



Aurkibidea

Farmakoak eta dastamen-nahasmenduak

Euskadiko Zentinelan Farmazien Sarea abian jartzea

Medikamentuei buruzko oharra

- Eritema multiforme dupilumabarekin
- Transplante ondoko tratamendu immunoezabatzaileari lotutako kardiopatia hipertrofikoa

Fitxa teknikoak

segurtasunagatik eguneratzea.
FAEEB – Farmakozainketako
Arriskuen Ebaluazioko Europako
Batzordearen Gomendioak

Farmakoak eta dastamen-nahasmenduak

DASTAMEN-nahasmenduak (disgeusia, hipogeusia, ageusia) sendagaien eragindako ondorio kaltegarriak (SEOK) mota bat dira. Ondorio horiek, askotan, ez dira jakinarazten, itxuraz garrantzi kliniko txikia dutelako. Hala ere, eragin nabarmena izan dezakete elikadura-ohituretan, eta horrek pazienteen nutrizio-egoeran eta gogo-aldartean eragin dezake (1).

Farmakoak erabiltzeagatik honako nahasmendu hauek gerta daitezke:

- Hipogeusia eta ageusia: zapore baten edo batzuen zapore-pertzepzioa murriztea edo desagertzea.
- Disgeusia: Estimulu batekiko gustuaren pertzepzio nahasia, zapore arraroak (zapore metalikoa, zapore garratzak, zapore mingotsak...).

Proposatutako ekintza-mekanismoak, zeinen bidez farmakoek zaporearen alterazioak eragin baititzakete, lotuta daude zaporearen errezeptoreen gaineko zuzeneko ekintzekin edo zeharkako mekanismoekin, hala nola: zinkaren maila serologikoen erasana, xerostomia, glositis edo kandidiasia (1).

Jarraian, dastamen-nahasmenduekin lotutako talde farmakologiko batzuk aztertzen dira:

Kimioterapikoak

Agente kimioterapikoek dastamen-nahasmenduen prebalentzia handia dute: tratamendu kimioterapikoa jasotzen duten pazienteen % 46-76 bitartekoa. Dastamen-nahasmendu horiek garrantzitsuak dira, paziente horiek izan dezaketen malnutrizio-arriskuagatik; izan ere, horrek haien osasun-egoera larriagotu dezake (2).

Agente kimioterapikoek disgeusia edo beste nahasmendu batzuk eragiteko mekanismoak askotarikoak dira, eta, batzuetan, ezezagunak, baina horietako batzuk honako hauen ondorio izan daitezke (3):

- Dastamenaren errezeptoreetan zuzeneko eragina izatea, hortzoi-arrailearen edo listuaren bidezko medikamentu-jariatzeagatik. Pazienteek zapore metalikoa edo "kimikoa" nabari dezakete. Dastamen-nahasmendu hori luzatu egin daiteke, farmakoa kanporatzeko denbora luzatzeagatik edo farmakoak dastamenaren errezeptoreei eragin diezaiekeen kalteagatik.
- Listu-jarioa murrizteak eragina izan dezake dastamen-errezeptoreek zaporeak detektatzeko duten pertzepzio-gaitasunean.
- Zitostatikoek mitosian izan dezaketen ekintzak eragina izan dezake zaporearen errezeptoreen erreplikazioan (4).

Kasu gehienetan, zaporearen alterazioak desagertu egiten dira aste edo hilabete batzuen buruan, baina, kasu batzuetan, gehiago iraun dezakete (3). Neurri espezifikoko ez-farmakologikoak har daitezke sendagaien eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) horren sintomatologia hobetzeko: zapore-emailak erabiltzea, ur gehiago edatea, elikagai suabeagoak kontsumitzea edo elikagaiak hotz hartzea (5).

Angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI) eta II angiotentsinaren errezeptorearen antagonista (ARA II)

ARA-II (6) eta AEBIek ere sor dezakete SEOK hori, odoleko zink-mailak murrizteagatik edo metalarekin konplexuak sortzeko gaitasuna dutelako. Zink metaloproteinak listu-jariakinean daude, eta beharrezkoak dira dastamenaren errezeptoreak mantentzeko. Dastamen-nahasmenduak ohikoagoak dira sulfihidrido (-SH) talde bat duten AEBIetan (7).

Horren adibide gisa, kaptoprilak 1980-1990 urteetatik erreferentziatutako kasuak ditu (8,9). Hala, kaptoprilari lotutako disgeusia pazienteen % 2-4an deskribatzen da tratamenduaren lehen 3 hilabeteetan, eta itzulgarria eta automugatua da (2 hilabete), baita farmakoa modu jarraituan ematen denean ere, eta badirudi dosi altuetan erabiltzearekin lotuta dagoela (10).

