



Aurkibidea

Antibiotikoak eta neurotoxikotasuna

Medikamentuei buruzko oharra

- Medikamentuen arteko interakzioen ondoriozko angioedema

Fitxa teknikoak segurtasunagatik eguneratzea. FAEEB – Farmakozainketako Arriskuen Ebaluazioko Europako Batzordearen Gomendioak

Antibiotikoak eta neurotoxikotasuna

Sarrera

ANTIBIOTIKOEK eraginkortasun terapeutiko handia dutenez, ospitale-ingurunean zein ospitale kanpo gehien erabiltzen diren farmakoetakoak dira. Izan ere, datuen arabera, ospitaleratutako pazienteen erdiek hartzen dituzte antibiotikoak, gutxi gorabehera. Horrez gain, antibiotikoak hartzen dituzten ospitaleratutako pazienteen % 20k erreakzio kaltegarriak izaten dituzte (1); beta-laktamikoak lotzen zaizkie sarrien ondorio horiei, eta, haien atzetik, fluorokinolonak eta makrolidoak ere ohikoak izaten dira.

Antibiotikoekin zerikusia duten erreakzio kaltegarri tipikoenak hipersentikortasunak eta erreakzio alergikoak eragindako sintomak dira. Larrazaleko erreakzioak izan ohi dira (larrazaleko erupzioa, urtikaria, pruritua), edo nahasmendu larriagoak, hala nola angioedema edo shock anafilaktikoa (2).

Neurotoxikotasuna, hau da, farmako horiek bai nerbio-sistema zentrolean (NSZ) eta periferikoan eta bai zentzumen-organoetan ondorio kaltegarriak sortzeko duten joera, gero eta ohikoagoa da (3), eta sintoma hauek eman ditzake. konbulsioak, zorbioa, nahasmendua, entzefalopatia eta kontzientziaren alterazioa. Neurotoxikotasuna aldatu egiten da antibiotiko motaren eta dosiaren arabera; era berean, zerikusia izaten dute arrisku-faktore batzuek, hala nola giltzurrun-gutxiegitasunak, lehendik zeuden anomalia neurologikoak edo NSZ-ari eragiten dioten medikamentuak batera emateak (4).

Jarraian, antibiotiko mota batzuekin eta besteekin lotutako efektu neurotoxiko nagusiak aztertuko dira.

Beta-laktámikoak

Antibiotiko beta-laktamikoak taldekoak dira penizilinak, zefalosporinak, karbapenemikoak eta monobaktamikoak. Monobaktamikoak alde batera utzita, antibiotiko talde hau eta kinolonak dira erreakzio kaltegarri neurologiko gehien sortzaileak. (2). Giltzurruneko nahasmenduak, adin handia, gibelego gutxiegitasuna (bereziki, P450 zitokromoarekin lotutako alterazio metabolikoak), eta barrera hematoentzefalikoaren iragazkortasuna areagotzen duten gaixotasun guztiak faktore hartaraztaile garrantzitsuak dira.

Beta-laktamikoak neurotoxikotasuna eragiten duten mekanismoek zerikusia dute farmako horien gaitasun jakin batekin, hain zuzen ere azido gamma-aminobutirikoaren (GABA) neurotransmisioan efektu inhibitziaileak izateko duten gaitasunarekin, eraztun betalaktamiko eta neurotransmisore hori egituraz antzekoak dira eta. Proposaturiko beste hipotesi batzuk honako hauek dira: ahalmen neurotoxikoa duten zitozinak askatzea (zefalosporinen kasuan) eta N-metil-D-aspartatoaren (NMDA) eta α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionikoaren (AMPA) hartzaileen ekintza kitzikagarria areagotzeko gaitasuna, sistema glutamatergikoaren hiperaktibitatearekin (2).

Zefalosporinak

Zefalosporinei lotutako efektu neurotoxiko ohikoenak hauek dira: elektroentzefalograma (EEG) aldatzea, konbulsioak, delirioa eta entzefalopatia. Zefalosporina ematen hasi eta 1-10 egunera agertu ohi dira, eta hura kendu eta egun gutxira desagertzen dira. Zefepima da NSZ-ko toxikotasun-arrisku handiena duen zefalosporina (% 1-15), baina beste zefalosporina batzuk ere erlazionatu dira toxikotasun horrekin: besteak beste, zeftazidima, zefazolina eta, neurri txikiagoan, zeftriaxona eta zefotaxima (5). Baliteke hala izatea zefepimak, zeftazidimak eta zefazolinak afinitate handiagoa dutelako GABA hartzaileekin eta sarpen handiagoa dutelako barrera hematoentzefalikoan (2).

Zefepimaren kasuan, 20 mg/l-tik gorako kontzentrazioek neurotoxikotasun-arriskua bost aldiz handitzen dutela ikusi da; giltzurrun-gutxiegitasunak areagotu egiten du arrisku hori. Izan ere, egiaztatu da giltzurrun-gutxiegitasunik ez duten pazienteetan zefepimak eragindako neurotoxikotasunaren intzidentzia % 1ekoa dela, eta giltzurrunetako gaixotasun terminala duten pazienteetan, aldiz, % 7,5ekoa (5).

