



BIHOTZ-GUTXIEGITASUNAREKIN LOTUTAKO BERRIAK

AURKIBIDEA

▶ SARRERA

▶ BG KATEGORIA BERRIA: EBEF MAILA ERTAINEKOA. KUDEAKETAN ALDAKETAK EGITEA ERAGITEN DU?

▶ PEPTIDO NATRIURETIKOEN ROLA

▶ TRATAMENDUA

- Gatz-kontsumoa murriztu? Eta likidoak murriztea?
- Komorbilitateak eta polifarmazia
- Berrikuntzak tratamendu farmakologikoan:
Sakubitriloa/balsartana
Gliflozinak
Patiomeroa hiperpotasemiaren tratamenduan. Erretxeinen aldean, abantailak?
- Deskonpentsazioak kudeatzea:
Lakioko diuretikoak, «on-off» efektua
Larruzalpeko furosemida



SARRERA

Bihotz-gutxiegitasuna (BG) sindrome kliniko bat da. Pazienteek zantzu eta sintoma batzuk izaten dituzte, betetze-presioak normalak izan arren, bihotzaren gastu kardiakoa organoen eta ehunen beharretarako desegokia izatearen eta bihotzaren egiturak edo funtzioak anomalia bat izatearen ondorioz¹. Herrialde garatuetako herritar helduen artean gutxi gorabehera % 1-2ko prebalentzia du, baina 70 urte edo gehiagoko pertsonen artean % 10era igotzen da².

Azken urteetan argitaratutako azterlanen ondorioz, nazioarteko gomendio eta gida berrietan BGaren fisiopatologiari, prebenitzeko moduari eta kudeatzeko moduari buruzko ikuspegi berriak jasotzen dira²⁻⁴.

Buletin honen helburua honakoa da: Lehen Mailako Arretako profesionalentzat bihotz-gutxiegitasuna kudeatzeko erabilgarriak izan daitezkeen ikuspegi berriak aztertzea.

BG KATEGORIA BERRIA: EBEF MAILA ERTAINEKOA. KUDEAKETAN ALDAKETAK EGITEA ERAGITEN DU?

Gaur egun, BGa kategorizatzeke bi faktore hartzen dira kontuan: batetik, ezkerreko bentrikularen eiekzio-frakzioa (EBEF) –parametro hori etiologiarekin, ezaugarri demografikoekin eta pazientearen komorbilitateekin lotuta dago– eta, bestetik, sintomen larritasuna eta jarduera fisikoa egitearekiko intolerantzia, New York Heart Association (NYHA) erakundearen sailkapenean oinarrituta (1. taula)²⁻⁴.

BGaren sailkapena, EBEFaren arabera:

EBEF normaleko (\geq % 50) BGa edo EF kontserbatuko BGa (EFk-BG): lehen BG diastolikoa deitzen zitaion. HTA eta fibrilazio aurikularra (FA) da kausa ohikoena⁵. Adineko pertsonen, emakumeen, hipertentsioa dutenen eta obesoen kasuan maizago gertatzen da. Gaur egungo tratamenduek sintomak arintzen dituzte, baina ez dute hilkortasuna murrizten⁶.

EBEF murriztuko (<% 40) BGa (EFm-BG): lehen BG sistolikoa deitzen zitaion. Kardiopatia iskemikoa da kausa nagusia. Gizonen eta normalean EFk-BGa dutenak baino gazteagoak diren pazienteen kasuan maizago gertatzen da⁷.

EBEF maila ertaineko (% 40-49) BGa (EFe-BG): % 40-50eko eiekzio-frakzioa duten pazienteak gutxi aztertatutako eremu batean daude, eremu gris batean, azterketa nagusietan ez direlako maila horretako pazienteak sartu. Gida batzuetan²⁻⁴, kategoria berri hori sartu da –pazienteen % 10-24 egongo liriteke horren barruan⁷, EFk-BGaren eta EFm-BGaren arteko fenotipo batekin–; beste batzuek, berriz, 2018ko NICE gidak adibidez, oraindik ez dute behar bezala balioztatutzat jotzen⁸. Benetan entitate kliniko ezberdina izatearen edo ez izatearen inguruko eztabaida dago; izan ere, EFe-BG kategorizazioa ez da etiologian edo fisiopatologian oinarritzen eta EBEFa ez da uzkurkortasunaren neurri sendo bat, denboran zehar aldatu daitekeelako –% 20rainoko aldakortasuna izan dezake–⁷. Hain zuzen ere, EFe-BGa duten paziente batzuk EFk-BGra edo EFm-BGra pasatu daitezke edo alderantziz⁴. Beraz, ez dago garbi nola kudeatu behar den EFe-BGa⁴ eta gidak ez datoz bat paziente horiek EFm-BGa⁹ edo EFk-BGa² dutenak bezala tratatu behar izatearen edo ez izatearen inguruan.

1. taula New York Heart Association (NYHA) erakundearen klase funtzionalak, pazientearen egoera funtzionalaren arabera^{2-4,10}:

- **I. klasea - Mugarik gabe:** jarduera fisiko normalak ez du nekerik, disnearik edo palpitazio desegokirik eragiten.
- **II. klasea - Jarduera fisikoaren murrizketa arina:** atsedenean ez dago sintomarik, baina jarduera fisiko normalak nekea, palpitazioak edo disnea eragiten ditu.
- **III. klasea - Jarduera fisikoaren murrizketa nabarmena:** atsedenean ez dago sintomarik, baina edozein jarduera fisikok sintomak agertzea eragiten du.
- **IV. klasea - Jarduera fisikoa egiteko ezintasuna:** atsedenean ere bihotz-gutxiegitasunaren sintomak agertzen dira eta edozein jarduera fisiko egitean areagotu egiten dira.