Antimikrobianoak

Disgeusia eragin dezaketen farmakoen artean, hauek daude, besteak beste (1): beta-laktamikoak, makrolidoak, kinolonak, tetraklinak eta terbinafina.

Hala, adibidez, ahotik emandako terbinafinak ageusia osoa eragin dezake tratamendu luzeetan, baina erreazio hori, oro har, automugatua izaten da; hala ere, kasu batzuetan adierazi da ageusiak bere horretan jarraitzen duela tratamendua kendu arren (12).

Zaporearen alterazioak agertzearen eta antimikrobianoak erabiltzearen artean bitarteko izan litezkeen zuzeneko ekintza-mekanismoak deskribatu ez badira ere, medikamentu horien beste ondorio kaltegarri batzuk aurki

ditzakegu, hala nola kandidiasia (amoxizilina, metronidazola), xerostomia (metronidazola) edo glositisa (doxiziklina). Horiek dastamen-nahasmenduak azal ditzakete ondorio kaltegarri primario horren ondorio gisa (1, 11).

Lidokaina eta zapore mingotsa

Dastamen-papilen zelulen dastamen-erzeptoreen artean, zapore mingotsak atzematen dituzten T2R errezeptoreak daude. Lidokainak errezeptore horiek aktibatzeo gaitasuna du, eta, horregatik, zapore mingotsa agertzea espero daitekeen SEOK bat da, medikamentu hori bide sistemikotik zein modu lokalean erabiltzen denean prozedura odontologikoetan (13, 14).

Zinkaren kelanteak diren medikamentuak

Alopurinolak, fibratoek, estatinek eta antihipertentsiboek, zinkarekin konplexuak sortzeko duten gaitasunagatik, disgeusia edo ageusia eragin dezakete (15).

Beste farmako batzuk

Hamed Mortazavik eta beste batzuek 34 artikuluren azterketa sistematikoa egin dute. Azterketa horretan, dagoeneko disgeusia-

ren eragile gisa aipatu direnez gain, honako hauek identifikatu dituzte: azelastina paziente asmatikoetan (% 56raino, kortikoideen tratamendu konbinatua duten pazienteetan), lifitegrast begi-tantetan (% 16,4), inhalatutako loxapina (% 8,5-17), ahotiko nortriptilina (% 13-18,5), dihidroergotamina eta iodo erradioaktiboa (% 26,3) (16).

Ondorioak:

- Medikamentuekin lotutako disgeusia dirudiena baino handiagoa izan daiteke, zaila delako farmako bat ondorio kaltegarri horrekin lotzea.
- Osasun-langileek kontuan hartu behar dute handia dela kimioterapikoei lotutako zapore-alterazioen prebalentzia, eta medikamentu-jatorria sartu behar dute dastamen-nahasmenduak dituzten pazienteen diagnostiko diferentzialean.
- Medikamentu-jatorriko disgeusia automugatua eta itzulgarria izan daiteke, eta, beraz, osasun-aholku egoki batek mota horretako erreakzioen inpaktua arindu dezake.

Erreferentziak:

1. Taste and olfactory disorders in adults: Anatomy and etiology. UpToDate 2025eko maiatzia.
2. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333
3. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157
4. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010;15(8):913-920. doi:10.1634/theoncologist.2009-0333
5. Rehwaltd M, Wickham R, Purl S, et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(2):E47-E56. doi:10.1188/09.onf.e47-e56
6. Tsuruoka S, Wakaumi M, Nishiki K, et al. Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(6):807-812. doi:10.1111/j.1365-2125.2003.02063.x
7. Micromedex - Martindale. ACE inhibitors MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Averse Effects And Treatment. Online konsultatua 14/05/2025.
8. Boyd I. Captopril-induced taste disturbance. *Lancet*. 1993;342(8866):304. doi:10.1016/0140-6736(93)91850-l
9. Zazgornik J, Kaiser W, Biesenbach G. Captopril-induced dysgeusia. *Lancet*. 1993;341(8859):1542. doi:10.1016/0140-6736(93)90686-b
10. *Micromedex Captopril Adverse effects/ Gastrointestinal effects/ Disorder of taste. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects (openathens.net)*. 2025/05/14an konsultatua.
11. BOTPLUS búsqueda de reacciones adversas - medicamentos. 2025/05/14an konsultatua.
12. Bong JL, Lucke TW, Evans CD. Persistent impairment of taste resulting from terbinafine. *Br J Dermatol*. 1998;139(4):747-748. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02485.x
13. Miller ZA, Mueller A, Kim T, et al. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14. *Cell Rep*. 2023;42(12):113437. doi:10.1016/j.celrep.2023.113437
14. Dutta Banik D, Medler KF. Taste Receptor Signaling. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;275:33-52. doi:10.1007/164_2021_442
15. Mizuta E. *Yakugaku Zasshi*. Impact of Taste Sensitivity on Lifestyle-related Diseases. 2015;135(6):789-792. doi:10.1248/yakushi.14-00250-510.1248/yakushi.14-00250-5
16. Mortazavi H, Shafiei S, Sadr S, Safiaghdam H. Drug-related Dysgeusia: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. 2018;16(6):499-507. doi:10.3290/j.ohpd.a41655