Karbapenemikoak

Karbapenemikoetako batzuk imipenema, meropenema eta ertapenema dira. Bakterioek sortutako beta-laktamasen aurka egiteko duten ekintza-espektrua zabala eta egonkortasuna kontuan hartuta, beta-laktamiko eraginkorren zatirik josten dira (6).

Haien ondorio neurotoxiko ohikoenak zefalea, entzefalopatia eta konbultsioak dira. Krisi epileptiko orokorrak edo partzialak ikusi dira karbapenemikoak erabili ondoren, batez ere giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteetan; izan ere, argitzearen murrizketak farmakoaren mailak handitzea eta neurotoxikotasun handiagoa eragin dezake.

Betidanik uste izan da karbapenemikoen artean imipenem/zilastatina dela konbultsioak izateko arrisku handiena sortzen duena: % 3 eta % 33 artekoa (3). Hala ere, metaanali bategi ez zuen alde estatistikoki nabarmenik aurkitu imipenem/zilastatina eta meropenem antibiotikoak zuzenean alderatuta (7).

Bestalde, karbapenemikoak (meropenema, nagusiki) ez dira azido balproikoarekin batera eman behar; izan ere, batera emanda, nabarmenki murrizten dira farmako horren kontzentrazio plasmatikoa, eta horrek konbultsio-arriskua areagotzen du (4).

Beste beta-laktamiko batzuk

Penizilinek ere neurotoxikotasun-arrisku handia dute; sintoma hauek agertzen dira: EEGaren alterazioak (deskarga epileptiformeak), mioklonia, konbultsioak, entzefalopatia, nahasmendua, delirioak edo haluzinazioak. Penizilinen artean, badirudi piperazilina/tazobaktamak duela ahalmen neurotoxiko handiena, eta farmako hori hartzen hasi eta 1,5-7 egunera agertzen dira entzefalopatiaren lehen zantzuak (2). Bestalde, G penizilina konbultsioak eragiteko ahalmen handiena duen farmakoa da, likido zefalorrakideoko kontzentrazioa edozein dela ere. Hori horrela, zuhurtziaz erabili behar dira G penizilinen dosi handiak; esate baterako, egunean 20 milioi unitate baino gehiago dituztenak (1).

Monobaktamikoek dagokienez, ohikoena aztreonama da. Farmako horren fitxa teknikoan adierazten da konbultsioak, zorbioa, bertigoa, parestesia eta entzefalopatia ager daitezkeela, baina oso gutxitan gertatzen dira (3).

Fluorokinolonak

Fluorokinolonak antibiotiko sintetikoak dira, infekzio bakteriano ugari tratatzeko erabiltzen direnak; besteak beste, gertu-infekzioei, arnas-aparatuko, genitalei, gastrointestinalei, larruazaleko, hezurretako eta artikulazioetako aurre egiteko baliatzen dira. Medikamentuen Europako Agentziak (EMA), 2018an, fluorokinolonak berrikusi zituen EBN, batik bat sistema muskuloeskeletikoari eta nerbio-sistemari eragiten zie-

ten erreazio kaltegarri larrien eta iraupen luzeko, ezgaitzaileen eta potentzialki itzulezinen arriskua ebaluatzen.

Horren ostean, gomendatu zuen infekzio arin edo automugatueta farmako sistemiko eta inhalatu horien erabilera murrizteko, baldin eta gomendatutako beste antibiotiko batzuk erabiltzea badago (8).

Ondorio neurotoxiko hauek sortzen dituzte: konbultsioak, neuropatia periferikoa, delirioa, haluzinazioak, psikosia eta insomnia (3). Scavone et al. (9) ohartu zirenez, kontrako efektu neurologikoak eta psikiatrikoak sarriago jakinarazten ziren hirugarren belaunaldiko fluorokinolonekin (lebofloxazina, moxifloxazina) bigarren belaunaldikoekin (ziprofloxazina, norfloxazina, ofloxazina) baino, dosiaren arabera ziren eta antibiotikoa hartzen hasi eta 1-2 egunera agertzen ziren.

Neurotoxikotasun horren etiologia faktore anitzekoa da, eta, zehazki, hauek hartzen ditu barnean: GABA_A hartzailaren inhibizioa –horrek GABA sisteman efektu inhibitzailea eragingo luke eta, ondorioz, nerbio-sistema zentralaren estimulazioa–; eta glutamato-hartzailaren lotugai endogenoen antzeko egitura izatea, hala nola azido kinurenikoarena –horrek kinolonen eta glutamato-hartzailaren arteko interakzioa erakutsi lezake– (2).

Hauek dira kinolonen neurotoxikotasuna areagotzen duten arrisku-faktoreak: adin handia, hipoxemia, nerbio-sistema zentralaren gaixotasun azpikoa, alterazio elektrolitikoak, tirotoxisia, giltzurrun-gutxiegitasuna eta GABA efektua murrizten duten beste farmako batzuk batera hartzea, hala nola antiinflamatorio ez-esteroideak.