PEPTIDO NATRIURETIKOEN ROLA^{2,8,11}

Miokardioko zelulek bolumen-gainkarga baten aurrean askatzen dituzten hormonak dira peptido natriureti-koak. Ezkerreko bentrikuluaren disfunczioa (sintomatikoa edo sintomarik gabea) duten pazienteen artean molekula horien kontzentrazio plasmatikoa areagotu egiten denez, BGa diagnostikatzeko erabil daitezke¹¹. Praktika klinikoan, erabilienak bi dira: NT-proBNPa (*amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) eta BNPa (*B-type natriuretic peptide*).

NT-proBNParen balioa < 125 pg/ml-koa bada edo BNParena < 35 pg/ml-koa, BG diagnostikoa ia baztertu egiten da. Akutuen testuinguruan, ebakidura-balio handiagoak hartu behar dira kontuan (NT-proBNP < 300 pg/ml, BNP < 100 pg/ml)². Adinak aurrera egin ahala balioak handitu egiten dira eta emakumeen artean handiagoak dira. Gainera, obesitatea duten pazienteen kasuan, ebakidura-balio txikiagoak (gutxi gorabehe-
ra % 50) hartu beharko lirateke kontuan. Giltzurrun-hutsegitea duten pazienteen artean, peptido horien maila plasmatikoa handituta daude, beraz, zailagoa da emaitzak interpretatzea BGa diagnostikatzeko².

Peptido natriuretikoen determinazioa hasierako proba diagnostiko gisa erabil daiteke, BGa baztertu ahal izateko, baina horrek ez du diagnostikoa zehaztea ahalbidetzen². Maila handien kasuan, ekokardiograma bat egin behar da BGa eragiten duten alterazio estruktural edo funtzional posibleak identifikatzeko⁸. Bai BNPa bai NT-proBNPa baliokidetzat jotzen dira diagnostikoa egiteko baliagarritasunari dagokionez eta Lehen Mailako Arretan erabilgarri daude.

Peptido natriuretikoek, halaber, bai BG akutua bai kronikoa duten pertsonen pronostikoa egiteko informazioa ematen dute¹¹.

Peptido natriuretikoen determinazioa ez dago frogatuta BG akutuen tratamendu farmakologikoa optimi-
zatzeko erabilgarria denik. BG kronikoaren kasuan, saiakuntzek emaitza kontrajarriak ematen dituzte, baina ebidentziaren pisuak itxuraz erakusten duenez, praktika horren onura, gehienez ere, txikia izango litzateke¹¹.

TRATAMENDUA

BGa duten pazienteentzako tratamenduaren helburuak egoera klinikoa, ahalmen funtzionala eta bizi-kalitatea hobetzea, ospitaleratzeak prebenitzea eta, ahal bada, hilkortasuna murriztea dira^{2,9}.

GATZ-KONTSUMOA MURRIZTU?

Eguneroko gatz-kontsumoa murrizteko gomendioa, ohikoa den arren, emaitza biribilik eman ez duten kalita-
te txikiko azterlanetan oinarritzen da. Beste alde batetik, argitaratu diren azterlan batzuetan iradokitzen denez, sodioa gehiegi murriztea kaltegarria izan daiteke^{12,13}.

Gidetan ez dago kontsumo maila onenaren inguruko adostasunik. ACC/AHA gidak³ BG sintomatikoa duten
pazienteen sodio-kontsumoa murriztea gomendatzen du (<3 g/egun); Kanadako gidak⁴, berriz, 2-3 g/egun
gatz kontsumitzea. Europako gidak² gatzaren gehiegizko kontsumoa saihestea aholkatzen du (<6 g gatz/egun
= 2,4 g Na+/egun= 1 eta erdi kafe koilarakadatxo). NICE-2018 gidak gatz-kontsumoa murriztea gatz gehiegi
kontsumitzen duten pazienteei bakarrik aholkatu behar zaiela adierazten du⁸.

Gatzaren kontsumo maila egokiena eztabaidagarria denez, gomendioa egoera klinikoaren, sintomen larritasunaren eta kontsumo basalaren arabera indibidualizatu beharko litzatekeela dirudi^{4,8}.

Nolanahi ere, gatzaren ordezkoko saihestu egin beharko lirateke, gehienak potasio maila handikoak baitira,
baita botika eferbeszenteak ere, sodio asko dutelako.

ETA LIKIDOAK MURRIZTEA?

Ez da frogatu BG kronikoa duten pazienteei likidoak murrizteak ospitaleratze-tasak gutxiagotzea ekartzen
duenik, ezta edozein kausaren ondoriozko hilkortasuna ere. Likidoen kontsumoa indibidualizatzea eta, des-
kompentsazio akutuko aldietan, egokitzea bakarrik gomendatzen da¹².

KOMORBILITATEAK ETA POLIFARMAZIA

EFk-BGak komorbilitate prebalentzia handiagoa du EFm-BGak baino²⁻⁴.