Talde farmakologikoa	Farmakoak	Zaporearen alterazioa	Ekintza-mekanismoa
Kimioterapikoak (% 46-76)	Zisplatinoa, bleomizina, karboplatinoa, imitaniba, sorafeniba, pazopaniba, bevacizumaba, temsirolimusa, sunitiba, sonidegiba, kriotiniba, pertuzumaba eta lapatiniba.	Disgeusia metalikoa, zapore "kimikoa".	Zuzeneko eragina zaporearen errezeptoreetan, dastamen-errezeptoreen murrizketa, zelula errezeptoreen mitosiaren inhibizioa.
Antihipertentsiboak (% 2-4)	AEBlak (kaptoprila, enalaprila, ramiprila), ARA-II (losartana, valsartana, kandesartana).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Odoleko zink-mailak murriztea, zinkarekin konplexuak eratzea.
Antimikrobianoak	Amoxizilina (% 5), klaritromizina (% 8-19), metronidazola (% 2-9), etanbutola, doxiziklina, anfoterizina, ofloxacina (% 1-7 erabilera otikoa), terbinafina (% 2,8).	Disgeusia, ageusia, hipogeusia.	Azalpen posiblea kandidiasia, glositisa eta xerostomia produzitzeagatik.
Anestesiko lokalak	Lidokaina.	Disgeusia mingotsa.	T2R errezeptoreen gaineko zuzeneko eragina.
Antihistaminikoak	Azelastina (% 4-19,7),	Disgeusia.	-
Agente antitiroideoak	I 131 iodoa.	Disgeusia.	Zaporearen zelula errezeptoreen gaineko toxikotasuna.
Antipsikotikoak	Loxapina (% 8,5-17), nortriptilina (% 13-18).	Disgeusia.	-
Beste batzuk	Alopurinola, estatinak, fibratoak.	Disgeusia metalikoa.	Zinkarekin konplexuak eratzea.

Euskadiko Zentinelan Farmazien Sarea abian jartzea

2025eko ekainean, urtebete bete da Euskal Autonomia Erkidegoko Administrazio Orokorren eta Arabako, Bizkaiko eta Gipuzkoako farmazialarien elkargo ofizialen arteko lankidetzaren hitzarmena sinatu zenetik, Euskadin Zentinelan Farmazien Sarea ezarzteko eta garatzeko.

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateko langileak sare horren jarraipen-batzordeko kide dira. Farmazia komunitariotik medikamentuen ondorio kaltegarriak identifikatzeko eta jakinarazteko lankidetzaren sustatzeko sortu zen sare hori.

Farmazia komunitarioan lan egiten duten farmazialariak izan ohi dira paziente batek medikamentu bat hartu aurretik ikusten edo kontsultatzen dituen azken pertsonetako bat, eta, beraz, haien zeregina garrantzitsua da tratamendua betetzen laguntzeko.

Euskadiko Zentinelan Farmazien Sareak medikamentuen ondorio kaltegarriak jakinarazteko sistema indartu nahi du, baita farmazia komunitarioarekiko lankidetzaren sustatu ere.

Hasiera batean, eta lurraldekako ordezkaritza bermatzeko, sare hori 45 farmaziarekin eratu zen (Araba, 8 farmaziarekin; Bizkaia, 22 farmaziarekin, eta, Gipuzkoa, 15 farmaziarekin).

Jarduera hasi aurretik, 2024ko urrian, Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak prestakuntza eman zien sarearen osatzeko hautatu zituzten farmazialariei. Lanbide Sanitarioen Etengabeko Prestakuntzako Euskal Kontseiluak akreditatutako prestakuntza hori 89 farmazialarik gaitzitu zuten.

Ondoren, Euskadiko Zentinelan Farmazien Sarearen funtzionamenduari ekin zitzaion ofizialki.

Sareak jardun duen 7 hilabeteetan, zentinelan farmaziek ondorio kaltegarrien susmoen 270 kasu jakinarazi dituzte. Lurraldeka, 170 kasu Gipuzkoakoak dira, 66 Bizkaikoak eta 34 Arabakoak.