Makrolidoak

Jarduera antimikrobianoari dagokionez, makrolidoak eta benzilpenizilina antzeko espektro bat dute, eta, horrenbestez, makrolidoak egokiak dira penizilinari eta zefalosporinari alergia dieten pertsonentzat.

Azitromizina, eritromizina eta klaritromizina goiko arnasbideetako infekzioak dituzten pazientei preskribatzen zaizkie nagusiki, baina antibiotiko horiek hartuz gero nahasmendua, desorientazioa, asaldua, insomnia, haluzinazioak eta psikosia ager daitezke. Neurotoxikotasun hori sarriago ikusi da klaritromizina eta eritromizina hartuta, azitromizina hartuta baino (10). Sintoma horiek farmakoa eman eta 3-10 egunera agertu ohi dira (2). Hauek dira arrisku-faktoreak: gaixotasun psikiatrikoak, giltzurrun-

gutxiegitasuna edo gaindosia. Horrez gain, makrolidoak miastenia larriaren exazerbazioarekin lotu dira; azitromizinarekin eta eritromizinarekin hauteman dira kasu gehiago klaritromizinarekin baino (10).

Ez dago argi nondik nora eragiten duten neurotoxikotasuna, baina hainbat hipotesi proposatu dira: klaritromizinen metabolito aktibo lipodisolagarriak (14-hidroxiaritromizina) nerbio-sistema zentralaren duen eragina, kortisolaren eta prostaglandinaren metabolismoa aldatzea eta GABA hartzaila inhibitzea. Halaber, CYP3A4 isoentzimak metabolizatutako beste farmako batzuk batera emanda, makrolidoen kontzentrazio handiagoak egon daitezke plasmaren, bereziki klaritromizinen, eta horrek ondorio neurotoxikoak izateko arriskua handitzea ekar lezake (2).

Makrolidoek ototoxikotasuna ere eragin dezakete. Ikusi denez, paziente batzuk makrolidoek lotutako entzumen-galeratik senda daitezke, baina, zenbaitetan, ondorio iraunkorrak izan ditzakete (tinnitus), entzumen-zentroetako neuronei eragindako kaltearen ondorioz (11).

Oxazolidinonak

Linezolida eta tedizolida oxazolidinonen taldeko antibiotikoak dira, eta gram-positiboek kontrako estaldura handia dute.

Hauek dira oxazolidinonen agerpen neurotoxikoak, bereziki linezolidarenak: neuropatia optikoa eta periferikoa eta sindrome serotoninergikoa.

Linezolidak eragindako neuropatia optikoa konplikazio itzulgarria da, ez dago dosiaren mende eta tratamendu luzeetan hauteman da. Neuropatia identifikatu eta linezolidak harteari utzita, ikusmena egun gutxiren buruan hobetzen da, baina prozesu horrek 6 hilabete ere iraun dezake (12). Brandariz-Núñez et al-ek linezolidarekin lotutako neuropatia optikoaren 2002 eta 2018 bitarteko 33 kasuren berrikuspen sistematikoa argitaratu zuten. Paziente gehienek eguneko 600 mg hartu zituzten, eta kasuen % 90,6an 28 egunetik gorako latentzia izan zuten. Kasu guztietan utzi egin zitzaion linezolidak harteari, eta 33 pazienteetatik 31k hobekuntza klinikoa izan zuten (13).

Neuropatia periferikoa, bestalde, itzulezina izaten da eskuarki, eta linezolidak luzaroan hartuz gero gertatzen da (>28 egun, 5 hilabeteko batezbestekoarekin). Zaila da kalkulatu zenbateko maiztasunarekin gertatzen den, eskura dauden azterlanek % 6,7 eta % 60 arteko portzentajeak erakus-

ten baitituzte (3). Aurretiazko gaixotasun neurologikoak, alkohol gehiegi edatea, birusen aurkako terapia eta diabetesa dira faktore hartaratzailak. Ez dago argi linezolidak nola sortzen dituen neuropatiak, baina baliteke mekanismo hori nerbio motorrei eta sentsorialeiei eragiten dien toxikotasun mitokondrialarekin, mielina-zorroa galtzearekin edo Schwann zelulen hazkundea inhibitzearekin lotuta egotea (14).

Linezolidak, monoaminoxidasaren (MAO) inhibitzaile ez-selektiboa denez gero, serotonina-mailak handitu ditzake, agente serotoninergikoekin batera ematen bada bereziki, eta, ondorioz, síndrome serotoninergikoa sortu. Izan ere, Kufel et al-ek linezolidaren eta agente serotoninergikoen erabilera konkomitante aztertu zuten, eta síndrome serotoninergikoa % 0,11ko intzidentzia duela ikusi zuten (15). Hala ere, arriskua txikia da agente serotoninergikorik izan ezean. 84 azterlan sistematikoki berrikusita, linezolidak monoterapiaren eragindako síndrome serotoninergikoaren intzidentzia % 0,0050ekoa izan zela ikusi zen (16).