Komorbilitate-baldintzek egoera klinikoa okertu eta kudeaketa zaildu dezakete. Gainera, askotan, pronostiko txarrarekin lotuta daude. Gero eta gehiago dira BGarekin lotutako beste patologia kroniko batzuk (biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa, diabetesa, iragazketa glomerularrari erasoten dion giltzurruneko gaixotasuna edo beste) dituzten pazienteak. Horrek erabili beharreko sendagaiak aukeratzea zailtzen du, monitorizazio handiagoa egitera behartzen du, baita dosiak doitzera ere; izan ere, komorbilitateak tratatzeko erabiltzen diren sendagai batzuek BGa okertu dezakete^{4,14} (ikus 2. taula).

2. taula **Bihotz-gutxiegitasuna areagotzen duten ohiko erabilerako sendagai batzuk**¹⁴⁻¹⁶

- AIEEak, COX-2aren inhibitzaileak barne, saihestu egin behar dira, ur- eta gatz-atxikipena eragin eta giltzurrun-funtzioa aldatzen dutelako
- Kaltzioantagonista ez-dihidropiridinikoak (berapamila eta diltiazema) saihestu egin behar dira, eragin inotropiko negatiboa dutelako
- Farmako antiarritmikoak (beta-blokeatzaileak eta amiodarona izan ezik)
- Antidepresibo triziklikoek potentzial proarritmikoak dute. Zitalopramak eta eszitalopramak QT tartea luzatzen dute, dosi mailaren arabera
- Pioglitazonak eta DPP-4aren inhibitzaile batzuek bihotz-gutxiegitasun arriskua areagotu dezakete
- Sendagai eferbeszenteak: likidoen erretentzioa eragiten dute, gatza dutelako
- Zilostazola: fosfodiesterasa III inhibitzen du eta horrek arritmiak eragin ditzake
- Pregabalina: edema periferikoa eta BGa larriagotzea eragin ditzake

BERRIKUNTZAK TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOAN

Oraingoz farmako bakar batek ere ez du frogatu EFk-BGaren hilkortasuna murrizten duenik^{1-6,8,9,14,15}

EFm-BGaren tratamendu farmakologikoak AEBlak barne hartzen ditu, beta-blokeatzaileekin eta/edo aldosteronaren antagonistekin konbinatuta, pazientearen onargarritasunaren arabera^{1-5,8,9,14,15,17}:

- Frogatuta dago AEBlak eta beta-blokeatzaileek hilkortasun-tasa % 10-20 murrizten dutela plazeboarekin alderatuta^{15,17}.
- AHB II-ekin heriotza-tasan izandako onuraren ebidentzia ez da sendoa, beraz, AEBlakiko intolerantzia duten pazienteentzat bakarrik gomendatzen da^{1-5,8,9,13-15}.
- Aldosteronaren antagonistek erakutsi dute hilkortasun osoa murrizten dutela (% 25-30) EBEF ≤% 35 izanik, dagoeneko tratamendu farmakologiko gomendatua hartzen ari diren paziente sintomatikoetan (NYHA II.-IV. klaseak)^{3,4,15,17}.
- Ibabradinak EFm-BGaren kasuan askotan gertatzen den bihotz-maiztasun altua murrizten du eta frogatuta dago emaitzak hobetzen dituela, beraz, egokia denean kontuan hartu behar da^{2,4,8,14,15}.
- Diuretikoak kongestio-sintoma edo -zantzuak dituzten pazienteekin lotu behar dira^{1-4,8,9,14}.

Sakubitrioloa/balsartana eta 2. motako sodio-glukosa kogarraiatzailearen inhibitzaileak (SGLGi-2), gliflozinak, BGaren tratamenduan posizionatu behar diren aukera terapeutikoak dira.

SAKUBITRILOA/BALSARTANA: NEPRILISINAREN INHIBITZAILEEN ROLA

Sakubitrioloa/balsartana (SAK/BAL) neprilisinaren inhibitzaile baten (sakubitrioloa) eta AHB-II baten (balsartana) dosi finkoko elkarketa bat da, EFm-BG sintomatikoan baimendua. Neprilisina inhibitzaileak BNP mailak handitzen ditu, baina ez NT-proBNP mailak, azken horri ez baitio eragiten, eta, beraz, BGaren biomarkatzaile gisa erabilgarria izaten jarraitzen du¹¹. Peptido natriuretikoaren igotze horrek epe luzera ondorio onuragarriak ditu, baina, era berean, angiotentsina II (BGaren garapen eta aurrerapenean bitartekari garrantzitsua) askatzen duen eragin konpentsatzaile bat du, beraz, azken eragin hori apaltzeko uztartzen da balsartana sakubitrioloarekin¹⁷.

Angioedema-arrisku potentziala dela eta, SAK/BAL tratamendua ez da hasi behar AEBl bidezko tratamendua eten eta gutxienez 36 ordu igaro arte (errenina-angiotentsina-aldosterona sistema blokea ez dadin). Pixkanaka dosifikatu behar da, eta gainbegirata, presio arteriala, potasio serikoa eta eragin kaltegarri posibleak kontrolatzeko¹⁷.