270 kasuetatik, 177 (% 65,6) emakumezkoak dira, eta, 139 (% 51,5), 65 urtetik gorakoak. Emaizari dagokionez, 124 kasu (% 45,9) osatu egin ziren, eta 54 (% 20,0) osatze-bidean zeuden jakinarazpena egin zen unean. Kasuen ezaugarri orokorrak 1. taulan deskribatu dira.

270 kasuetan, 464 ondorio kaltegarri daude. Gehien agertzen diren nahasmenduak gastrointestinalak, nerbio-sistemarenak eta nahasmendu orokorrak dira, bai eta medikamentua ematen den tokiko alterazioak ere (1. irudia).

1. taula. Kasuen ezaugarri orokorrak.

	Kasu kopurua (%)
Sexua	
Emakumezkoak	177 (65,6)
Gizonezkoak	93 (34,4)
Adin-taldeak	
> 65 urte	139 (51,5)
Heldua	125 (46,3)
Nerabea	2 (0,7)
Haurra	3 (1,1)
Ezezaguna	1 (0,4)
Larriak	88 (32,6)
Emaizta	
Osatuta	124 (45,9)
Osatze-bidean	54 (20,0)
Osatu gabe	36 (13,3)
Ezezaguna	56 (20,8)

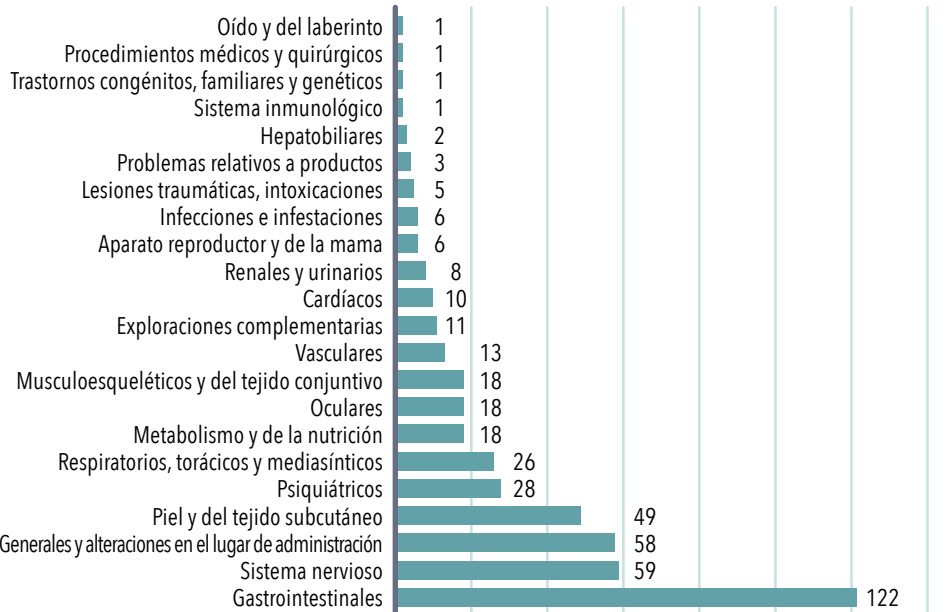
Guztira, 310 farmako susmagarri daude; 80 farmako ATKren N kategorian (nerbio-sistema) sailkatu dira, 68 C kategorian (sistema kardiobaskularra) eta 44 A kategorian (sistema digestiboa eta metabolismoa) (2. taula).

Farmakozainketa-sistemen helburu nagusia da detektatzea ondorio kaltegarri larriak, ezezagunak eta jarraipen gehigarriak duten farmakoekin gertatzen direnak. Aztertutako aldian, Sareak honako kasu hauek jakinarazi ditu: 88 kasu larri (% 32,6), farmakoaren eta MKE ezezagunaren arteko loturen 45 kasu (% 16,7), eta jarraipen gehigarriak duten farmakoekin gertatutako 9 kasu (% 3,3).

2. taula. Inplikaturako farmakoen Sailkapen Sistema Anatomiko, Terapeutiko eta Kimikoaren (ATK) banaketa.

Talde terapeutikoa	Kopurua
Nerbio-sistema (N)	80
Analgesikoak (N02)	32
Psikofarmakoak (N05, N06)	38
Aparatu kardiobaskularra (C)	68
Errenina-angiotentsina sistema (C09)	19
Hipolipemiantek (C10)	21
Aparatu digestiboa eta metabolismoa (A)	44
Antiinfekziosoak, oro har, erabilera sistemikorako (J)	30
Aparatu genitourinarioa eta sexu-hormonak (G)	18
Antineoplasikoak eta immunomodulatzaileak (L)	16
Sistema muskuloeskeletikoa (M)	13
Antiinflamatorioak eta antirreumatikoak (M01)	11
Odola eta organo hematopoietikoak (B)	13
Arnas-sistema (R)	10
Prestakin hormonal sistemikoak, sexu-hormonak izan ezik (H)	9
Zentzumen-organak (S)	4
Dermatologikoak (D)	3
Produktu antiparasitarioak, intsektizidak eta uxagarriak (P)	2
Guztira:	310

Euskadiko Zentinelan Farmazien Sarea sortzeak medikamentuen segurtasunaren zaintza areagotzea ahalbidetzen du, farmazialari komunitarioak pazienteengandik hurbil daudelako eta medikamentuak ezagutzen dituztelako.