Linezolidaren antzera, tedizolida MAOaren inhibitzaile itzulgarria da in vitro, baina askoz ere maila apalagoan. Gainera, in vitro ahalmen handiagoa duenez gram positiboan aurka, eguneko dosiak murrizteko aukera ematen du (14). Abantaila farmakozinetiko horiek azaldu dezakete zergatik tedizolidak neurotoxikotasun txikiagoa duen, eta, horrela, egokia izan daiteke linezolid bidezko tratamendu luzeak onartzen ez dituzten pazienteentzat.

Metronidazola

Metronidazola antimikrobiano bat da, bakterio anaerobikoek eta protozoek eragindako infekzioetan erabiltzen dena.

Konplikazio neurologikorik ohikoenak arinak dira: zorabioa, zefalea, nahasmendua, bertigoia eta insomnioa (2). Dena dela, nahasmendu larriak ere ikusi dira inoiz edo behin, hala nola entzefalopatia eta neuropatia periferikoa, batez ere egunean 2 g baino gehiagoko dosiak luzaroan hartuz gero, eta nutrizio-egoera txarrean dauden eta gaixotasun kronikoak dituzten pazienteetan, horien ondorioz toxikotasuna izateko arrisku handiagoa izan dezakete eta (17).

Ikusi da metronidazolak eragindako neurotoxikotasun-zantzuak dituzten pazienteen > % 90ean erabat edo ia erabat des-

agertzen direla sintomak, farmakoa kendu eta 14 egunera. Neuropatia duten pazienteetan, ordea, pronostikoa ez da hain ona izaten, hiru pazienteetik batek soilik lortzen baitu erabat sendatzea (18).

Oraindik ez da guztiz zehaztu metronidazolak nola eragiten duen toxikotasun neurologikoa, baina mekanismoetako bat toxikotasun mitokondrialak izan daiteke. Frogatu da metronidazolak eragotzi egiten dituela DNA mitokondrialaren sintesia eta fosforilazio oxidatiboa, eta jakina da horrek estres oxidatiboa eta kalte neuronala dakartzala. Gainera, metronidazolaren metabolitoek zuzeneko kaltea egin diezaiekete zelula neuronalei, eta neuropatia eta entzefalopatia eragin (18).

Glukopeptidoak

Glukopeptidoekin lotutako neurotoxikotasuna hainbat modutara ager daiteke; besteak beste, ototoxikotasuna sor dezake, ondorioak NSZan, eta hipersentikortasun-erreakzioak, zeinek konplikazio neurologikoak eragin baititzakete, erantzun inflamatorio sistemikoen ondorioz. Kasu gehienak bankomizinarekin lotuta daude.

Bankomizina eragindako ototoxikotasuna azaltzeko, etiologia hauek proposatu dira, besteak beste: farmakoak zuzeneko kaltea eragitea zortzigarren nerbio kranialaren entzumen-adarrari (2), edo kokleako zelula sentsorialak galtzea oxidazio-estresaren ondorioz (19). Batzuetan, bankomizinari lotutako entzumen-galera iragankorra izan da, baina galera iraunkorrak ere egiaztatu izan dira. Hauek dira entzumen-galeraren arrisku-faktoreak: adin handia, dosi handiak, aldi berean beste farmako ototoxiko batzuk hartzea (adibidez, aminoglukosidoak), giltzurrun-narriadura edo aurretiazko entzumen-desgaitasuna (2).

Teikoplaninaren ondoriozko ototoxikotasuna ere egiaztatu da, baina ez sarritan. Gainera, gaur egun eskura dauden datuen arabera, bigarren belaunaldiko lipoglukopeptidoak (dalbabanazina eta oritabanazina) ez dira lotzen entzumen-galerarekin (2,3).

NSZan eragin ditzakeen ondorioei dagokierik, nahasmenduekin eta zorabioekin lotu izan da bankomizina, batez ere dosi handiak eman badira edo giltzurrun-gutxiegitasun konkomitante badago.

Horrez gain, glukopeptidoek lotuta egon ohi diren hipersentikortasun-erreakzioek, hala nola gizon gorriaren sindromeak, konplikatu egin dezakete haien neurotoxikotasuna, nerbio-sistema zentralen hantura-erantzun orokorrak lasterragotzen baitituzte (3).

Aminoglukosidoak

Aminoglukosidoak—gentamizina, tobramizina eta amikazina, besteak beste—neurotoxikotasun handia sortzen dute; zehazki, ototoxikotasuna, blokeo neuromuskularra. Eta, neurri txikiagoan, toxikotasuna sortzen dute nerbio-sistema zentralen.

