



OSTEOPOROSIAREN TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA: ARRISKU HANDIKO POPULAZIOA IDENTIFIKATZEAREN GARRANTZIA

AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ ERAGINKORTASUNA
- ▶ SEGURTASUNA
- ▶ IRAUPENA
- ▶ ERROMOSOZUMABA: osteoporosiaren kontra merkaturatu den azken farmakoa
- ▶ FUNTSEZKO IDEIAK



SARRERA

Osteoporosiak hezuraren dentsitate mineral txikia eta hezur-mikroarkitekturaren narriadura ditu ezaugarri; biek ala biek joera dute hauskortasunak eragindako hausturetarako arriskua handitzeko, eta, beraz, mina eta desgaitasuna sortu eta bizi-kalitatea kaskartzeko¹⁻³. Horregatik, osteoporosiaren tratamenduak hausturak prebenitzea izan behar du helburu, eta tratamenduak eraginkorrak diren jakiteko, zera neurtu behar da: zer gaitasun duten hausturen intzidentzia gutxitzeko².

Haustura ohikoenak eta larrienak femur proximalekoak, bizkarrezurrekoak eta besaurre distalekoak izaten dira (2). Haustura arruntenak ornoenak dira eta, hauen bi heren inguru asintomatikoak diren arren, gerora beste haustura batzuk izateko arrisku faktore bat dira^{1,4}. Zehazki, aldakako haustura lotzen da hilkortasun-tasa eta funtzionalitate-galera handienarekin (erasandakoen % 26 hausturaren ondorengo 12 hilabeteetan hilkor dira, eta pazienteen % 52 soilik izango dira gai beren kabuz bizitzeko 120 egun igaro ondoren)¹, eta, horrenbestez, garrantzi kliniko handiena duen eraginkortasun-aldagaia da⁵.

Hezuraren dentsitate mineralaren eta haustura-arriskuaren artean alderantzizko erlazioa badago ere, hezuraren dentsitate mineralak hausturak aurreikusteko duen gaitasunak badu lotura adinarekin, hezuraren kalitatearekin eta formarekin, erorikoak izateko joerarekin eta beste zenbait arrisku-faktoreekin, hala nola haustura-aurrekariekin⁶. Egiaz, hauskortasunak eragindako haustura-kasu gehienak T-score >-2,5 duten pazienteenak izaten dira; hau da, osteoporosi dentsitometrikorik ez dutenenak^{2,6}. Horregatik, osteoporosiari aurre egiteko gidek haustura-arrisku handiko pazienteentzat gomendatzen dute tratamendu farmakologikoa, eta, arrisku hori balioesteko, ez dute soilik hezuraren dentsitate minerala kontuan hartzen, baita arrisku-faktore klinikoak ere⁷. Arriskua kalkulatzeko hainbat tresna garatu dira, faktore asko kontuan hartzen dituztenak, baina haien artean ezagunena eta erabilieta FRAX® da².

Adina arrisku-faktore independentea denez hauskortasunak eragindako hausturetan, epe luzeko neurriak ezarri behar izaten dira maiz osteoporosiari heltzeko, eta, halakoetan, ezinbestekoak dira neurri ez-farmakologikoak, medikamentuekin bakarrik ez da konpontzen eta (ikusi [i-botika](#) fitxa). Hausturak prebenitzeko neurri gisa gomendatzen dira, besteak beste, bizimodu osasungarria eramatea, dieta orekatua izatea, ariketa fisikoa erregulari egitea, tabakorik ez erretzea, alkoholaren kontsumoa murriztea eta erorikoak prebenitzeko neurriak hartzea².

Bestalde, eskura dauden farmakoen eraginkortasuna mugatua eta iraupen ezezagunekoa da. Paziente asko tratatu behar izaten dira gertaera (haustura) saihesteko, eta, orobat, denbora asko itxaron behar izaten da onurak nabaritzen hasteko; gainera, farmakoek bigarren mailako ondorioak izaten dituzte, oso kontuan hartu beharrekoak^{8,9}. Horrez gain, badira zenbait farmako, baimendutako tratamenduak iraun dezakeen denborari buruz mugak dituztenak (teriparatida, erromosozumaba), edo eteten zailak direnak (denosumaba)¹. Hori guztia dela eta, tratamendu farmakologikoa hasi baino lehen, nahitaezkoa da zorrotz balioestea zein den tratamendu bakoitzaren onura/arrisku balantzea eta pentsatzea paziente bakoitzean nola maneiatuko den tratamendua epe luzera.

Osteoporosiari aurre egiteko beste alderdi batzuk kontsultatzeko, [EAEn menopausia osteko osteoporosiari buruzko adostasuna](#) izeneko agiriaren gomendioak laburbiltzen dituen 2015eko [INFAC](#) buletinera jo daiteke. [INFAC](#) buletinaren ale honetan, osteoporosiaren tratamendu farmakologikoarekin zerikusia duten zenbait alderdi eztabaidagarri aztertuko ditugu.

ERAGINKORTASUNA

Frogatuta dago osteoporosia tratatzeko farmako guztiak eraginkorrak direla ornoetako hausturen gutxitzean, baina soilik batzuek frogatu dute eraginkorrak direla ornoetakoak ez diren hausturen eta aldakako hausturen prebentzioan. Osteoporosiaren prebentzioan ez daude 65 urtetik beherakoetan egindako ikerlanik, ezta osteopenia duten emakumeetan hausturen gutxitzea erakutsi duenik¹⁰. Azterlan askok aldagai subrogatuak hartzen dituzte oinarritzat, hala nola hezuraren dentsitate minerala, baina, lehen ere esan denez, hezuraren dentsitate mineralak ez du beti hausturekiko korrelaziorik izaten.