1. irudia. Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) banaketa organoaren/sistemaren arabera.

Medikamentuei buruzko oharra

Eritema multiformea dupilumabarekin

FARMAKOZAINKETAKO Unitatean, dupilumabi lotutako eritema multiforme baten kasua jaso da.

Kasua

13 urteko neska nerabea da. AP: arrautzari alergia, asma bronkiala, dermatitis atopikoa eta Gravesen gaixotasuna. Ohiko tratamendua: tiamazola 2.5 mg/d. 2024ko azaroan, Gravesen gaixotasunaren egonkortasun klinikoa ikusita, erabaki zen ahotiko immunoterapiari ekitea, dupilumabarekin konbinatuta, arrautzaren proteinekiko desentzibilizatzeko, aurretik omalizumabarekin porrot egin baitzuen. Dupilumaba eman eta 48 ordura, papula eritematosa dianiforme samarrak ditu eskuetan, ukondotan eta belaunetan; flutikasonarekin tratatu dira, eta hobekuntza partziala izan dute.

Hilabete geroago, dupilumabaren bigarren dosia eman zitzaion, eta, 7 egunen buruan, eskugainean eta atzamarretan eritema-papulak agertu zitzaizkion berriro. Papula batzuek erdigune ilunagoa zuten, zeinak itu hasiberriak izan baitzitezkeen. Gainera, antzeko lesioak zituen ukondoetan, belaunetan eta hobi popliteoetan (kokapen horretan, itxura ekzematosoagoa zuten). Lesioen biopsiak dermatitis espongiotikoa eta interfasekoa erakutsi zuten, azaleko infiltrazio inflamatorio kroniko peribaskularrarekin eta C3 depositu granularrarekin mintz basalean. Eredu hori, histologikoki, bat etor liteke eritema multiforme batekin hasierako fase batean. Pazientea diprogentarekin[®] tratatu zuten bi astez, eta sendatu egin zen.

Iruzkina

Dupilumaba giza IgG4 birkonbinatzen duen antigorputz monoklonala da, eta IL-4ren eta IL-13ren seinalizazioa inhibitzen du. Indikatuta dago honako hauek dituzten pazienteentzat: dermatitis atopikoa, asma, sudurreko polipodun errinosinusitis kronikoa, prurigo nodularra, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) eta esofagitis eosinofila.

Elikadura-alergian, dupilumaba soilik erabiltzearen emaitza klinikoak ez dira izan oso esperantzagarriak, baina, bestalde, ahotiko immunoterapiaren lagungarri gisa

badirudi emaitza onak dituela. Zentro antzeko saiakuntza batek ebaluatu zuen ea dupilumabak ahotiko immunoterapiaren eraginkortasuna hobetzen zuen kakahue-teari alergia zioten 148 paziente pediatrikotan. Bada, saiakuntza horrek erakutsi zuenaren arabera, dupilumabarekin + ahotiko immunoterapiarekin (n = 84) egindako tratamenduak % 20,2ko igoera eragin zuen (p < 0,05) kakahuete-proteinaren 2044 mg-ko dosi metatua gainditu zuten pazienteen kopuruan, ahotiko immunoterapia soilarekin alderatuta (n = 39) (1).

Dupilumab bidezko ondorio kaltegarri ohikoenak honako hauek dira: nasofaringitis, konjuntibitis, goiko arnasbideetako infekzioak eta injekzio-puntuko erreakzioak. Gainera, larruazaleko erreakzio larriak deskribatu dira, hala nola psoriasis agertu berria, pustulosi exantematiko orokortu akutua, serumaren gaixotasun motako erreakzioa, eritema nodularra eta hipersentikortasun-erreakzioak.

Eritema multiformeari dagokionez, dupilumabaren fitxa teknikoan (2) ez da deskribatzen; hala ere, PubMed[®]-en eginiko bilaketa batean, hiru kasu aurkitu dira.