Ototoxikotasuna atzeraezina da batzuetan, eta sistema koklearrari eta vestibularrari eragiten die. Entzumen-alterazioak Cortiren organo edo organo kiribilaren kanpoko zelula ziliatuak suntsitzearen ondorio dira, eta vestibularrek hodi erdizirkularretan kokatutako gandar anpularretako kupularen zelula ziliatuaren eragindako lesioen zantzuak dira (20). Aminoglukosidoekin egun askoan tratatutako pazienteen % 20-63an gerta daiteke entzumen-galera (2). Toxikotasun vestibularra entzumen-toxikotasunaren antzekoa izaten da, eta bertigoia, goragalea, zorabioa eta nistagmoa agertzen dira. Ototoxikotasun handiagorekin lotu izan dira tratamenduak 8 egun baino gehiago irautea, dosi metatua, eguneko guztizko dosia, maila serikoak, diuretikoen bidezko tratamendua, aurretiaz aminoglukosido bidezko tratamendua hartu izana eta adin handia (20).

Blokeo neuromuskularra, gutxitan gertatzen bada ere, larria izaten da, eta batzuetan hilgarria ere bai. Arnas muskulaturaren ahulezia, paralisi flazidoa eta midriasia sortzen ditu. Transmisio neuromuskularra oztopatzen duten gaixotasun edo farmakoei lotuta gertatzen da. Faktore hauek areagotzen dute blokeo neuromuskularra: giltzurrun-gutxiegitasuna, zain barnetik azkar ematea eta anestesikoekiko edo magnesio sulfatoarekiko tratamendu konkomitantea (3).

Gutxiagotan bada ere, aminoglukosidoek toxikotasuna eragin dezakete NSZan, batez ere dosi handiak edo denbora luzean hartuz gero. Besteak beste, konbultsioak, entzefalopatia eta egoera mentalaren alterazioak agertzen dira, bereziki nerbio-sistema zentralen azpiko patologiararen bat edo giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteengan (3).



Polimixinak

5 polimixina mota daude (A-E), eta haietatik B polimixina eta kolistina (E polimixina) baino ez dira erabiltzen praktika klinikoa. Neurotoxikotasuna sintoma hauekin azaldu daiteke: polineuropatia, parestesiak, diplopia, betazal eroriak, ataxia, konbultsioak eta muskulu-ahultasuna (3, 20). Agerpenik larriena blokeo neuromuskularra da, zeina ahuleziatik hasi eta arnasketako muskulaturaren erasanagatiko apnearainokoa izan baitaiteke; hala eta guztiz ere, 15 urte baino gehiago dira ez dela apnea-kasurik ikusi, ziurrenik forma farmazeutiko eta dosifikazio-forma berriei esker (21).

Neurotoxikotasuna dosiaren arabera aldatzen da, eta itzulgarria da farmakoa kendu ondoren. Besteak beste, giltzurrun-gutxiegitasuna eta lasaigarriekiko, kortikoidenekiko, muskulu-erlaxatzaileekiko edo kurarizatzaileekiko tratamendu konkomitanteak dira arrisku-faktoreak.

Bi mekanismok azaltzen dute kolistinaren neurotoxikotasuna. Batak farmakoaren eragin presinaptikoa du ardatz, eta haren ondorioz eragozpenak daude espazio sinaptikoan azetilkolina askatzeko. Bestea, berriaz, zelula neuronaletako disfunzio mitokondrialaren eta oxigeno-espezia erreaktiboaren metaketaren ondorio da. Horrek, aldi berean, oxidazio-estresa eta nerbio-kalte handiagoa dakartza berekin (2).

Ondorioak:

Antibiotikoen ondoriozko neurotoxikotasuna beta-laktamikoak eta fluorokinolonak hartu ondoren gertatzen da nagusiki. Beta-laktamikoek (bereziki, zefalosporinak eta karbapenemikoak) lotura estua dute konbultsioekin, entzefalopatiarekin eta EEGaren alterazioekin. Fluorokinolonek eta makrolidoek, bestalde, psikosia eta insomnioa eragin ditzakete. Linezolida neuropatia optikoarekin eta sindrome serotoninergikoarekin lotuta dago; aminoglukosidoak eta glukopeptidoak, aldiz, ototoxikotasunarekin lotzen dira nagusiki.

1. taula. Antibiotiko-taldeen ondorio kaltegarri neurologikoak.

Antibiotiko motak		Neurotoxikotasuna
Beta-laktamikoak	Penizilinak	Nahasmendua, mioklonia, konbultsioak, entzefalopatia, estatus epileptiko ez-konbultsiboa
	Zefalosporinak	EEGa aldatzea, konbultsioak, delirioa, entzefalopatia
	Karbapenemikoak	Zefalea, entzefalopatia, konbultsioak (imipenemak, bereziki)
	Monobaktamikoak: aztreonama	Konbultsioak, gutxitan
Fluorokinolonak		Konbultsioak, neuropatia periferikoa, delirioa, psikosia, insomnioa
Makrolidoak		Desorientazioa, psikosia, haluzinazioak, ototoxikotasuna
Oxazolidinonak		Neuropatia optikoa eta periferikoa, sindrome serotoninergikoa
Metronidazola		Zorabioa, zefalea, nahasmendua, entzefalopatia (bakan), neuropatia periferikoa (bakan)
Glukopeptidoak		Ototoxikotasuna, zorabioa
Aminoglukosidoak		Ototoxikotasuna, blokeo neuromuskularra, konbultsioak, entzefalopatia eta egoera mentalaren alterazioak
Polimixinak		Konbultsioak, parestesiak, muskulu-ahulezia, blokeo neuromuskularra