Azpimarratu beharra dago farmakoen onura, zenbaki absolutuak hartuta, apala dela. Duela gutxi, meta-analisi bat egin zen¹¹ prebentzio primarioko eta sekundarioko pazienteekin, eta, analisi horren arabera, ornoetako haustura kliniko bat prebenitzeko, 200 emakume postmenopausiko tratatu behar dira bisfosfonatoekin (alendronatoa, errisedronatoa edo azido zoledronikoa), 12,1 hilabetez, eta aldakako haustura bat prebenitzeko, berriz, beste horrenbeste emakume, 20,3 hilabetez. Halaber, [FREEDOM](#) azterlanaren datuen arabera, zeinean aldakako haustura aldagai sekundarioa baitzen, 230 emakume tratatu beharko lirarteke 3 urtez denosumabarekin, aldakako haustura bat prebenitzeko^{10,12}.

Orobat, kontuan hartu behar da farmakoak konparatzeko saiakuntza gutxi daudela eta ez dela egokia zeharkako konparazioak egitea, azterlanetako populazioak ezberdinak direlako (arrisku basalaren mailak ezberdinak dira, farmakoekiko aurretiazko esposizioa ezberdina da...)^{2,13}. Gainera, gizonekin egindako azterlanak urriak dira, eta ez dituzte jasotzen haustura-arriskua murrizten duten aldagai nagusiak. Horrek esan nahi du gizonentzat ematen diren tratamendu farmakologikoko gomendio gehienak emakumeekin egindako azterlanetatik estrapolatzen direla^{3,13}.

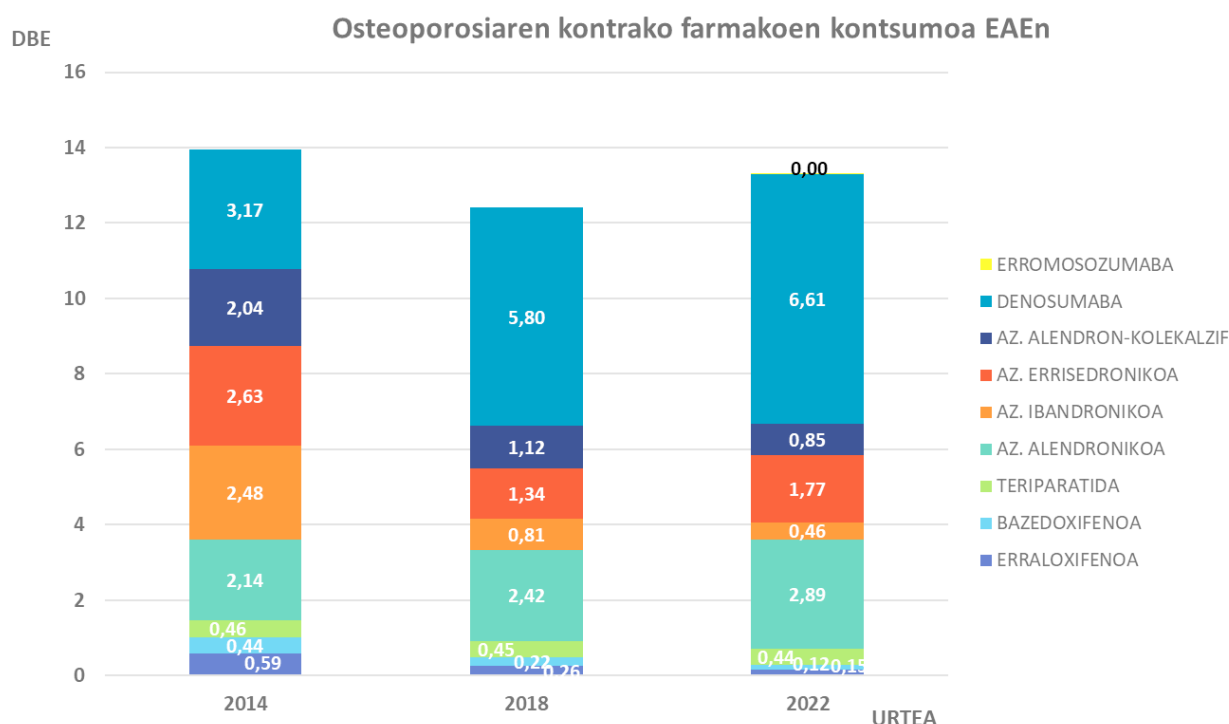
1. taula. Osteoporosiaren tratamendu farmakologiko ohikoenean ornoetako eta aldakako haustura-arriskua murrizteko duten eraginkortasunaren ebidentzia, eta haien beste ezaugarri batzuk^{3,5,9,14,15}