Lehenengo kasua 34 urteko emakume bat da, dermatitis atopikoarekin. Dupilumab 600 mg-ko lehen dositik 10 ordura, sukarrekin hasi zen. Ondoren, 25 ordura, eritema mingarriak, edematosoak eta anullarrak garatu zituen beheko bi gorputz-adarretan, eta itu-lesio atipiko izatera eboluzionatu zuten, anpoila zentralekin eta eritema marjinalarekin. Histopatologia bateragarria izan zen eritema multiformearen motako erupzioarekin (3).

Bigarren kasua 74 urteko emakume bat da, dermatitis atopikoa eta prurigo nodularra zituena. Dupilumab karga-dosi bat jaso eta egun batzuetara, orban anular polimorfoak eta plakak agertu zitzaizkion eguzkiaren eraginpeko eremuetan aurpegian, buruko ile-larruan, bizkarraren goiko aldean eta toraxaren goiko aldean, zarakar hemorragikodun erosio batzuekin eta inpetigoarekin. Histologikoki bateragarria eritema multiformearekin (4).

Azkenik, hirugarren kasua 5 urteko haur bat da, zeinak asma, arrautzarekiko alergia eta kortikoide topikoekin gaizki kontrolatutako dermatitis atopikoa baititu. Horregatik, tratamendua hasi zuen dupilumab 300mg-rekin, 4 astez. Hirugarren dosiaren ondo-

ren, itu gisako lesio eritematosoak garatu zituen besaurreetan eta enborrean (5).

Hiru kasuak kortikoide sistemikoak erabilia eta dupilumaba kenduta konpondu ziren.

Bestalde, EMaren farmakozainketako datubasean (EudraVigilance), eritema multiformearen 62 kasu daude erregistratuta dupilumabarekin. Kasu guztiak larriak dira. 62 kasu horietatik, 29 emakumeak dira, eta batez besteko adina 38,5 urtekoa da (2-81). 31 kasutan, dupilumaba kendu zitzaion; horietatik, 20 sendatu egin ziren, 3 kasu ez ziren sendatu, eta 11 kasutan ez dago informaziorik.

Idea nagusiak:

- Eritema multiformearen eragile ohikoenak prozesu infekziosoak dira, baina medikamentuak ere tartean egon daitezke.
- Dupilumabarekin lotutako eritema multiformearen kasuak deskribatu dira.
- Garrantzitsua da horrelako kasuak jakinaraztea, dupilumab bidezko ondorio kaltegarri arraroen ezaugarriak zehazten laguntzeko.

Erreferentziak

- Chinthrajah RS, Sindher SB, Nadeau KC, et al. Dupilumab as an Adjunct to Oral Immunotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy. *Allergy*. 2025;80(3):827-842. doi: 10.1111/all.16420
- Dupixent[®] medikamentuaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA) https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
- Long XH, Jiang HS, Lai JD, Liu YH, Wang WL. Erythema multiforme-like drug eruption associated with dupilumab treatment: Report of an unusual case. *Dermatol Ther*. 2022;35(11):e15792. doi: 10.1111/dth.15792
- Lavin L, Chefitz G, Patel D, Baek WK, Khattri S. Severe cutaneous reaction with initiation of dupilumab for atopic dermatitis and prurigo nodularis: An unusual adverse effect. *JAAD Case Rep*. 2024;49:40-43. doi: 10.1016/j.jidcr.2024.04.023
- Angirekula A, Lindsay D, Galveston TX. A case of erythema multiforme following dupilumab administration in a pediatric atopic dermatitis patient. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 131, Issue 5, S109. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.323

Transplante ondoko tratamendu immunoezabatzailear i lotutako kardiopatia hipertrofikoa

TAKROLIMUSARI lotutako kardiopatia hipertrofikoaren kasu baten berri eman zaio Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari. Kasu hori farmakozainketako datu-baseetan erregistratu ahal izan zen, Euskadiko Zentinelaren Farmazien Sareko langileen jakinarazpen bati esker. Programa hori 2024aren amaieran hasi zen funtzionatzen.

Kasua

70 urteko gizon bat da, eta aurrekari mediko hauek ditu: gibelako transplantea zirrosiagatik -Digestio Zerbitzua jarraipena egiten ari zaio-, biriketako enfisema eta giltzurruneko gaixotasun kronikoa.

Kontsulta egin du 15 eguneko eboluzioa duen disnea progresiboagatik, duela egun batzuetatik lo egitea eragozten dion ortopnearekin. Gainera, toraxaren erdialdean "pisu" sentsazio zehaztugabea adierazi du -ez zaio irradiaziorik egin-. Duela egun batzuetatik hona espektorazioa du, eta, balorazioa egin zaion unean, zurixka izan da. Miaketa fisikoan, edema bi-maleolar arin bat ikusi zaio.