*Radkowski P et al-etik (3) hartua; egokituta

Erreferentziak:

1. Urakami T, Matono T. Management of antibiotic adverse events. *J Infect Chemother.* 2025;31(7):102735. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102735

2. Hurkacz M, Dobrek L, Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the Nervous System-Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules.* 2021;26(24):7456. doi: 10.3390/molecules26247456

3. Radkowski P, Oszytko J, Sobolewski K, Trachte F, Onichimowski D, Majewska M. The Effect of Antibiotics on the Nervous System: Importance for Anesthesiology and Intensive Care. *Antibiotics (Basel).* 2025;14(6):622. doi: 10.3390/antibiotics14060622

4. Cattaneo D, Bavaro DF, Bartoletti M. Potential Role of Therapeutic Drug Monitoring in Preventing Antibiotic-Induced Neuropsychiatric Disorders: A Narrative Review. *Ther Drug Monit.* 2025;47(4):466-474. doi: 10.1097/FTD.0000000000001343

5. Althubayani AA, Canto S, Pham H, Holger DJ, Rey J. Antibiotic-induced neuropsychiatric toxicity: epidemiology, mechanisms and management strategies - a narrative literature review. *Drugs Context.* 2024;13:2024-3-3. doi: 10.7573/dic.2024-3-3

6. Armstrong T, Fenn SJ, Hardie KR. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol.* 2021 Dec;70(12):001462. doi: 10.1099/jmm.0.001462

7. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2043-55. doi: 10.1093/jac/dku111

8. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products - referral | European Medicines Agency (EMA)

9. Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, et al. Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol.* 2020;11:428. doi:10.3389/fphar.2020.00428

10. Bangert MK, Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials. *CNS Drugs.* 2019;33(8):727-753. doi:10.1007/s40263-019-00649-9

11. Vanoverschelde A, Oosterloo BC, Ly NF, et al. Macrolide-associated ototoxicity: a cross-sectional and longitudinal study to assess the association of macrolide use with tinnitus and hearing loss. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(10):2708-2716. doi:10.1093/jac/dkab232

12. Toolan KJ, Fondriest J, Keenan K, Mizen T, Stosic M. Linezolid toxic optic neuropathy: A case report and review of visual prognosis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2023;32:101922. doi: 10.1016/j.ajoc.2023.101922

13. Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoir V, Guarc-Prades E, García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases. *Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos. Farm Hosp.* 2019;43(2):61-65. doi: 10.7399/fh.11133

14. Greenfield A, Deja E, Lee K, Sastry S, Rittmann B. Linezolid and tedizolid adverse effects: a review on serotonin syndrome, myelosuppression, neuropathies, and lactic acidosis. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2025;5(1):e20. doi: 10.1017/ash.2024.487

15. Kufel WD, Parsels KA, Blaine BE, Steele JM, Seabury RW, Asiago-Reddy EA. Real-world evaluation of linezolid-associated serotonin toxicity with and without concurrent serotonergic agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62:106843. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106843

16. Elbarbry F, Moshirian N. Linezolid-associated serotonin toxicity: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:875-883. doi: 10.1007/s00228-023-03500-9

17. Agustín-Bandera V, Aguilar-García JA, Aparicio-Camberos J, Romero-Gómez C. Neurotoxicity induced by metronidazole. *Neurologia (Engl Ed).* 2020;35(9):655-657. doi: 10.1016/j.nrl.2019.08.001

18. Sahu P, Sharma N, Panda PK, Pilonia J. Metronidazole-induced encephalopathy and polyneuropathy. *BMJ Case Rep.* 2025;18(4):e264913. doi: 10.1136/bcr-2025-264913

19. Marissen J, Fortmann I, Humberg A, et al. Vancomycin-induced ototoxicity in very-low-birthweight infants. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(8):2291-2298. doi: 10.1093/jac/dkaa156

20. Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos [Aminoglycosides]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(2):105-120. doi: 10.1016/s0213-005x(03)72893-6

21. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas [Aminoglycosides and polymyxins]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(3):178-188. doi: 10.1016/j.eimc.2009.02.001

Medikamentuei buruzko oharrak

Medikamentuen arteko interakzioen ondoriozko angioedema

FARMAKOZAINKETAKO Unitatean, medikamentu-jatorriko angioedema kasu larri bat jaso da.

Kasua

77 urteko gizona, besteak beste aurrekari mediko hauek dituen: arrisku kardiobaskularreko hainbat faktore (hipertentsio arteriala, hiperkolesterolemia eta 2 motako diabetes mellitusa), esteatosi hepatikoa, koloneko dibertikulosia eta prostatako adenokartzinoma.

