an, 0,72 ng/ml prokalzitonina zeukan.

Toraxean zeharreko ekokardiograma: Ezkerreko bentrikuluak ez zeukan dilataziorik, baina hipertrofia zentrokide arin bat zeukan. Funtzio sistoliko globala eta uzurkortasun segmentarioa kontserbatuta. Eskuineko bentrikulua dilatatu samar dago, baina funtzioa kontserbatuta dauka. Ez dago biriketako hipertentsio adierazgarririk iradokitzen duen bestelako daturik. Ez dago aldaketa adierazgarririk aurretiazko azterketaren aldean.

2023/11/07an, alta eman zioten, % 97ko SatO<sub>2</sub> basalekin. Diagnostikoa: azetazolamida eragindako biriketako edema ez-kardiogeniko.

Midak eragindako biriketako edema ez-kardiogenikoa.

Mediku jakinarazleak eragile bakartzat hartu zuen ahotiko 250 mg azetazolamida, gertakari bietan.

### Iruzkina

Azetazolamida sulfonamida ez-bakteriosztatikoa eta anhidrasa karbonikoaren inhibitzailea da. Egokia da bihotz-gutxiegitasun kongestiboak, sendagaiek edo erretentsio hidrosalinoak eragindako edemetarako, eta epilepsiako tratamendu adjuvante gisa. Gainera, begietan, azetazolamidak humore urtsuaren ekoizpena inhibitzen du gorputz ziliarrean, eta begi barneko presioa jaisten du; beraz, glaukoma tratatzeko ere bada erabilgarria. Begi barneko presioa maiz igotzen da katarata-kirurgiaren ostean; hori dela eta, ebakuntzaondoko profilaxiarako maiz erabiltzen da ahotiko azetazolamida, begi barneko presio-igoera hori ez izateko, hain zuzen (1).

Azetazolamidari ondorio kaltegarri batzuk lotu zaizkio, hala nola nekea, parestesia, goragalea, zorabioak, hipokalemia, giltzurruneko harriak eta pisu-galera. Konplikazio arraro baina larrien artean, Stevens-Johnsonen sindromea, nekrolisi epidermiko toxikoa eta anemia aplasikoa daude (2).

Edemox<sup>®</sup>-ren fitxa teknikoan (azetazolamida), biriketako edema ez dago jasota SEO-Ken artean. Hala ere, kasu batzuk deskribatu dira literatura medikoan (3, 4).

Gainera, farmakozainketako datu-baseetan, azetazolamidak eragindako biriketako edemak erregistratu dira. Izan ere, EudraVigilance sistemaren bertsioan (EMAren farmakozainketako datu-basean), 33 kasu erregistratu dira. Kasuen erdiak baino gehiago medikuek jakinarazi dituzte (n = 23, % 69,7).

Kasuen ezaugarriak 1. taulan deskribatu dira. 33 kasuetatik, 23 (% 69,7) gizonezkoak izan dira. 32 kasu (% 97,0) larrizat jo zituzten. 28 kasutan (% 84,8), azetazolamida zen farmako susmagarri bakarra. Batez besteko adina hau izan zen:  $70,5 \pm 13,0$  urte. 20 kasutan (% 60,6), katarata-kirurgia zen azetazolamidaren indikazioa. Paziente askok (% 54,5) ahotiko 250 mg-ko dosi bakarra hartu zuten. Gainera, askori arin hasi zitzaizkien sintomak; hain zuzen, 17 kasutan (% 51,5) 10-90 minutuko latentzia egon zen. Paziente gehienek, hasieran,

### 1. taula. EudraVigilance sisteman azetazolamidari loturik dauden biriketako edema kasuen ezaugarri orokorrak.

	Guztira (%)
<b>Sexua</b>	
Gizonezkoa	23 (%69,7)
Emakumezkoa	10 (%30,3)
<b>Adina, urteak</b>	
Batezbestekoa ± DE	70,5 ± 13,0
<b>Oharra</b>	
Katarata-kirurgia	20 (%60,6)
Glaukoma	6 (%18,2)
Azidosi metabolikoa	1 (%3,0)
SPECT	1 (%3,0)
Ezezaguna	5 (%15,2)
<b>Dosia/emateko modua</b>	
250 mg-ko dosi bakarra, ahotik	18 (%54,5)
500 mg-ko dosi bakarra, ZB	2 (%6,1)
Bestelakoak	7 (%21,2)
Ezezaguna	6 (%18,2)
<b>Latentzia</b>	
10-90 minutu	17 (%51,5)
Hartu ondorengo 24 orduetan	9 (%27,3)
Bestelakoak	3 (%9,1)
Ezezaguna	4 (%12,1)
<b>Amaiera</b>	
Osatuta	18 (%54,5)
Hilda	7 (%21,2)
Osatze-bidean	5 (%15,2)
Osatu gabe	1 (%3,0)
Ezezaguna	2 (%6,1)
<b>Berresposizioa</b>	
Positiboa	5 (%15,2)