BGa duten pazienteen artean SAK/BAL uztartu dituzten 3 ASK argitaratu dira:

FEm-BGa duten pazienteak (PARADIGM-HF)¹⁷⁻¹⁹

Itsu bikoitzeko ASK honetan¹⁸, SAK/BAL konbinazioa (97/103 mg/12 h; balsartanaren dosia beste formulazio batzuetako 160 mg-ren baliokidea da) enalaprilarekin konparatu zen (10 mg/12 h), 8.442 pazienteren kasuan. Paziente horiek BG egonkorreko klinika zuten (NYHaren II.-IV. mailak), eiekzio-frakzio murrizta (\leq % 40, eta \leq % 35era murriztu zen), peptido natriuretiko maila handiak eta sintomatologia, tratamendu gomendatu optimoa hartu arren: AEBl edo AHB-II gehi beta-blokeatzaile bat eta, pazienteen % 50ek baino gehiagok, gainera, aldosteronaren antagonista bat. Saiakuntza aurreikusi baino lehenago eten zen, SAK/BAL aurretik finkatutako onura-mugara iritsi zelako, 27 hilabeteko batezbesteko jarraipena eginda. Bihotz-gutxiegitasunak eragindako ospitaleratzea edo heriotza kardiobaskularren aldagai nagusi konbinatuan % 4,7ko murrizketa absolutua ikusi zen, NNT=21 izanik (BG % 95: 15etik 35era), hilkortasun kardiobaskularrean % 3,2koa (NNT=31), edozein kausak eragindako heriotzan % 2,8koa (NNT=36) eta BGak eragindako ospitaleratzean % 2,8koa (NNT= 36). SAK/BAL taldean, hipotentsio sintomatikoaren, hiperpotasemiaren eta angioedemaren maiztasuna handiagoa zela ikusi zen.

Praktika klinikoan, SAK/BALen eragina segur aski txikiagoa izango da eta eragin kaltegarrien agerpen-maiztasuna handiagoa PARADIGM-HF azterlanean ikusitakoak baino, honako arrazoi hauengatik¹⁷:

- Saiakuntza onurarengatik aurreikusi baino lehenago eten izana, emaitzak magnifikatu baititzake.
- Bazterte-irizpide asko izatea eta aurreausazkotze epe zorrotza, zeinetan pazienteen % 20k utzi egin zuten eragin kaltegarriengatik, nagusiki: giltzurrun-disfuntzioa, hiperpotasemia eta hipotentsioa, bi taldeetan. Paziente horiek ausazkotu izan balira, aldagai nagusian arriskuaren murrizketa erlatiboa (AME) % 20tik % 15-16ra igaro ahal izango zatekeen eta horrek tratamenduen arteko aldeak txikituko zituzkeen.
- Enalaprilaren xede-dosia (10 mg/12 h) BGaren gidetan gomendatutakoa baino txikiagoa izan zen; balsartanaren dosia, berriz, konparatiboki handiagoa izan zen (103 mg/12 h, beste formulazio batzuetako 160 mg/12 h-ren baliokidea), beraz, ez dakigu ikusitako onuraren zein zati dagokion sakubitrioloa erantsi izanari, eta zein balsartanaren dosi konparatiboki handiagoa erabili izanari.
- Saiakuntzan, desfibriladore/kardiobertsore ezgarriaren (DKE) erabilera, bi bentrikuletako estimulazioarekin/gabe, % 14 eta % 7koa izan zen hurrenez hurren; Europan argitaratu diren erabilera-zifrak, berriz, gutxi gorabehera bikoitzak dira. Teknologia horiek EFm-BGa duten pazienteen heriotza eta desgaitasuna murrizten dituztela frogatu dute, eta, beraz, ez dakigu horiek eskura izateak tratamenduaren onuretako batzuk gutxituko ote zituen¹⁷.

Saiakuntzaren kanpo-baliagarritasuna zalantzan jartzen duten beste zalantza batzuk¹⁹:

- NYHaren IV. klaseko BGa duten paziente oso gutxi zeuden: % 0,7 (% 24k III. klaseko BGa zuten eta % 70,5ek II. klaseko BGa).
- Pazienteen batezbesteko adina 64 urtekoa zen (\pm 11 urte). Saiakuntzan 75 urtetik gorakoak gutxi ziren (% 19). 2020ko urrian, Osakidetzan SAK-BAL tratamendua egiten ari ziren pazienteen % 42k 75 urte edo gehiago zuen (OBlren bidez lortutako preskripzio-datuak, Osakidetzeta-Asistentzia Sanitarioko Zuzendaritza).

EFk-BGa duten pazienteak (PARAGON-HF)²⁰:

Itsu bikoitzeko ASK honetan, SAK/BALek (xede-dosia, 97/103 mg/12 h) BALen aurrean (xede-dosia, 160 mg/12 h, SAK/BAL elkartzearen 103 mg-ren baliokidea) zuen emaitza alderatu zuten EFk-BGa zuten 4.822 pazienterekin (> 50 urte, NYHA II.-IV.ak, EBEG >% 45, peptido natriuretiko maila handia, kardiopatia estrukturalaren ebidentzia, diuretiko bidezko tratamendu sintomatikoarekin) eta 35 hilabeteko jarraipena izan zuen. Ez zen alderik nabaritu taldeen artean BGak eragindako ospitaleratzeaz eta hilkortasun KBaz osatutako aldagaian (arrisku-murrizketa 0,87 [% 95 BG: 0,75-1,01]). Nabarmenezkoa da itsu bikoitzeko konparazio-fasea hasieran aukeratutako 10.359 pazienteetatik % 47rekin bakarrik eraman zela aurrera, protokolo bazterte-irizpideen eta aurreausazkotze-faseko uzteen ondorioz.

Segurtasunari dagokionez, bi taldeetan uzte-tasa handia ikusi zen (% 25etik gorakoa, bai ondorio kaltegarriengatik bai bestelako arrazoiengatik). SAK/BAL hartu zuten pazienteen artean hipotentsio eta angioedema kasu gehiago erregistratu ziren.

Saiakuntza honetako emaitza negatiboek ez dute SAK/BALen erabilera babesten EFk-BG tratatzeko.