Ohiko tratamendua: enalapril/hidroklorotiazida, 20/12,5 mg 24 orduan behin; omeprazola, 20 mg 24 orduan behin; enpagliflozina, 10 mg 24 orduan behin; metformina/sitagliptina, 1000/50 mg 12 orduan behin; gemfibroziloa, 900 mg 24 orduan behin; atorbastatina/ezetimiba, 20/10 mg 24 orduan behin; betmiga, 50 mg 24 orduan behin; Volutsa, 6/0,4 mg 24 orduan behin; eta triptorelina, sei hilean behin.

Larrialdi-zerbitzura joan zen mingainean hantura nabaritu ondoren, bestelako agerpen klinikorik gabe eta zerk eragin zion ez zekiela. Larrialdietan, mihi-oinaldeko edema diagnostikatu zen; faringea ikustea galarazi, eta hitz egiteko zailtasunak eragiten zizkion edemak. Estridorerik ez. Bronkoespasmorik ez, eta aldebiko aireztapen global ona. Otorrinolaringologiak baloratuta, mihi-oinaldeko edema zela berretsi zen, baina airea ondo pasatzen uzten zuen supraglotisean. Lepoaren ordenagailu bidezko tomografia axiala (OTA) egin zitzaion. Txostenaren arabera, mihi-edema handia zegoen, batez ere atzealdean eta aurrealdean, eta hori angioedemaren zantzua zen.

Iritzi diagnostikoa: enalaprilak eragindako mihi-angioedema.

Kortikoideen, antihistaminikoen eta ikatibantaren bidezko tratamendua emanda, koadroak hobera egin zuen, baina geroago pazientea Medikuntza Intentsiboan sartzea erabaki zen, eboluzioa gertu-gertutik zaintzeko, intubazio orotrakeala behar izanez gero ere. Ospitalean egon zen bitartean, dexametasona eta dexklorfeniramina bidezko tratamendua eman zitzaion; eboluzioa onan izan zuen, eta edema desagertu egin

zela egiaztatu zen, ez arnas aparatuan ez irensketan alteraziorik eragin gabe.

Berririo ahotik osoki elikatzen hastea gorabeherarik gabe lortu eta gero, Barne Medikuntzako solairura eraman zen. Solairu horretan izan zen bitartean, kortikoideak (dosiak gutxituz) eta antihistaminikoak hartzen jarraitu zuen. Alergologiak kasua aztertuta, koadroa enalapril eta sitagliptina bidezko baterako tratamenduaren ondorioztat hartu zuen.

Pazientea klinikoki egonkor zegoela egiaztatuta, ospitaleko alta eman eta etxera bidali zen, hipertentsioaren kontrako tratamendua aldatuta.

Iruzkina

Angioedema larruazalpeko inflamazio lokalizatu eta automugatua da. Bakarrik, urtikariarekin batera edo anafilaxiaren osagai gisa ager daiteke [1].

Angioedemaren etiopatogenia osotasun baskularra galtzearen emaitza da; izan ere, galera horren ondorioz, estrabasazioa gertatzen da, hots, likidoa hodietatik kanpora atera eta ehun interstizialetara zabaltzea.

Angioedema duen paziente bat ebaluatzerakoan, funtsezkoa da agindu zaion tratamendu farmakologikoaren berri jakitea; izan ere, zenbait farmako lotzen dira gaixotasun horrekin: antiinflamatorio ez-esteroideak, AEBlak, angiotentsina II (ARA-II) edo estrogenoen hartzaileen antagonistak (deskribatu da azken horiek areagotu egin dezaketela gertaeren maiztasuna angioedema hereditarioa duten pazienteengan, baina, itxura denez, ez die angioedemarik eragiten diagnostiko hori ez duten pazientei) [2].

Zehazki, AEBlak sortutako angioedemaren kasuan, bradizina-maila handia izaten da (peptido basoaktibo inflamatorioa da bradizina, odol-hodien dilatazioa eragiten duena) [3].

Gainera, literatura zientifikoan deskribatu denez, AEBlen ondoriozko angioedemaren koadro larriagotuak agertu dira dimetilpeptidasa 4ren (DPP-4) inhibitzaileak hartzen hasi ondoren. Sitagliptina farmako-talde horretakoa da, eta printzipio aktibo hori preskribatuta zuen pazienteak. Hori horrela da DPP-4 entzimak peptido basoaktiboaren metabolismoari eragiten diolako, bradizininari eta P substantziari bereziki. Zinina horien degradazioa oztopatzen duenez, DPP-4 entzimak angioedema eragin dezake, hodi-dilatazioa areagotuta eta iragazkortasun kapilarra handituta [4, 5].

Lepellet et al.-en argitalpen batek [6], OMEren farmakozainketako datu-basea (VigiBase) erabiliz egindako desproporztionaltasun-analisi baten emaitzak erakusten ditu: AEBlak eta DPP-4aren inhibitzaileak batera erabiltzeak nabarmen handitzen zuen angioedema jakinarazteko ORa (ROR: 42,8; % 95eko KT: 36,9 - 49,5) AEBlak soilik erabiltzearen RORarekin alderatuta (ROR: 5,7; % 95eko KT: 5,6 - 5,8)

Ondorioak

Angioedemaren diagnostiko bereizgarrian, kontuan hartu behar da haren eragilea medikamenturen bat izan litekeela.