	Farmakoa	Ornoetako haustura		Aldakako haustura		Gizonentzako baimendua	Administratze-ko bidea	Aldizkakota-suna	Tratamendua-ren hileko kostua
		Prebentzio primarioa (aurretiazko ornoetako hausturarik gabe)	Prebentzio sekundarioa (aurretiazko ornoetako hausturarekin)	Prebentzio primarioa (aurretiazko ornoetako hausturarik gabe)	Prebentzio sekundarioa (aurretiazko ornoetako hausturarekin)				
Antiresortitiboa	Bisfosfonatoa	Bai	Bai	Ez	Bai ^a	Ez	Ahotikoa	Astean behin	10,0 €
		Ez	Bai	Ez ^b	Bai ^b	Ez Bai Ez	Ahotikoa	Egunean behin Astean behin Hilean behin	19,8 € 19,8 € 21,3 €
		Ez	Bai	Ez	Ez	Ez	Ahotikoa	Hilean behin	13,0 €
		Bai ^c	Bai ^d	Ez ^c	Bai ^d	Bai	Zain barnekoa (O)	Urtean behin	2,4 €
	Ig antiRANKL	Bai ^e	Bai ^e	Bai ^{a,e}	Bai ^{a,e}	Bai	Larruazalpekoa	Sei hilean behin	37,7 €
EHMS	Erraloxifenoa ²⁵	Bai	Bai	Ez ^a	Ez ^a	Ez	Ahotikoa	Egunean behin	20,6 €
	Bazedoxifenoa ²⁶	Bai ^f	Bai ^f	Ez ^{a,f}	Ez ^{a,f}	Ez	Ahotikoa	Egunean behin	34,4 €
Hezur-sortzailea	Teriparatida ²⁷	Ez	Bai	Ez	Ez ^{a,g}	Bai	Larruazalpekoa	Egunean behin	252,2 €
Mekanismo duala	Erromosozumaba ^{28,29}	Bai ^h	Bai	Ez ^{a,h}	Bai ^{a,i}	Ez	Larruazalpekoa	Hilean behin	466,9 €
«Ez» adierazi da bai hausturen prebentzioan ebidentziarik ez badago, baita aurkako ebidentzia aurkitu bada ere. EHMS: estrogeno-hartzailearen modulatzailerik selektiboak; O: ospitalekoa. ^a Aldagai sekundarioa; ^b Aurretiaz ornoetako haustura izan zuten pazienteen ehunekoa ≈ % 40; ^c Aurretiaz ornoetako haustura izan zuten pazienteen ehunekoa ≈ % 13; ^d Aurretiaz ornoetako haustura izan zuten pazienteen ehunekoa ≈ % 56; ^e Ornoetakoak ez ziren hausturak gutxitu ziren, baina aldakako hausturei dagokienez ez zen erabakigarria izan; ^f Aurretiaz ornoetako haustura izan zuten pazienteen ehunekoa ≈ % 18; ^g 12 edo 24 hilabetetara ez zuen arriskua murriztu; ^h 33 hilabetetara, ordea, bai.									

1. taulan, datu hauek kontsulta daitezke: ea frogatuta dagoen osteoporosia tratatzeko eta prebenitzeko Espainian onartuta dauden farmakoak eraginkorrak diren ornoetako eta aldakako hausturak prebenitzeko, bai prebentzio primarioan, bai sekundarioan; farmakoa administratzeko bidea; posologia; kostua, eta gizonentzako baimenduta dagoen.

1. koadroan ikus daiteke gidek zer gomendio ematen dituzten osteoporosiaren kontrako farmakoak erabiltzeko, haien eraginkortasunean eta segurtasunean oinarrituta. EAEko azken urteotako kontsumo-datuaren arabera (ikusi 1. irudia), bisfosfonatoak aukerako farmakoak izanagatik ere, gero eta gutxiago preskribatzen dira. Denosumabaren kontsumoa, aldiz, bikoiztu egin da 2014tik —bisfosfonatoen alternatibatzat jotzen da denosumaba—.

1. irudia. Osteoporosiaren kontrako farmakoen kontsumoa EAEn, 2014., 2018. eta 2022. urteetan (DBE datuak*)



*Eusko Jaurlaritzaren Osasun Saileko Farmazia Zuzendaritzaren Prestazio Farmazeutikoen Zerbitzuaren informazio-sistemakoak dira datuak. DBE: (Eguneko Dosi Zehaztuak /1000 biztanle/egun).

1. koadroa. Osteoporosiaren kontrako farmakoek terapeutikan duten lekua^{1,5,7,14,45}

Eskura dauden datuek erakusten dutenez, haustura-arriskuaren gainera ondorio onuragarriak ondorengo pazienteetara mugatzen dira: aurretiazko ornoetako hausturak dituzten osteoporosidun pazienteak eta hezuraren dentsitate mineralaren balioak tarte osteoporotikoaren barruan (T- puntuazioa ≤ -2.5) edo hortik gertu dituztenak⁶.

Bisfosfonatoak aukerako farmakoak dira, eta, horien artean, alendronatoa da kostu/eraginkortasun erlazio onena duena. Azido zoledronikoa alternatiba bat izan daiteke tratamenduarekiko atxikidura-arazoak dituztenentzat.

Denosumaba bigarren lerroko farmakoa da bisfosfonatorik erabili ezin duten pazienteentzat, dela farmakoa kontraindikaturik daukatelako, dela intoleranteak direlako, dela tratamendua bete ezin dutelako. Datu kezkarri batzuk daude, erakusten dutenak tratamendua utzi ondoren ornoetako haustura izateko arriskua handitzen dela. Horregatik, denosumaba eman aurretik, pazienteei adierazi behar zaie tratamenduak epe luzekoa izan behar duela.

Erraloxifenoa eta **bazedoxifenoa** hirugarren lerroko tratamenduak dira, bisfosfonatoak edo denosumaba toleratzen ez badira. Erraloxifenoaren alde egin ohi da, segurtasun-datu gehiago daudelako eta merkeagoa delako.

Teriparatida bakar-bakarrik erabiltzen da haustura-arrisku handia eta hauskortasunak eragindako haustura bat edo gehiago izan dituzten pazienteekin. Tratamenduaren gehieneko iraupena: 24 hilabete.

Erromosozumaba ez da hasierako terapia gisa hartzen. Oso zaila da erromosozumab bidezko tratamenduak mesede egin diezaikeen pazienteen profilak aurkitzea; batetik, behatutako efektuen garrantzi klinikoa zalantzazkoa delako; bestetik, epe luzerako efektuak ez direlako ezagutzen, eta, azkenik, segurtasun-arazoak dituelako, batez ere maila kardiobaskularran. Tratamenduaren gehieneko iraupena: 12 hilabete.