antzeko sintomak izan zituzten, hala nola hipoxia, zianosia, hipotentsioa eta disnea. Bestetik, 5 kasu berresposizio positiboa izan zuten.

31 pazienteri dagokienez, biriketako edemaren amaierari buruzko informazioa egon zen eta hauetatik, 18 paziente osatu ziren, 7 hil ziren, 5 osatzeko bidean zeuden, eta paziente 1 osatu gabe zegoen jakinarazi zen

unean. 7 hildakoei dagokienez, 5 kasutan, 250 mg azetazolamida ahotiko dosi baka- rrean hartu eta 10 minutura, 15 minutura, 40 minutura, 90 minutura eta ordu gutxi- ren buruan gertatu zen biriketako edema (au- topsiak baieztatutako 4 kasu). Gainerako bi kasuei dagokienez, batean ez zegoen infor- mazio nahikorik azetazolamidarekiko kau- salitate-erlazioa ebaluatzeko; bestean, azken kasuan, azetazolamidaren orde- z, kau- sa alternatibo bat egon zen, pazientearen heriotza sepsi bateko bronkopneumonia sekundario baten ondorioa izan baitzen.

Ez dakigu zein den azetazolamida eta bi- riketako edema lotzen dituen mekanismo zehatza. Etiologia alergikoa da iradokizune- tako bat, balitekeelako azetazolamidaren eta sulfonamiden arteko errektibotasun gurutzatua egotea. Hala ere, ikerketa egin berri batzuen arabera, aukera gutxi dago horrela izateko. Brackettek eta beste batzuek (5) baieztatzen dute N1 eratzun heterozik- likoa dela sulfonamida antibiotikoen au- rreko I. motako berehalako hipersentikorta- sun-erreakzioen determinantea; hala ere, sulfonamida ez-antibiotikoez ez daukate ezaugarri hori. Beste egile batzuek hidrok- lorotiazida-hipersentikortasunaren antzeko hipotesia azaltzen dute (6).

Beste alde batetik, deskribatutako kasuko gertakari bietan, pazienteak prokaltzitonina- maila altua izan zuen; beraz, jatorri infekzioso- a baztertu zen. Prokaltzitonina infekzio bakte- rianoaren biomarketaile espezifikotzat har- tzen da; hala ere, kasu batzuetan, prokaltzi- tonina-maila altua daukaten farmako-hiper- sentikortasunak ere deskribatu dira (7).

Ondorioz, larritasuna ikusita, garrantzitsua da anamnesi zorrotz baten bidez, azetazo- lamidaren biriketako kalte sekundarioa susmatzea. Lehen esposizioan diagnostika- tuz gero, ondoren ez litzateke errepikatuko.

## Bibliografia

- Zamvar, U; Dhillon, B: "Postoperative IOP prophylaxis practice following uncomplicated cataract surgery: a UK-wide consultant survey", in *BMC Ophthalmol*, 5:24 (2005). DOI: 10.1186/1471-2415-5-24
- Popovic, MM; Schlenker, MB; Thiruchelvam, D; Redelmeier, DA: "Serious Adverse Events of Oral and Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors", in *JAMA Ophthalmol*, 140.3: 235-242 (2022). DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.5977.
- Guven Yilmaz, S; Palamar, M; Gurgun, C: "Acute pulmonary oedema due to single dose acetazolamide taken after cataract surgery", in *BMJ Case Rep*: bcr2016214829 (2016). DOI: 10.1136/bcr-2016-214829.
- Schwartz, AH; Sieminski, S: "Acetazolamide induced noncardiogenic pulmonary edema, an underreported serious adverse event", in *Am J Ophthalmol Case Rep*: 101827 (2023). DOI: 10.1016/j.ajoc.2023.101827.
- Brackett, CC; Singh, H; Block, JH: "Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group", in *Pharmacotherapy*, 24.7: 856-870 (2004).
- Knowles, SR; Wong, GA; Rahim, SA; Binkley, K; Phillips, EJ; Shear, NH: "Hydrochlorothiazide- induced noncardiogenic pulmonary edema: an underrecognized yet serious adverse drug reaction", in *Pharmacotherapy*, 25.9: 1258-65 (2005). DOI: 10.1592/phco.2005.25.9
- Ahuja, T; Chung, FR; Ruiz-Maya, T: "Drug Hypersensitivity due to Azathioprine with Elevated Procalcitonin", in *Case Rep Dermatol Med*, 2018:2648325 (2018). DOI: 10.1155/2018/2648325.