Odol-analitikan, NTproBNPren hazkunde nabarmena izan du: 37.476 pg/mL (erreferentzia-tartea: 0-300 pg/mL) eta toraxeko erradiografian bi sinu kostofrenikoen nerbio-estutzea ikusi da, batez ere eskuinekoarena.

Bihotz-gutxiegitasun kongestiboarekin bateragarriak diren proba osagarrien eta klinikaren aurrean, ospitaleko ingresua erabaki zen, tratamendu sintomatikoa egiteko eta bilakaera zaintzeko.

Ospitaleko ingresuan, tratamendu diuretiko eman zitzaion, eta ondo erantzun zuen. Horrez gain, erresonantzia magnetiko kardiakoaren bidezko azterketa eskatu zen. Azterketa horretan objektibatu zenez, ezkerreko bentrikulua dilatatuta zegoen, hipertrofia lauso nagusiki septalarekin eta disfuntzio sistoliko larriarekin (eiekzio-frakzioa: % 30). Hainbat proba osagarri egin ziren, eta, proba horiei esker, honako hauek baztertu egin ziren: balbulopatiak, kausa hipertentsiboa, kausa buxatzaileak eta amiloidosia.

Ondorioz, takrolimus bidezko tratamendu immunoezabatzailearekin lotutako balizko kardiopatia hipertrofikoa diagnostikatu zen.

Transplante-mediku espezialistak baloratu ondoren, takrolimusa etetea erabaki zen, eta, alta ematean, kontsultan jarraipena egitea planifikatu zen.

Iruzkina

Kaltzineurinarekin inhibitzaileen familiako farmako bat da takrolimusa. Transplante-errefusaren profilaxirako onartutako indikazioa du gibelako, giltzurruneko eta bihotzeko aloinjertoen hartzailerekin, bai eta beste immunoezabatzaile batzuekin egindako tratamenduekiko erresistenteak diren aloinjertoen errefus-gertakarien tratamendurako ere.

Farmakoaren fitxa teknikoan, ondorio kaltegarrien atalaren barruan, bihotzeko nahasmendu hauek sartzen dira maiztasun gutxi (gisa $\geq 1/1.000$, $< 1/100$): palpitazioak, bihotz-gutxiegitasuna, kardiomiopatiak, hipertrofia bentrikularra, arritmia suprabentrikularrak, arritmia bentrikularrak eta bihotz-gelditzea (1).

UpToDate® datu-basean, miokardioaren hipertrofia izateko aukera deskribatzen da, eta adierazten da kasu batzuetan itzulgarria izan daitekeela, dosia murriztean edo farmakoa etetean (2).

Takrolimusarekin lotutako hipertrofiaren patogenesia zelula barruko kaltzioaren kontzentrazioaren aldatzearekin lotu da. Takrolimusak blokeatu egiten du FKBPren efektua (FK binding-protein), kaltzio askatzeko kanalaren egoera irekia indartuz (3, 4), eta horrek Ca^{2+} ioien fluxuari eragingo lioke, bihotzeko hipertrofia produzitzeko seinale bat sortuz (5).

Takrolimus bidezko tratamenduan zehar miokardio-pareten lodiera handitu zaien pazienteen kasuak deskribatu dira, kardiopatia hipertrofikoa sortuz (6, 7). Paziente horiek izan ohi duten klinika askotarikoa izan daiteke: sintoma zehaztugabeak (astenia, zorabioa), bai eta bihotz-gutxiegitasun kongestiboaren sintomekin bateragarriak diren seinaleak eta sintomak ere (disnea, ortopnea, takipnea, biriketako edema, hepatomegalia), deskribatutako pazientearen kasuan bezala.

Idea nagusiak:

- Paziente ororen kasuan, oso garrantzitsua da ohiko tratamendua berrikustea, kontsultaren xede diren seinale eta sintomen kausa farmakologikoak identifikatzeko.
- Transplante baten hartzailerekin paziente bereziki konplexuak dira historia farmakologikoari dagokionez, eta transplanteetan espezialista den mediku batek zehatz-mehatz berrikusi behar ditu medikazioan gertatzen diren aldaketak guztiak.