EFm-BG deskonpentsazio akutua duten pazienteekin tratamendua hastea (PIONEER-HF)²¹:

2019an, PIONEER-HF saiakuntza argitaratu zen. Bertan, SAK/BAL eta enalaprilaren alderatu zituzten, NT-proBNParen balio-aldaketari eta segurtasunari zegokienez, BGaren deskonpentsazio akutua batengatik ospitaleratutako EFm-BGaren zuten pazienteen artean –PARADIGM-HF saiakuntzan paziente talde hori baztertu egin zuten–.

ASK horrek 8 aste iraun zuen eta pazienteen % 65ek bakarrik zuten aurretiko BG diagnostiko bat. Balio basala SAK/BALekin NT-proBNP enalaprilarekin baino gehiago murriztu zela ikusi zen (-% 46,7 vs -% 25,3; 0,71, BG % 95: 0,63-0,81).

Honako hau kontuan hartu behar da:

1. Pazienteen % 48 bakarrik ari ziren AEBl baten bidezko tratamendua egiten, eta % 59 beta-blokeatzaile batekin
2. ASKren helburua SAK/BALen eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzea zenez, harrigarria da NT-proBNParen kontzentrazio aldaketa aukeratu izana aldagai nagusi gisa, aldagai subrogatu bat baita. Aldagai klinikoaren esplorazio-analisi batean, SAK/BAL taldean, 8 astera, hilkortasunean ez zen alde esanguratsurik ikusi, baina bai berrospitaleratze-tasa txikiagoa; dena den, aurkikuntza horrek ebidentzia eta aplikagarritasun mugatuak ditu, analisia esploratorioa zelako.
3. Segurtasun-aldagaien konfiantza-tarteak oso zabalak izan ziren eta giltzurrun-funtzioa okertzeko arriskua, hiperpotasemia eta angioedema biziki handitzearekin bateragarriak, SAK/BAL taldean.
4. Bi taldeetan % 20ko uzte-tasa ikusten da.

Beraz, SAK/BAL paziente horien kasuan, frogatu den bakarra NT-proBNP-ren (aldagai subrogatua) kontzentrazioa murrizten dela da eta testuinguru horretan bere segurtasunari buruzko informazioa mugatua da, beraz, desiragarria izango litzateke aldagai klinikoaren azterketa gehiago eskura izatea indikazio honetan zer erabilgarritasun duten zehazteko²².

Terapeutikan duen tokia:

SAK/BALek saiakuntza bakarrean (PARADIGM-HF) frogatu du morbiditatean onura duela EFm-BG duten pazienteen kasuan (EBEF \leq % 35), beraz, praktika klinikoko gida gehienetan^{2,4} tratamendu optimoarekin (AEBl, beta-blokeatzaileak eta aldosteronaren antagonistak dosi egokietan) gaizki kontrolatutako pazienteentzako alternatiba gisa gomendatzen da EFm-BG II.-IV.- klasea duten pazienteentzat, EF $<$ % 35 bada eta peptido natriuretikoaren maila plasmatiko handiak badira. Egile batzuek EFm-BGaren kasuan hautazkoa izatea gomendatzen dute, erabilera-irizpideak betetzen direnean (egonkortasun hemodinamikoa, TAS \geq 100 mmHg, angioedema historiarik ez eta sendagaia finantzatu ahal izatea), morbiditatean AEBlekin edo AHBII-ekin baino gehiago murriztea lortzeko^{23,24}.

Segur aski, bizitza errealean, EFm-BGaren duten pazienteen artean SAK/BALen eragina txikiagoa izango da PARADIGM-HF azterketan lortutakoa baino, horren diseinuak SAK/BALek enalaprilaren aurrean dituen aldeak magnifikatu ditzakeelako. Era berean, onura desiragarriak identifikatutako arriskuekin (hipotentsioa, hiperpotasemia eta angioedema handitzea) alderatuta neurtu behar dira, baita tratamenduak alternatibekin alderatuz duen kostu handia kontuan hartuta ere (erreferentziako tratamenduaren kostua baino 85 aldiz handiagoa). Beraz, arrazoizkoa dirudi peptido natriuretikoaren maila handia duten eta tratamendu optimoarekin gaizki kontrolatuta dauden EFm-BG pazienteekin bakarrik erabiltzea, kontrol txarrak terapia ez betetzearekin zerkusirik ez duela baloratu ondoren¹⁹.

GLIFLOZINAK

Gliflozinek giltzurrunen glukosaren birxurgapena murrizten dute. Hala, gertuaren bidez gehiago kanporatzen da eta glukemia murriztu egiten da. Gainera, natriuresia, pisu-galera arina, hematokrito maila igotzea eta presio arteriala murriztea eragiten dute. Eragin horiek guztiek, teorikoki, BGaren intzidentzia murriztea bulztatzen dute, baina ez dakigu zein mekanismo zehatz dagoen ikusitako onura klinikoarekin lotuta²⁵.

Infacen 28. liburukiko 4. zenbakian, [Gliflozina berrikustea](#)²⁶ izenburupekoan, dapagliflozina (DAPA-HF²⁷) eta empagliflozina (EMPEROR-Reduced²⁸) BGaren duten pazienteengan duten onura aztertu duten duela gutxi egindako bi saiakuntzako emaitzak berrikusi dira.