## Bortioxetina eta haluzinazio-arriskua

**F**ARMAKOZAINKETAKO Unitatean, adaptazio-nahasmendua duen pa- ziente baten bortioxetinari lotutako haluzinazio-kasu bat jaso da.

### Kasua

82 urteko emakumea da. Ez dauka osasun mentaleko aurrekaririk, ez pertsonalik ez familiarik, egungo gertakaria izan aurretik.

2021eko maiatzean, antsietate- eta depre- sio-nahasmendua diagnostikatu zioten. Lehen mailako arretatik, 2021/05/14an, 20 mg zitalopram hartzen hasteko esan zi- tzaion. 2021/06/10ean, medikuari esan zion zitalopramak zorabioak eragiten zi- zkiola; beraz, dosi txikiago bat jarri zitzaion:

10 mg zitalopram. Azkenik, 2022/05/17an, zitaloprama eten zen, buruko minak izan eta buru-arintasuna sentitzeagatik.

Psikiatrarenera joateko esan zitzaion, dolu patologikoa balora ziezaion; ondoren, 2023/01/10ean, kontsultara itzuli zen, eta hipotimia, hipobulia, ilusiorik eza eta uzkur- tze hedonikoa objektibatu zitzaizkion. Hur- bilerraz eta laguntzeko prest azaltzen zen, eta forma eta eduki zuzeneko hizketaldi natural eta koherentea dauka. Ukutzen du antsietatea daukanik, ez du klinika psiko-

tikorik azaltzen, eta erabat ukatzen du ideia autoerasokorrik edo heteroerasokorrik daukanik. Logura iraunkorra zeukan. Adaptazio-nahasmendurako, 24 orduetik behin 5 mg bortioxetina hartzeko errezeta egin zitzaion. Ohiko tratamendua: 15 egunetik behin 0,266 mg hidroferol; 24 orduetik behin 1 mg lorazepam.

Tratamendu bortioxetina hasi eta bi egunera, pazienteak haluzinazioak zeuzkala zioen; beraz, tratamendua eten zen. Sendagaia kendutakoan, pazienteak osatu egin zen eta ez zuen haluzinazio gehiagorik izan.

## Iruzkina

Haluzinazioa zentzumenezko esperientzia bat bezela azal daiteke, egiazko pertzepzioaren antzekoa, baina kanpoko inguruneari dagokion zentzumenezko estimulua ez duena. Haluzinazioak zentzumen guztietan gerta daitezke, entzumena, ikusmena, usaimena eta zintesiakoa barnean hartuta, besteak beste (1). Esperientzia haluzinatorioak nahasmendu askoren agerpen klinikoak dira, hala nola eskizofreniarena, nahasmendu bipolarrarena, nahasmendu obsesibo-konpultsiboarena eta trauma osteko estresaren nahasmenduarena. Nerbio-sistema zentralaren nahasmenduetan ere deskribatu dira, hala nola Parkinson-en gaixotasunean, demenztian, epilepsian, istripu kardiobaskularrean eta burmuineko lesio eta tumoreetan. Zentzumenetako nahasmenduetan ere bai, hala nola entzuteko edo ikusteko desgaitasuntan (2). Horretaz gain, farmako batzuei loturiko haluzinazioak ere deskribatu dira, hala nola antiepileptikoekin eta antidepresiboekin, besteak beste.

Bortioxetina antidepresibo bat da, eta haren ekintza-mekanismoa lotuta dago hartzaile serotoninergikoaren jarduna zuzenean modulatzearekin eta serotonina-garraitzailea inhibitzearekin (5-HT). Datu ez-klinikoen arabera, bortioxetina neurotransmisioa modulatu du zenbait sistematan, barnean hartuta, batez ere, serotoninarena; baina, baliteke noradrenalinaren, dopaminaren, histaminaren, azetilkolinaren eta azido gamma-aminobutirikoaren (GABAren) sistematan eta glutamato-sistematan ere izatea eragina. Ohiko ondorio kaltegarrien artean hauek daude: goragalea eta gorakoak, beherakoa, idorreria, dispepsia, pruritoa eta zorabioak. Nahasmendu psikiatrikoen artean, loaldi anormalak, loezina, agitazioa eta oldarkortasuna daude deskribatuta (3).