Farmakoen segurtasun-profila faktore inportantea da pazienteentzako tratamendurik egokiena aukeratzeko orduan, are gehiago osteoporosiaren kasuan, tratamendua prebentiboa delako. Bigarren taulan ikus daitezke farmako bakoitzak dituen kontraindikazioak, giltzurrun-gutxiegitasuna dutenei dosia doitzeko gomendioak, kontrako efektu ohikoenak, eta arraro gisa sailkatutako beste efektu batzuk, larriak direlako kontuan hartu behar direnak.

Azken horien artean daude femurreko haustura atipikoak eta masailezurreko osteonekrosia; bata zein bestea bisfosfonatoei, denosumabari eta erromosozumabari lotuta dauden ezohiko kontrako efektuak dira.

Femurreko haustura atipikoak bilateralak izaten dira maiz; aurretiazko traumatismorik gabe edo traumatismo minimo batekin ager daitezke, eta baliteke femurreko haustura osoa gertatu baino aste batzuk edo hilabete batzuk lehenago gertatzea. Bisfosfonatoen kasuan, tratamenduaren iraupena luzatu ahala handitzen da arriskua³⁰. Femurreko haustura atipikoak detektatu dira, halaber, denosumabaren erabilerari lotuta, 2,5 urtez tratamenduan egon ondoren³¹, bai eta erromosozumabaren erabilerari lotuta ere.

2. taula. Osteoporosiaren kontrako farmakoen kontraindikazioak, giltzurrun-gutxiegitasuna dutenei dosia doitzeko gomendioak eta kontrako efektuak^{9,32}

Farmakoa	Kontraindikazioak	Nola erabili, giltzurrun-gutxiegitasuna dagoenean	Ohiko kontrako efektuak ^a	Nabarmentzekoak diren kontrako efektu arraroak ^a
Ahotik hartzeko bisfosfonatoak (alendronatoa, errisedronatoa, ibandronatoa)	- Hipokaltzemia. 30 minutu baino gehiago ten-te edo zutik egoteko ezintasuna. - Hustuketa gastrikoa atzeratzen duten faktoreak (estenosi esofagikoa, akalasia...). - Haurdunaldia eta edoskitzaroa.	Alendronatoa: - CICr <35 ml/min: ez da gomendatzen, esperientziarik ez dagoelako. Errisedronatoa: - CICr <30 ml/min: kontraindikaturik dago. Ibandronatoa: - CICr <30 ml/min: ez da gomendatzen, esperientziarik ez dagoelako.	- Hipokaltzemia. - Kontrako efektuak goiko traktu gastrointestinallean (errefluxu gastroesofagikoa, higadurazko esofagitisa, abdominaleko mina, dispepsia eta abar). - Min muskuloeskeletikoa.	- Masailezurreko osteonekrosia. - Femurreko haustura atipikoa. - Ubeitisa.
Zain barnetik hartzeko bisfosfonatoak (Azido zoledronikoa)	- Hipokaltzemia. - Haurdunaldia eta edoskitzaroa.	CICr <35 ml/min: kontraindikaturik dago.	- Hipokaltzemia. - Gaixotasun postinfusionala; gripe modukoa. - Min muskuloeskeletikoa.	- Masailezurreko osteonekrosia. - Femurreko haustura atipikoa. - Ubeitisa.
Denosumaba	- Hipokaltzemia (fitxa teknikoaren gomendioa da kaltziomailak neurtzea denosumab-dosi bakoitzaren aurretik). - Ez dago gomendatuta antisorgailurik erabiltzen ez duten emakume ugalkorrenzat.	- Ez dago dosia doitzeko beharrik giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteei. - CICr <30 ml/min duten pazienteen kasuan, ez dago epe luzeko tratamenduari buruzko daturik.	- Hipokaltzemia. - Ornoetako haustura ez-traumatikoa farmakoa eten ondoren (AEMPSren FV oharra). - Gernubideen eta arnasbideen infekzioak. - Erreakzioa injekzio-puntuan. - Min muskuloeskeletikoa.	- Masailezurreko osteonekrosia. - Femurreko haustura atipikoa.

Farmakoa	Kontraindikazioak	Nola erabili, giltzurrun-gutxiegitasuna dagoenean	Ohiko kontrako efektuak ^a	Nabarmentzekoak diren kontrako efektu arraroak ^a
Erraloxifenoa	- GTBaren egungo edo iraganeko aurrekariak (zain sakonetako tronbosia, biriketako enbolia eta erretinako tronbosi benosoa). - Gibeleko gutxiegitasuna (kolestasia barne). - Umetokiko odol-galera esplikaezina. - Giltzurrun-gutxiegitasun larria. - Potentzialki ugalkorrak diren emakumeak. - Endometrioko minbiziaren zeinuak edo sintomak dituzten pazienteak.	- ClCr 30-60 ml/min: arretaz erabili. - ClCr <30 ml/min: kontraindikaturatuta dago.	- Beroaldiak. - Tronboenbolismo benosoa.	Iktusa.
Bazedoxifenoa	- GTBen presentzia edo aurrekariak, hala nola zain sakonetako tronbosia, biriketako enbolismoa eta erretinako tronbosi benosoa. - Umetokiko odol-galera esplikaezina. - Endometrioko minbiziaren zeinuak edo sintomak. - Potentzialki ugalkorrak diren emakumeak.	ClCr <30 ml/min: arretaz erabili, populazio horretan ez baita behar beste ebaluatu.	- Beroaldiak. - Tronboenbolismo benosoa.	Iktusa.
Teriparatida	- Aurretiko hiperkaltzemia. - Fosfatasa alkalinoaren igoera esplikaezinak. - Hezur-gaixotasun metabolikoak (hiperparatiroidismoa eta Paget-en gaixotasuna barne), ez direnak ez OP primarioa, ez GK-k eragindako OPa. - Kanpo-erradiazioaren edo eskeletoan lokalizatutako erradioterapiaren aurrekariak. - Hezur-tumoreak edo -metastasiak. - Haurdunaldia eta edoskitzaroa.	- ClCr 30-60 ml/min: arretaz erabili. - ClCr <30 ml/min: kontraindikaturatuta dago.	- Hiperkaltzemia. - Erreakzioa injekzio-puntuan. - Mina gorputz-adarretan.	Osteosarkoma izateko arrisku teorikoa.
Erromosozumaba	- Hipokaltzemia. - Miokardio-infartuaren edo istripu zerebrobaskularraren aurrekariak.	ClCr < 30 ml/min edo dialisia: kaltzioaren kontzentrazio serikoa monitorizatu behar da.	- Erreakzioa injekzio-puntuan. - Artralgia. - Nasofaringitisa.	- Gertaera kardio-baskular larriak izateko arriskua (miokardio-infartua, iktusa). - Masailezurreko osteonekrosia. - Femurreko haustura atipikoa. - Hipokaltzemia.