ASK multizentriko horietan, itsu bikoitzekoak eta plazeboarekin kontrolatuak, NYHAren II.-IV. klaseko BGA eta EF < % 40 zuten pazienteek parte hartu zuten, eta horietatik % 40-50ek DM2 zuten. Pazienteek BGrako terapia estandarra jasotzen jarraitu zuten eta, DM2 zuten pazienteen kasuan, beren tratamendu antidiabetikoarekin jarraitu zuten.

DAPA-HF saiakuntzan, dapagliflozinak plazeboarekin alderatuz gertaera murrizketa bat erakutsi zuen aldagai konbinatu nagusian: BGA okertzea (ospitaleratzea edo larrialdietarako bisita, zeinak BGrako IV. terapia eskatzen baitzuen) edo arrazoi kardiobaskularrek eragindako heriotza [HR 0,74 (0,65-0,85)]. Horrez gain, aldagai nagusiko bi osagaien murrizketa ere erakutsi zuen²⁷.

EMPEROR-Reduced saiakuntzan, empagliflozinak plazeboarekin alderatuz gertaerak gutxiagotzea erakutsi zuen aldagai konbinatu nagusian: BGak eragindako ospitaleratzea edo arrazoi kardiobaskularrek eragindako heriotza [HR 0,75 (0,65-0,86)]. Beherakada hori BGak eragindako ospitalizazioen ondorio izan zen, hilkortasun kardiobaskularra ez baitzen murriztu²⁸.

Gaur egungo ebidentziari jarraituz, gliflozinak (dapagliflozina, empagliflozina) EFm-BG < % 40 eta NYHA II.-III.a duten pazienteen kasuan erabiltzea gomendatzen da, diabetikoak izan zein ez^{6,27}, eta indikazio berri hori fitxa teknikoan sartu da²⁹. Kanadako PKGk, 2020ko eguneratzean, indikazio horretan erabiltzea biziki gomendatzen du, DM2 duten pazienteen kasuan; DM2 ez duten pazienteen kasuan, berriz, gomendioa baldintzatu egiten du²⁵.

PATIROMEROA^{30,31}

2019an, patiromeroa merkaturatu zen (▼Veltassa®). Katioiak trukutzen dituen polimero ez-xurgagarri bat da eta kolonean potasioa atzematen du. Hala, potasio askeko kontzentrazioa murriztu eta gorozkien bidezko kanporatzea handitzen du.

Patiromeroa helduen artean hiperpotasemia tratatzeko baimenduta dago, baina finantzaketa giltzurruneko gaixotasun kroniko aurreratua, III.-IV. klaseko bihotz-gutxiegitasuna eta hiperpotasemia arina edo moderatua (5,5-6,4 mmol/litro) duten pazienteetara mugatzen da, errenina-angiotentsina-aldosterona sistemaren inhibitzaileen (EAASI) bidezko tratamenduan, jarraitzea ezinbestekotzat jotzen bada eta erretxina ioi-trukatzaileekin porrot egin bada edo horiekiko intolerantzia badago³⁰.

Patiromeroak potasio mailak murrizten dituela erakutsi du, hiperpotasemia eta giltzurruneko gaixotasun kronikoak zituzten eta bihotz-gutxiegitasun eta/edo diabetes mellitus proportzio handia zuten pazienteen kasuan, gutxienez EAASI bat jasotzen bazuten^{30,31}. Patiromeroaren ondorio kaltegarri komunikatuak gainerako erretxina katioi-trukatzaileen kasuan deskribatutakoen antzekoak izan ziren. Hala ere, argitaratutako azterketak paziente gutxikoak dira, iraupen laburrekoak, ez da erretxina trukatzailatik saiakuntza konparatiborik egiten eta ez dira emaitza klinikoki esanguratsua aztertzen, adibidez: morbiditatea eta hilkortasuna³⁰.

Muga horiek gehi prezio altua (hilean 300 euro inguru) erretxina ioi-trukatzaileekin porrot egin den edo horiekiko intolerantzia dagoen kasuetan bakarrik erabiltzeko nahikoa arrazoiak direla dirudi, ikus-oneste baldintzetan zehazten den bezala.

DESKONPENTSAZIOAK KUDEATZEA

Lakioko diuretikoak, «on-off» efektua^{32,33}

Lakioko diuretikoak (furosemida, torasemida, bumetanida) dira BGaren deskonpentsazio-episodioetan kongestioa arintzeko gehien erabiltzen diren farmakoak, haien potentziagatik eta eragin azkarragatik, baina erabilera hori oinarritzeko saiakuntza kliniko sendo gutxi daude.

Lakioko diuretikoaren erabilera pixka bat konplexua da; izan ere, ez dute eraginik gutxieneko kontzentrazio plasmatico maila batetik behera eta, beraz, paziente bakoitzarentzako dosi eraginkorra aurkitu behar da.

Beste alde batetik, dosi eraginkorra sabai terapeutikotik oso gertu dago (farmako horien dosia-erantzuna kurba logaritmikoa da) eta, sabai horretara iritsitakoan, ez dira diuresi handiagoak lortuko, dosia handitu arren. Horren alternatiba 6 orduan behin pautatzea da, edo tiazidak edo potasioa aurretzen duten diuretikoak eranstea.

Larruzalpeko furosemida, alternatiba interesgarria, baina «off label»-a

Gidek deskonpentsazioetan zain barneko furosemida erabiltzea gomendatzen dute; izan ere, ahotiko lakioko diuretikoaren (berezi furosemida) xurgapena murriztuta egon daiteke, eta horrek kontzentrazio plasmatico terapeutikoak lortzea zailtzen du¹².