Horrez gain, ez da ahaztu behar zenbaitetan gertakari horiek larriagotu egin daitezkeela hainbat farmako batera erabiltzeagatik, hala nola aurkeztutako kasuan (AEBlak + DPP-4aren inhibitzaileak).

Idea nagusiak:

- Funtsezkoa da beti begiratzea zein den pazienteen ohiko tratamendua, pazienteak dituen seinale edo sintomen kausa farmakologikoak identifikatzeko.
- Komeni da gogoan izatea erreakzio kaltegarri batzuk medikamentuen arteko interakzioaren ondorio izan daitezkeela; hortaz, garrantzitsua da agindutako tratamendua bere osotasunean ebaluatzea.
- Farmakoen arteko, farmakoen eta elikagaien arteko eta farmakoen eta substantzien arteko ondorio kaltegarrien susmoak badaude, jakinarazi egin behar dira, eta jakinarazpenean adierazi egingo da interakzio baten susmoa dagoela.

Erreferentziak

1. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management. En UpToDate® - Drug information© 2025 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
2. An overview of angioedema: Pathogenesis and causes. En UpToDate® - Drug information© 2025 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
3. ACE inhibitor-induced angioedema. En UpToDate® - Drug information© 2025 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
4. Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):47. Published 2013 Aug 29. doi:10.1186/1758-5996-5-47
5. Drug interactions. UpToDate® Lexidrug™; 2025. UpToDate, Inc.
6. Lepellet M, Khouri C, Lacroix C, Bouillet L. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced angioedema: A disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2406-2408.e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.015



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)

Ziltakabtagen autoleuzela – Enterokolitis immunomediata / zelula immunitario efektoreei lotutako enteritis OBIren T linfzitoen produktuekin	Pazienteek enterokolitis immunomediata izan dezakete; Carvykti®-ren perfusiotik hilabete batzuetara ager daiteke. Kasu batzuetan, pazienteek ez diote erantzuten kortikosteroideen bidezko tratamenduari, eta egokia izan daiteke beste tratamenduak erabiltzea. Urdail-hesteetako zulaketak gertatu ziren, haietako batzuk hilgarriak.
Brodalumaba – Piodermia gangrenosa	Maiztasun ezezaguneko ondorio kaltegarri gisa deskribatu da.
Bortioxetina – Haluzinazioak, sindrome serotoninergikoarekin lotuta ez daudenak	Ezohiko ondorio kaltegarri gisa deskribatu da.
Barizelaren aurkako txertoa (birus biziena); elgorriaren, hazizurrien, errubeolaren eta barizelaren aurkako txertoa (birus biziena) – Entzefalitis-arrisku ezagunaren alderdi berria	Entzefalitis-kasuen berri eman da barizelaren aurkako birus bizi indargetuen txertoak merkaturatu ondoren erabili bitartean. Zenbaitetan heriotza gertatu da, batez ere immunoeskasia duten pazienteetan.
Ziltakabtagen autoleuzela; idekabtagen bikleuzela; tisagenlekleuzela – Leukoentzefalopatia multifokal progresiboa	Beste immunozeabatzaila batzuen tratamendua jaso ondoren farmako hauekin tratatu diren pazienteetan John Cunningham (JC) birusa berriz aktibatu dela jakinarazi da; leukoentzefalopatia multifokal progresiboaren (LMP) eragilea da birus hori. Heriotza eragin duten kasuak jakinarazi dira.
Osimertiniba – B hepatitis berriz aktibatzea	B hepatitisaren birusa berriz aktiba daiteke osimertinibarekin tratatutako pazienteengan, eta, kasu batzuetan, hepatitis fulminantea, gibelego gutxiegitasuna eta heriotza eragin ditzake. BHBako serologia positiboa duten pazienteek adi egon behar dute, tratamendua jasotzen ari diren bitartean BHBa berraktibatzearen zantzu kliniko eta analitikoak hautemateko.
Bosutiniba – Larruazaleko baskulitisa	Ezohiko ondorio kaltegarri gisa deskribatu da.

Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarrien (SEOK) susmoak jakinaratzea

Garrantzitsua da SEOKen susmo GUZTIAK jakinaratzea:	• SEOK LARRIAK* • SEOK EZEZAGUNAK • SEOK TXERTOekin ETA SENDAGAI BIOLOGIKOekin • SEOK, SENDAGAI berriekin edo jarraipen gehigarrian daudenekin, zeinak alderantzizko triangelu beltz batekin identifikatuta baitaude ▼
Noiz jakinarazi behar da?	Sendagaiek eragindako ondorio kaltegarri (SEOK) baten susmoa dagoenean, ez da inoiz itxaron behar SEOK hori berretsitzat 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 Barrualde-Galdakao ESiko
ospitale Farmaziako egoiliarra den Lidia San-
chezek lagundu du.

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