ClCr: kreatinina-argitzea; GTB: gertakari tronboenboliko benosoa; GK: glukokortikoidea; OP: osteoporosia.

^a Kontrako efektuen zerrenda ez da osoa.

Masailezurreko osteonekrosiaren intzidentzia handiagoa da bisfosfonato edo denosumab dosi altuak hartzen dituzten pazienteengan —hezur-metastasiak dituzten pazienteei ematen zaizkie halakoak—; halaber, zenbat eta luzeagoa tratamendua, hainbat eta handiagoa masailezurreko osteonekrosiaren intzidentzia^{1,9,14}. Osteoporosia duten pazienteen artean oso txikia da intzidentzia (1/10.000 eta 1/100.000 bitartean)². Bigarren koadroan gomendio batzuk daude, jakiteko nola maneiatu behar diren bisfosfonatoak, denosumaba eta erromosozumaba prozedura odontologikoak daudenean.

Bestalde, ikusi da denosumabaren tratamendua eten ondoren handitu egiten dela ornoetako haustura anizkoitzak izateko arriskua, hezur-berritzearen markatzaileak ugaritu egiten direla, eta hezuraren dentsitate mixela berehala gutxitzen dela («errebote-efektu» esaten zaio horri)³³. Administraturiko azken dositik 6 hilabetera diagnostikatu dira ornoetako haustura anizkoitzak. FREEDOM saiakuntzaren *post hoc* azpianalisi baten datuen arabera, haustura anizkoitzen tasa, 100 pazienteko eta urteko, handiagoa izan zen denosumabaren tratamendua etendakoan, plazeboarena etendakoan baino (4,2 [KT % 95: 2,8-5,7] vs 3,2 [KT % 95: 1,4-5,5]). Emaitzek erakusten dute, orobat, tratamenduaren aurretik hausturak izan zituzten pazienteek lau aldiz arrisku handiagoa zutela (Odds Ratio 3,9 [KT % 95: 2,1-7,2]) izan ez zituztenek baino³⁴.

2. koadroa. Prozedura odontologiko inbaditzaileak eta masailezurreko osteonekrosia izateko arriskua: bisfosfonatoak, denosumaba edo erromosozumaba maneiatzea^{1,2,6,9,35,46,47}

Hasi baino lehen:

- Masailezurreko osteonekrosia garatzeko arrisku-faktoreak ebaluatu.
- Hortz-azterketak eta tratamendu odontologiko prebentibo egokia egin.
- Tratamendu odontologiko inbaditzailearen bat indikatzen bada (exodontzia edo implantea), hobe da tratamendu antirresortiboaren hasiera atzeratzea, harik eta zauri kirurgikoa guztiz orbaindu arte². Ez administratu denosumaba kirurgia eskatzen duten hortzetako edo masailezurreko patologia aktiboak dituzten pazienteei, ez eta aurpegi-masailetak kirurgia batetik osatu ez diren pazienteei ere⁴⁶.

Tratamenduak irauten duen bitartean:

- Hortzetako higieena zaindu, ohiko hortz-azterketak egin, eta ahoan anomaliarik izanez gero (hortz-mugitzea, mina edo inflamazioa), berehala jakinarazi^{1,6,46}.
- Orena da hortz-prozedura inbaditzaileak minimizatzea; hala ere, indikatuta badaude, ongi eta segurtasunez eraman ahal izango dira aurrera. Ez dago datuen bidez frogatuta tratamendua eteteak masailezurreko osteonekrosia izateko arriskua murrizten duenik; hortaz, ez da gomendatzen tratamendua etetea hortz-prozeduraren bat egin behar zaizen pazienteei¹. Orobat, ez dago nahikoa datu ziurtatzeko baliagarria dela, hortz-prozedura inbaditzaileak egin aurretik, hezur-berritzearen markatzaileak (adibidez, CTX markatzaileak) erabiltzea, ebaluatzeke zer arrisku dagoen masailezurreko osteonekrosia izateko^{2,48}.
 - Bisfosfonatoak: masailezurretako osteonekrosia izateko arrisku-faktore gehigarriak badaude edo prozedura kirurgikoa luzea izango bada, kontuan har daiteke bisfosfonato bidezko tratamendua aldi baterako etetea².
 - Denosumaba: hautazko hortz-prozeduretan dentistak tratamendua eteteke eskatzen badu, zuhurra dirudi azken denosumab-injekzioa jaso denetik 5 hilabete inguru itxarotea, ahal dela, prozedurarekin hasteko, eta, gero, lesioa sendatu ondoren berrartzea tratamendua. Dena den, esandako hori adituen iritzian oinarrituta dago³⁵.
- Zain barneko bisfosfonato tratamendua jasotzen duten minbizi-pazienteek hortz-interbentzio inbasiborik ez egitea komeni da. Saihetsezinak badira, tratamendua denbora-tarte baterako etetea gomendatzen da, arreta-neurri gisa, pazientearen egoera klinikoa kontuan hartuta⁴⁷.