Larruazalpean sartzea, diuretiko ahotik hartzearekiko erresistentzia kronikoa duten pazienteentzat alternatiba bat izan daiteke, eta horrek etxean tratatzea erraztuko luke. Gaur egun erabilgarri dauden furosemida formulazioak ez daude larruazalperako baimenduta, bere pH alkalinoak epe luzera eragin lokalak sor ditzakeelako; hala ere, azken urteetan, furosemida zenbait astez bolo gisa edo ponpa elastomeriko gisa emanda tolerantzia onargarria lortzen dela erakusten duten esperientzia batzuk argitaratu dira, batez ere zainketa aringarrietakoak³⁴. Praktika hori orokortzeko, berau bermatuko duten azterketa sendagoak behar dira, larruazalperako pH neutroko furosemida-formulazio bat garatu bitartean³².

Beste alde batetik, furosemidaren zain barneko edo larruazalpeko erabileraren alternatiba gisa ahotiko furosemida dosi oso altuak (>750 mg/egun) erabili dituzten esperientzia batzuen berri eman da, baina horien inguruko informazioa oso mugatua da³⁵.

FUNTSEZKO IDEIAK

- % 40-50eko eiekzio-frakzioa duten pazienteak gutxi aztertutako eremu batean daude, eremu gris batean, beraz, ez dago garbi zein den tratamendu egokiena paziente horientzat.
- Peptido natriuretikoaren determinazioa hasierako proba diagnostiko gisa erabil daiteke, BGa baztertu ahal izateko, baina horrek ez du diagnostikoa zehaztea ahalbidetzen.
- Eguneroko gatz-kontsumoa murrizteko gomendioa, ohikoa den arren, emaitza biribilik eman ez duten kalitate txikiko azterlanetan oinarritzen da.
- Arrazoizkoa dirudi sakubitrilo/balsartanaren erabilera EFm-BGa eta peptido natriuretiko maila handiak dituzten pazienteetara mugatzea, tratamendu optimoarekin gaizki kontrolatuta badaude, kontrol txarrak terapia ez betetzearekin zerikusirik ez duela baloratu ondoren.
- Gaur egungo ebidentziari jarraituz, gliflozinak (dapagliflozina, empagliflozina) EFm-BG <% 40 eta NYHA II.-III.a duten pazienteen kasuan erabiltzea komeni da, diabetikoak izan zein ez, aurretik BGrako tratamendu optimoa badute.
- Lakioko diuretikoekin paziente bakoitzarentzat gutxieneko dosi eraginkorra aurkitu behar da, kontuan izanda sabai terapeutikora iristean ez dela eraginkorra dosia handitzea eta egokiena 6 orduan behin hartzea izango litzatekeela.
- Furosemida larruazalpetik ematea alternatiba bat izan daiteke diuretiko ahotik hartzearekiko erresistentzia kronikoa duten pazienteentzat eta horrek etxean tratatzea erraztuko luke.

BIBLIOGRAFIA:

1. Freixa R, Mena A, Andrea R, Blanch P, Iglesias M, Mirabet S et al. Actualizando la práctica asistencial. Tratamiento compartido de las enfermedades cardiovasculares entre atención primaria y cardiología (III). *Insuficiencia cardíaca*. FMC. 2019;26(4):205-16
2. Ponikowski P, Voors A.A, Anker S.D, Bueno H, Cleland J.G, Coats.A.J et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1167.e1-e85. [On line]: <https://www.sahta.com/docs/secciones/guias/guiaEsclnsuficienciaCardiaca.pdf> (Kontsulta: 2020/12/04)
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013. *Circulation*. 2013;128:e240-e327. [On line]: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0b013e31829e8776> (Kontsulta: 2020/12/04)
4. Ezekowitz J.A, O'Meara E, McDonald M.A, Abrams H, Chan M, Ducharme A et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology* 2017;33:1342-1433. [On line]: <https://www.onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2817%2930973-X> (Kontsulta: 2020/12/04)
5. AMFplus. Cuaderno de medicina de familia. Insuficiencia cardíaca. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria 2017.
6. Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, Gibbs H. Management of heart failure with preserved ejection fraction. *Aust Prescr*. 2020;43:12-7. [On line]: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/management-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction> (Kontsulta: 2020/12/04)
7. Borlaug BA. Treatment and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction. In: UpToDate® Yeon SB, ed. UpToDate Nov 2020. [On line]: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-heart-failure-with-mid-range-ejection-fraction?search=Treatment%20and%20prognosis%20of%20heart%20failure%20with%20mid-range%20ejection%20fraction&source=search_result&selectedTitle=1~20&usage_type=default&display_rank=1 (Kontsulta: 2020/12/04)