Referencias

1. Takrolimusaren fitxa teknikoa. Eskuragarri dago Medikamentu eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren Lineako Informazio Zentroan (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Tacrolimus (systemic): Drug information [Topic 9920 Version 619.0] En: UpToDate® Lexidrug™; 2025. UpToDate, Inc).
3. Jayaraman T, Brillantes AM, Timmerman AP, Fleischer S, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. FK506 binding protein associated with the calcium release channel (ryanodine receptor). J Biol Chem 1992; 267: 9474-9477.
4. Lam E, Martin MM, Timmerman AP, Sabers C, Fleischer S, Lukas T, et al. A novel FK506 binding protein can mediate the immunosuppressive effects of FK506 and is associated with the cardiac ryanodine receptor. J Biol Chem 1995; 270:26511-26522.
5. Atkinson PR, Joubert GI, Guiraudon C, Armstrong R, Wall W, Asfar S, et al. Arteritis and increased intracellular calcium as a possible mechanism for tacrolimus-related cardiac toxicity in a pediatric transplant recipient. Transplantation 1997; 64: 773-775.
6. Noda K, Ukichi T, Furuya K, et al. Tacrolimus-induced hypertrophic cardiomyopathy in a patient with dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):2037-2038. doi:10.1093/rheumatology/kex310
7. Liu T, Gao Y, Gao YL, et al. Tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy in an adult cardiac transplant patient. Chin Med J (Engl). 2012;125(7):1352-1354.

Fitxa teknikoak segurtasunagatik eguneratzea.

FAEEB – Farmakozainketako Arriskuen Ebaluazioko Europako Batzordearen gomendioak

SEGURTASUN-seinaleak aintzat hartuta, sendagai jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomendatu baitu Sendagaien Europako Agentziako Farmakozainketako Arriskuen Ebaluaziorako Europako Batzordeak (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa: [PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://prac.europa.eu/prac/recommendations-on-safety-signals)

Lenvatiniba – Lisi tumoraleko sindromea (LTS)	Lenbatinibak lisi tumoraleko sindromea eragin dezake, eta hilgarria izan daiteke. Arrisku-faktoreen artean daude, besteak beste, tumore-karga handia, lehendik zegoen giltzurrun-narriadura eta deshidratazioa. Pazienteak estu zaindu beharko dira, eta jarraibide klinikoan arabera tratatu, hidratazio profilaktikoa egiteko beharra ebaluatuz.
Afatiniba – Betileak haztea	Betileen hazkunde anormala (begien gainazalean kalteak eragin ditzakeen gaizki orientatutako hazkundera barnean dela).
Mogamulizumaba – Kolitisa	Ohiko ondorio kaltegarri gisa deskribatu da.
Tegafurra, gimeraziloa, oteraziloa – Hiperamonemia	Hiperamonemia kasuak ikusi dira Teysuno® medikamentuarekin. Hori dela eta, gomendatzen da amoniako-mailak neurtzea ageriko kausarik ez duten sintoma neurologikoak dituzten pazienteetan (hala nola ataxia, letargia edo egoera mentalaren aldaketak), eta tratamendu kliniko egokia ezartzea.
Oxitetraziklina klorhidratoa, hidrokortisona azetatoa, B polimixina sulfatoa (belarrietarako edo begietarako tantak/suspentsioa/pomada) – Entzumen-nahasmenduak eta nahasmendu bestibularrak.	Hipoakusia-, gorrieria-, tinnitus- eta zorabio-kasuak jakinarazi dira, kanpoko entzumen-hodia blokeatzeagatik, tanta otikoak metatu direlako.
Regorafeniba – Hiperamonemia, entzefalopatia hiperamonemikoa.	Entzefalopatia hiperamonemikoaren kasuak ikusi dira regorafenibarekin, baita kasu hilgarriak ere. Hori dela eta, gomendatzen da amoniako-mailak neurtzea ageriko kausarik ez duten sintoma neurologikoak dituzten pazienteetan (hala nola ataxia, letargia edo egoera mentalaren aldaketak), eta tratamendu kliniko egokia ezartzea.

Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoak jakinaratzea

Garrantzitsua da SEOKen susmo GUZTIAK jakinaratzea:	• SEOK LARRIAK* • SEOK EZEZAGUNAK • SEOK TXERTOekin ETA SENDAGAI BIOLOGIKOekin • SEOK, SENDAGAI berriei edo jarraipen gehigarrian daudenekin, zeinak alderantziko triangelu 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?	Zenbait bide dituzte Osakidetza lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko: • Osabide Globaleko "Alertak" atalaren bidez: SEOK jakinarazpenak Osabide Global gunearen bidez • Jakinarazteko formularioaren bidez, Osakidetzaren intranetaren barruan. • AEMSen webguneko formulario elektronikoaren bidez. Zenbait bide dituzte Osakidetzaren saretik kanpo lan egiten duten profesionalak jakinarazpena egiteko: • AEMSen webguneko formulario elektronikoaren bidez.
	Herritarrek AEMSen webguneko formulario elektronikoaren bidez.

*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 Unitateari



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Argitalpen Batzordea:

Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat García
Rita Nogueiras
Buletin hau idazten EHUKo Osasun Publikoko
Masterreko ikaslea Jagoba Aranda Andreeva
lagundu du.

Lege-gordailua BI-2154-07



Osakidetza

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