Ornoetako haustura anizkoitza izateko arriskua dela eta, zenbait organismok gomendatzen dute denosumabaren indikazioa arretaz ebaluatzea tratamendua hasi aurretik, bereziki pazienteak gazteak badira³⁵, eta pazienteek arriskuei buruz informatzea³⁴. Argi eta garbi esan behar zaie ezarritako egutegiari jarraitu behar diotela, dosirik ahaztu edo atzeratu gabe, eta abisatu behar zaie ezin dutela tratamendua eten medikuari kontsultatu gabe^{34,36}. Denosumabaren tratamendua eten beharra dagoenean, gidek bisfosfonato bidezko tratamendu alternatiboa jartzea gomendatzen dute^{1,2,37}.

IRAUPENA

Ez dagoenez zehaztuta zein den farmako antirresortiboen bidez osteoporosia tratatzeko aldiaren iraupen optimoa, aldian behin eta banan-banan berrebalatu behar da farmako horiek beharrezkoak diren, eta onura/arrisku balantzea kontrakoa denean, hartzeari utzi beharko zaio. Farmako hezur-sortzaileei dagokienez, teriparatida gehienez ere 24 hilabetez erabil daiteke (bizitzan behin bakarrik har dezakete pazienteek) eta erromosozumaba, berriz, 12 hilabetez⁹. Denosumaba, teriparatida edo erromosozumaba kendu eta gero, tratamendu antirresortiboarekin jarraitzea gomendatzen da⁹.

Ziur ez dakigunez osteoporosiaren kontrako farmako gehienek tratamenduak zenbat iraun behar duen, farmakoak sekuentzialki erabiltzeko hainbat estrategia proposatu dira, eraginkortasunik handiena eta konplikazioak izateko arriskurik txikiena lortzeko. Hala ere, gaur egun ez dago haustura-kasuen murrizketari buruzko emaitza nahikorik estrategia baten edo bestearen alde egiteko^{2,14,38}.

FARMAKO ANTIRRESORTIBOAK: IRAUPEN ZIURGABEA

Farmako antirresortiboek ez dute gehieneko iraupen onarturik. Eraginkortasun-segurtasun profilari buruz dagoen ebidentziak gehieneko aldi hauek hartzen ditu: 10 urte, alendronatoaren eta denosumabaren kasuan^{24,39}; 9 urte, azido zoledronikoaren kasuan⁴⁰; 8 urte, erraloxifenoaren eta bazedoxifenoaren kasuan², eta 7 urte, errisedronatoaren kasuan⁴¹. Epe horiez harago, erreferentziazko gidetan ageri diren gomendioak adituen arteko adostasuna baino ez dira.

Oro har, gida guztiak bat datoz esatean bisfosfonatoekin jarraitzeko premia berriro ebaluatu behar dela 3-5 urte igarotakoan,^{1,9,14,37} kezkagarria izango bailitzateke pazienteei epe luzeko kontrako efektuak izateko arrisku handiagoa sorraraztea (ikusi kontrako efektuen atala) (ikusi [i-botika](#) fitxa). Berriro ebaluatzeko lana, etorkizunean hausturak izateko arrisku klinikoa oinarri hartuta egin behar da⁴². Haustura arriskua berrebaluatu ondoren, gidek tratamendua soilik haustura arrisku handia duten pazienteetan jarraitzea gomendatzen dute^{1,9,14,37}.

Baldin eta bisfosfonato bidezko tratamenduan 3-5 urtez egon diren pazienteek haustura-arrisku txikia edo ertaina badute, bisfosfonatoak aldi baterako uztea aholkatzen da; «opor teraupetikoak» esaten zaio horri⁴². Bada, estrategia horren oinarria da bisfosfonatoak hezurrei atxikitzen zaizkiela eta, utzi ondoren ere, efektuek oraindik denbora batez irautea dutela. Hala ere, «opor terapeutikoen» iraupen optimoa zein den ere ez dakigu. Haustura gehiagorik ez badago, egokia izan daiteke 1-3 urte farmakoa hartu gabe egotea (errisedronatoaren eta ibandronatoaren kasuan, 1-1,5 urte; alendronatoaren kasuan, 2 urte; azido zoledronikoaren kasuan, 3 urte)^{1,37}; epe hori igaro ondoren, haustura-arriskua berriro ebaluatuko da, eta erabakiko da ea komeni den tratamenduari berrekitea.

Denosumabarekin tratamenduan dauden pazienteei ezin zaie aplikatu opor terapeutikoen estrategia. Izan ere, farmakoa kendu ondoren, bisfosfonatoek duten hondar-efektua ez agertzeaz gain, errebote-efektu bat azaldu da (ikusi segurtasunari buruzko atala)^{1,35,43}. Hori dela eta, gidek zera gomendatzen dute, denosumabaren administrazioa ez dadila atzeratu 6 hilabete baino gehiago eta, behin farmakoa kenduta, bisfosfonato bidezko tratamendu alternatiboa ezar dadila (ikusi 3. koadroa)^{1,2,37}.