Bortioxetinari loturiko haluzinazioak ez daude deskribatuta literatura medikoan; hala ere, kasuak erregistratu dira farmakozainketako datu-baseetan (FEDRA, EudraVigilance).

(FEDRA, EudraVigilance). FEDRA (Espainiako farmakozainketak sistema datu-basean), bortioxetinari loturiko haluzinazioen 11 kasu jakinarazi dira, eta horietariko 8 larriak izan ziren. Bestetik, EudraVigilance sistemaren (EMARen farmakozainketak datu-basean), 96 kasu daude, eta horietatik 78 (% 79,6) larritzat jo zituzten. Kasuen ezaugarriak 1. taulan deskribatu dira. 96 kasuetatik, 64 (% 66,7) emakumezkoak ziren. Batez besteko adina hau izan da:  $46,42 \pm 12,66$  urte. 79 kasutan (% 82,3), farmako susmagarri bakarra bortioxetina da. 43 kasutan (% 44,8), ez zegoen beste kausa alternatiborik bortioxetina gain; beraz, ezin zaio beste ezeri egotzi haluzinazioen agerpena. 26 kasutan (% 27,1), latentziari buruzko informazioa egon zen: 10etan, haluzinazioak tratamendua hasi eta lehen 7 egunetan hasi zen; 6tan, tratamenduko bigarren astean; 7tan, tratamenduko lehen 16 eta 30 egunetan, eta 3tan, tratamendua hasi eta 30 egun igaro ondoren. 50 pazienteri dagokienez, haluzinazioen amaierari buruzko informazio hau egon zen: 32 osatuta eta 10 osatzeko bidean zeuden, jakinarazi ziren unean.

**1. taula. EudraVigilance sisteman bortioxetinari loturiko dauden haluzinazio kasuen ezaugarri orokorrak.**

	Guztira (%)
<b>Sexua</b>	
Gizonezkoa	30 (%31,2)
Emakumezkoa	64 (%66,7)
Ezezaguna	2 (%2,1)
<b>Adina, urteak</b>	
media $\pm$ DE	$46,42 \pm 12,66$
<b>Latentzia, egunak</b>	
0-7	10 (%10,41)
8-15	6 (%6,25)
16-30	7 (%7,3)
> 30	3 (%3,1)
Ezezaguna	70 (%72,9)
<b>Amaiera</b>	
Osatuta	32 (%33,3)
Osatzeko bidean	10 (%10,4)
Osatu gabe	8 (%8,3)
Ezezaguna	46 (%47,9)
<b>Farmako susmagarriak</b>	
Bortioxetina	79 (%82,3)
Bortioxetina + beste bat	9 (%9,4)
Bortioxetina + beste batzuk	8 (%8,3)

EudraVigilance sisteman, ROR (Reporting Odds Ratio) hau kalkulatu da bortioxetinari loturiko haluzinazioen jakinarazpeneko desproporzio-neurri gisa:  $ROR = 2,33 \%$  95 KT (1,90-2,84). Hau da, datu-base horretan, proporzioan, haluzinazio gehiago jakinarazten dira bortioxetinari loturiko gainerako sendagaiei loturik baino.

Bortioxetina haluzinazioak eragiteko erabili dezakeen ekintza-mekanismoa ezezaguna da. Hala ere, bortioxetina jardura serotoninergikoa, dopaminergikoa eta GABAergikoa modulatu ditu; eta ekintza horiek haluzinazioak eragiten dituzten beste farmako batzuekin partekatzen ditu, hala nola ISRSekin (4, 5) eta baklofenoarekin (6). Horrek azal dezake haluzinazio horiek eragiteko mekanismo posible bat.

Ondorioz, nahiz eta oraingoz ez den ezarri bortioxetinarekin eta haluzinazioen arteko kausazko erlaziorik, analisi honek segurtasun-seinale posible bat erakusten du bortioxetina eta haluzinazioak lotzeko. Hori dela eta, garrantzitsua da osasun-arloko profesionalak Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea ezagutzen dituzten kasuak.