8. NICE guideline. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE 2018. [On line]: [Overview | Chronic heart failure in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE](#) (Kontsulta: 2020/12/04)
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS. [On line]: https://redets.sanidad.gob.es/documentos/GPC_2016_IC.pdf (Kontsulta: 2020/12/04)
10. Insuficiencia cardíaca. INFAC. 2007;15(7). [On line]: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2007/eu_def/adjuntos/infac_v15_n7.pdf (Kontsulta: 2020/12/04)
11. Colucci WS, Chen H.H. Natriuretic peptide measurement in heart failure. In UpToDate®. Yeon S.B, ed. UpToDate 2020. [On line]: https://www.uptodate.com/contents/natriuretic-peptide-measurement-in-heart-failure?search=heart%20failure%20natriuretic&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1203669 (Kontsulta: 2020/12/04)
12. Colucci WS, Sterns RH. Use of diuretics in patients with heart failure. In: UpToDate®. Yeon S.B,ed. UpToDate 2020. [On line]: https://www.uptodate.com/contents/use-of-diuretics-in-patients-with-heart-failure?search=use%20of%20diuretics%20in%20patients%20with%20heart%20failure&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13 (Kontsulta: 2020/12/04)
13. Grupo de Trabajo del Protocolo de manejo del paciente con Insuficiencia Cardíaca en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco Departamento de Salud. Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco 1ª ed. enero 2020. http://www.bibliotekak.euskadi.eus/cgi-bin_abnet16/abnetclop/O16961/IDE3eb5657?ACC=161 (Kontsulta: 2020/12/04)
14. Imízcoz MA. Cómo puedo tratar a los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. BITNavarra. 2018;26(2). [On line]: https://www.navarra.es/appsext/DescargarFichero/default.aspx?codigoAcceso=PortalDeSalud&fichero=BIT\bitvol26n2\Bit_v26n2.pdf (Kontsulta: 2020/12/04)
15. Hopper I, Easton K. Chronic heart failure. Aust Prescr. 2017;40:128-36. [On line]: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/chronic-heart-failure> (Kontsulta: 2020/12/04)
16. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein M, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. A Scientific Statement from the American Heart Association. AHA 2016. Circulation. 2016;134:e32–e69. [On line]: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/cir.0000000000000426> (Kontsulta: 2020/12/04)
17. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. PT-ENTRESTO/V1/27102016. AEMPS 2016. [On line]: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf (Kontsulta: 2020/12/04)
18. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371: 993-1004. [On line]: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1409077> (Kontsulta: 2020/12/04)
19. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi. Sacubitrilo/Valsartán Ficha Nuevo Medicamento a Examen 2017; N°244. [On line]: <https://www.euskadi.eus/eusko-jaurlaritz/cevime/> (Kontsulta: 2020/12/04)
20. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1609-20. [On line]: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655> (Kontsulta: 2020/12/04)
21. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K R, et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019;380(6):539-548. [On line]: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851> (Kontsulta: 2020/12/04)
22. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker S.D, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland J.G. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Consensus document. ESC 2019. European Journal of Heart Failure. 2019;21:1169–1186. [On line]: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1531> (Kontsulta: 2020/12/04)
23. Meyer TE. Initial pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction in adults. In UpToDate®. Yeon SB ed. UpToDate 2020. [On line]: https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-in-adults?sectionName=Angiotensin%20receptor-neprilysin%20inhibitor&search=insuficiencia%20cardiaca%20aguda&topicRef=3450&anchor=H3782664108&source=see_link#H945433512 (Kontsulta: 2020/12/04)
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803. [On line]: <https://www.onlinejacc.org/content/70/6/776> (Kontsulta: 2020/12/04)
25. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz J.A, Giannetti N et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. Canadian Journal of Cardiology 2020; 36:159e169. [On line]: [https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(19\)31514-4/fulltext](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(19)31514-4/fulltext) (Kontsulta: 2020/12/04)
26. Revisión de las gliflozinas: nuevas evidencias y lugar en terapéutica. INFAC. 2020;28(4):32-43. [On line]: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/eu_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_4_euskera_def.pdf (Consultado: 4 de diciembre de 2020)
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New Engl J Med. 2019;381 (21):1995-2008. [On line]: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed (Kontsulta: 2020/12/04)

«INFAC buletina argitalpen elektronikoa bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

28. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190. [On line]: https://solaci.org/_files/esc2020/emperor-full.pdf (Kontsulta: 2020/12/04)
29. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
30. Informe de Posicionamiento Terapéutico de patiomer. (Veltassa®) en el tratamiento de la hiperpotasemia. IPT, 29/2019. AEMPS. [On line]: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-patiomer-Veltassa-hiperpotasemia.pdf?x17133> (Kontsulta: 2020/12/04)
31. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasis Y et al. Patiomer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors. N Engl J Med. 2015;372:211-221. [On line]: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1410853> (Kontsulta: 2020/12/04)
32. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure. JACC State-of-the-Art Review. JACC. 2020;75(10):1178-95. [On line]: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735109720301947> (Kontsulta: 2020/12/04)
33. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019;21:137-155. doi:10.1002/ejhf.1369. [On line]: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1369> (Kontsulta: 2020/12/04)
34. Lozano A, Escolar V, Echebarria A, Azcona A, Alfambra S, Rodríguez B. Furosemida subcutánea como tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria. Rev Esp Cardiol. 2019;72(6):500-502. [On line]: <https://www.revspcardiol.org/es-furosemida-subcutanea-como-tratamiento-pacientes-articulo-S0300893218302203> (Kontsulta: 2020/12/04)
35. Fernández M, Llavina S, Mugerza J, Ferro B, Serna I, Del Hierro M. Oral use of high doses of Furosemide as an alternative to intravenous or subcutaneous way in patients with severe Congestive Heart Failure. EJHF 2017;19(S1):409. [On line]: <https://esc365.escardio.org/Congress/Heart-Failure-2017-4th-World-Congress-on-Acute-Heart-Failure/Poster-session-3-Chronic-heart-failure/152431-oral-use-of-high-doses-of-furosemide-as-an-alternative-to-intravenous-or-subcutaneous-way-in-patients-with-severe-congestive-heart-failure#abstract> (Kontsulta: 2020/12/04)

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2020ko abendua

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEren bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevimesan@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Andere Egireun, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Ixasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