3. koadroa. Denosumabaren paradoxa

Gida eta gomendio gehienek arabera, denosumaba bigarren lerroko farmakoa da bisfosfonatoak erabili ezin dituzten pazienteentzat —dela intolerantzia dietelako, dela kontraindikaturatuta dituztelako—. Baina, edozein arrazoi dela denosumaba kendu behar bada (erabaki klinikoa, atxikidurarik eza, pazientearen erabakia...), bisfosfonatoekin hastea gomendatzen dute gidek. Ezin bada bisfosfonatoekin hasi pazienteak intolerantzia digestiboren bat duelako, azido zoledronikoa zain barnetik ematen has daiteke, baina gainerako kasuetan, aukerak urriak dira eta ez dago nahikoa datu manei-erabakiak hartzen laguntzeko. Teriparatida aukera bat izan daiteke, baina ez dago frogatuta testuinguru horretan hausturak prebenitzen dituenik⁴³.

ERROMOSUZUMABA: osteoporosiaren kontra merkaturatu den azken farmakoa^{5,9,44}

Erromosozumaba antigorputz monoklonal gizatiartua da (IgG2), duela gutxi baimendu dena hausturak izateko arrisku handia duten emakume postmenopausikoei osteoporosi larria tratatzeko. Mekanismo duala erabiltzen du hezurak birmoldatzeko:

- Hezur-eraketa areagotzen du, hezur-estaldurako zelulak aktibatuz, eta hezur-matrizea sortzen du osteoblastoen bidez eta zelula osteoprogenitoreak bilduz.
- Aldaketak eragiten ditu osteoklastoen bitartekarien espresioan, eta hezur-erresortzioa murrizten du.

Larruazalpetik administratzen da, bi injekzio elkarren segidan jarrita, leku ezberdinetan, hilean behin, 12 hila-betez. Epe hori igaro ondoren, erromosozumaba eten eta tratamendu antirresortiboa hastea gomendatzen da. Pazienteek kaltzioaren eta D bitaminaren osagarriak ere hartu behar dituzte, tratamenduan dauden bitartean. Ospitale-diagnostikoko farmako bat da, eta oniritzia eskuratu beharko da baimendutako indikazioarena baino baldintza murriztaileagoetan hura finantzatzeko.

12-24 hilabetera, erromosozumabak emaitza hobeak eman zituen astean behingo alendronatoak baino; izan ere, erromosozumabarekin, ornoetako haustura morfometriko eta haustura kliniko gutxiago izan zituzten osteoporosi larria zuten (aurretiazko hausturak eta/edo hezuraren dentsitate minerala < -2,5 atal gutxietan)

emakume postmenopausikoek (batez beste, 74 urte); ez zen gauza bera gertatu, ordea, ornoetakoak ez ziren hausturekin eta aldakakoekin (aldagai sekundario esploratzaileak). Erromosozumabaren eraginkortasuna alendronatoarekin alderatuta ornoetakoak ez diren eta aldakako hausturentzat analisi primarioan 33 hilabete-tara ikusi zen. Horrek esan nahi du 82 paziente (KT % 95: 45-500) tratatu beharko liratekeela erromosozumabarekin, urtebetez, aldakako haustura saihesteko.

Segurtasunari dagokionez, gertaera kardiobaskularren (miokardio-infartu akutu larria eta istripu zerebrobaskular larria) eta heriotza-tasaren hazkundea detektatu zen erromosozumaba erabiltzearekin lotuta. Miokardio-infartu akutuari edo iktusaren aurrekariak dituzten herritarrek alde batera utzita ere, espero izatekoak dira beste bi MACE gertaera 1.000 pazienteko. Kontraindikaturak dago erromosozumaba erabiltzea miokardio-infartu akutuari eta istripu zerebrobaskularren aurrekariak dituzten pazienteetan, eta kontu handiz ebaluatu behar da arrisku kardiobaskularreko faktorerik duten, tratamenduaren hasieran eta tratamenduan zehar. Erromosozumabaren arrisku gisa identifikatu dira, halaber, femurreko haustura atipikoak, masailezurreko osteonekrosia eta hipokaltzemia.

AEMPSek posizionamendu terapeutikoari buruz egindako txostenaren arabera, oso zaila da erromosozumabaren tratamenduak mesede egin diezaiekeen pazienteen profilik aurkitzea, batetik, klinikoki garrantzitsuak diren hausturen murrizketan behatutako efektuen garrantzi klinikoa zailtasunak dela eta, bestetik, segurtasunari buruz kezka daudelako, batez ere alderdi kardiobaskularri dagokionez.

FUNTSEZKO IDEIAK

1. Osteoporosiari aurre egiteko edozein tratamendu farmakologiko hasi aurretik, ezinbestekoa da tratamenduen onura/arrisku balantzea balioestea eta tratamendua epe luzera planifikatzea.
2. Hausturak prebenitzeko neurriak hartzea gomendatzen da, hala nola bizimodu osasungarria eramatea, dieta orekatua izatea, ariketa fisikoa erregularri egitea, tabakorik ez erretzea, alkoholaren kontsumoa murriztea eta erorikoak prebenitzeko neurriak hartzea.
3. Batez ere, haustura-arrisku handia duten pazienteei egingo die mesede tratamendu farmakologikoak.
4. Frogatuta dago osteoporosiaren kontrako farmakoak eraginkorrak direla ornoetako hausturak gutxitzeko, baina soilik batzuek frogatu dute eraginkorrak direla aldakako hausturak gutxitzeko.
5. Ahotiko bisfosfonatoak —nagusiki, alendronatoa— lehen aukerakotzat jotzen dira, haien onura/arrisku balantzean oinarrituta.
6. Denosumaba kentzeak errebote efektua eragiten duenez (ornoetako haustura anizkoitzak), zailtasunak daude haren onura/arrisku balantzeari buruz. Arrisku horren berri eman behar zaie pazienteei, tratamenduarekiko atxikidura-arazoak badituzte edo tratamendua eteten badute.