## Bibliografia

- Montagnese, M; Leptourgos, P; Fernyhough, C; Waters, F; Laro, F; Jardri, R; McCarthy-Jones, S; Thomas, N; Dudley, R; Taylor, JP; Collerton, D; Urwyler, P. "A Review of Multimodal Hallucinations: Categorization, Assessment, Theoretical Perspectives, and Clinical Recommendations", in *Schizophr Bull*, 47.1.: 237-248 (2021eko ekainaren 23a). DOI: 10.1093/schbul/sbaa101.
- Tang, SW; Tang, WH. "Hallucinations: diagnosis, neurobiology and clinical management", in *Int Clin Psychopharmacol*, 35.6: 293-299 (2020ko azaroa). DOI 10.1097/YIC.0000000000000313.
- Brintellix®-en fitxa tekniko (bortioxetina), hemen ikusgarri <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Hoyer, D. "Targeting the 5-HT system: Potential side effects", in *Neuropharmacology*, 179: 108233 (2020ko azaroaren 15a). DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108233. 2020ko abuztuaren 14ko EPUB.
- Waltreit, R; Eifler, S; Schirmbeck, F; Zink, M. "Visual and auditory hallucinations associated with citalopram treatment", in *J Clin Psychopharmacol*, 33.4: 583-4 (2013ko abuztua). DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829771ca.
- Zari Meidani, F; Rahmati, R; Ghorbankhani, M; Reisi-Vanani, V; Alavi Farzaneh, B. "Neumomediastino: informe de un caso de toxicidad por baclofeno", in *Int J Surg Case Rep*, 111: 108901 (2023ko urria). DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108901. 2023ko urriaren 3ko EPUB

# Fitxa teknikoak segurtasun arazoak direla eta eguneratzea. PRACen gomendioak

**S**ENDAGAI jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratzea eragin duten segurtasun-seinaleak, Sendagaien Europako Agentziaren PRAC-ek gomendatuta (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Hemen kontsulta daiteke zerranda osoa:

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

<b>B anfoterizina, formulazio lipidikoa - Hiperpotasemia</b>	Hiperpotasemia kasuak jakinarazi dira (horietariko batzuek bihotz-arritmia eta bihotz-geldialdia eragiten dituzte). Gehienak giltzurrun-gutxiegitasuna zeukaten pazienteengan gertatu ziren; beste kasu batzuk aurretik hipopotasemia zeukaten pazienteengan, potasio-gehigarriak eman ondoren.
<b>Zefotaxima - Sendagaiengatik erreakzioa: eosinofilia eta sintoma sistemikoak (DRESS)</b>	Larruazalari loturiko ondorio kaltegarri larriak jakinarazi dira, hilgarriak izan baitaitezke, besteak beste: exantema-pustulosi orokortua; Stevens-Johnsonen sindromea; nekrolisi epidermiko toxikoa, eta eosinofilia eta sintoma sistemikoak (DRESS).
<b>Dapagliflozina; dapagliflozina, metformina; dapagliflozina, saxagliptina - Hartutako fimosia eta fimosia</b>	Fimosi eta hartutako fimosien kasuak jakinarazi dira dapagliflozinarekin infekzio genitalak tartean izan direnean, eta, batzuetan, erdaindu behar izan da.

## Farmakozainketako XIII. Jardunaldiak

2024ko azaroaren 12an eta 13an, Oviedon, Farmakozainketako XIII. Jardunaldiak izango dira, Asturiasko Farmakozainketa Zentroak antolatuta. Jardunaldietan, sendagaien segurtasuna bermatzeko estrategia berriak landuko dira, hala nola osasunaren arloko adimen artifizialaren garapena.

Sendagaien ondorio kaltegarrien arazoan interesatuta dauden osasun arloko profesional guztientzat dira jardunaldiak. Denak bultzatu nahi ditugu modu aktibo batean parte hartzera eta mahai-inguruetan komunikazio zientifikoak aurkeztera, bai ahozko komunikazio gisa, bai poster formatu gisa.

  **Informazioa eskuratzeko eta izena emateko:**  
<https://jornadasfarmacovigilanciaasturias.com/>

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

### Farmakozainketako Unitateari



94 400 7070



94 400 7103



[farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)

#### Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza  
Iñigo Aizpurua,  
Montserrat Garcia  
Itziar Albizua  
Ramón Saracho  
Jesús Fernández de Mendiola



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

Buletin hau idazten Barrualde-Galdakao ESiko ospitale Farmaziako egoiliarra den Marta Rodríguezek lagundu du.

Lege-gordailua BI-2154-07