Hemen eskuragarri

BIBLIOGRAFIA

1. National Osteoporosis Guideline Group UK (NOGG). [Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis](#). NOGG 2021
2. Naranjo A, Díaz del Campo P, Aguado MP, Arboleya L, Casado E, Castañeda S et al. [Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis](#). Reumatol Clin. 2019;15(4):188-210.
3. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. [Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis](#). Ann Intern Med. 2023;176(2):182-95.
4. Rosen HN. [Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women](#). Hemen eskuragarri: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [kontsultatuta 2022/12/27].
5. AEMPS. IPT AEMPS. 2022. [Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab \(Evenity\) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura](#).
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). [Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. A national clinical guideline](#). NHS Scotland. 2021.
7. Rosen HN. [Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women](#). Hemen eskuragarri: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [kontsultatuta 2022/07/29].
8. García A, Montero MJ. [Denosumab y bifosfonatos: duración y seguridad](#). Ojo de Markov. 2017.
9. AEMPSren Sendagaien Online Informazio Zentroa. [Medikamentuen fitxa teknikoak](#). [kontsultatuta 2023/11/04].
10. López García-Franco A, Pereira Iglesias A, González Prats A, Cardona Corrochano E. El caso de la osteoporosis. FMC. 2022;29(4):209-18.
11. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, Lee SJ. [Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures among Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials](#). JAMA Intern Med. 2022;182(1):33-41.
12. Song P, Zehtabchi S. [Denosumab for Reducing Risk of Fractures in Postmenopausal Women](#). Am Fam Physician. 2019 Feb 24;99(9):1-2.

13. Qaseem A, Hicks LA, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Shamliyan T, Cooney TG, Cross JT, et al. [Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians](#). *Ann Intern Med*. 2023;176(2):224-38.
14. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. [European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women](#). *Osteoporosis International*. 2019 Jan 18;30(1):3-44.
15. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. [Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623-30.
16. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. [Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures Results From the Fracture Intervention Trial](#). *JAMA*. 1998;280:2077-82.
17. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. [Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures](#). *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.
18. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. [Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis A Randomized Controlled Trial](#). *JAMA*. 1999;182:1344-52.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. [Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women](#). *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-40.
20. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. [Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis](#). *Osteoporosis International*. 2000;11:83-91.
21. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. [Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis](#). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(8):1241-9.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. [Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis](#). *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
23. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. [Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia](#). *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2407-16.
24. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. [Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis](#). *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):1-10.
25. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. [Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial](#). *JAMA*. 1999;282:637-45.
26. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, De Villiers TJ, et al. [Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial](#). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(12):1923-34.
27. Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, Prince R, Gaich G, Reginster JY. [Effect of parathyroid hormone \(1-34\) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis](#). *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
28. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. [Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis](#). *New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1532-43.
29. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. [Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis](#). *New England Journal of Medicine*. 2017;377(15):1417-27.
30. Sendagaia eta Osasun-produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). [Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur \(MUH \(FV\) 15/04/2011\)](#) [kontsultatuta 2023/11/04].
31. Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios. [Riesgo de fractura atípica de fémur con Prolia® \(denosumab\)](#). AMGEN 2013ko otsaila.
32. Zhu J, March L. [Treating osteoporosis: risks and management](#). *Aust Prescr*. 2022;45(5):150-7.
33. [Denosumab: efecte rebot i altres efectes indesitjats greus](#). Butlletí Groc. 2018;31:13-17.
34. Sendagaia eta Osasun-produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). [Prolia® \(denosumab\): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento \(MUH \(FV\), 9/2019\)](#) [kontsultatuta 2023/11/04].
35. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. [Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS](#). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(1):264-81.
36. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. [Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases](#). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32:1291-6.
37. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón J. [Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón \(actualización 2022\)](#). Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2022;14(1):13-33.
38. Casado E, Neyro J. [Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias](#). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(4):107-16.
39. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. [Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment The Fracture Intervention Trial Long-term Extension \(FLEX\): A Randomized Trial](#). *JAMA*. 2006;296(24):2927-38.
40. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. [The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: A randomized second extension to the HORIZON-pivotal fracture trial \(PFT\)](#). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(5):934-44.
41. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. [Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis](#). *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6):462-8.
42. Rosen HN. [Bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis](#). Hemen eskuragarri: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [kontsultatuta 2022/10/28].
43. Rosen HN. [Denosumab for osteoporosis](#). Hemen eskuragarri: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [kontsultatuta 2023/02/23].
44. Euskadiko Lehen Mailako Atentzioko Medikamentu Berrien Ebaluazio-batzordea. [Romosozumab, arriskuak ditu eta onura gutxi](#). Aztertuko den Medikamentu Berria Fitxa, 258-2023. zk.
45. [EAEn menopausia osteko osteoporosiari buruzko adostasuna](#). 2015eko urtarrila.

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

46. Sendagaien eta Osasun-produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). [Denosumab \(Prolia®, ▼Xgeva®\): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia](#) (MUH (FV), 13/2014). [kontsultatuta 2023/11/04].
47. Sendagaien eta Osasun-produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). [Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar](#). [kontsultatuta 2023/11/04].
48. Rosen HN. [Use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis](#). Hemen eskuragarri: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [kontsultatuta 2023/02/21].

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2023ko azaroa

Buletin hau horrela aipatu behar da: Osteoporosiaren tratamendu farmakologikoa: arrisku handiko populazioa identifikatzearen garrantzia. INFAC. 2023;31(6):60-70.

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn 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 ESIko farmazialariei edo MIEZi edo infac@osakidetza.eus e-mailari.

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua¹, Iciar Alfonso², María Armendáriz³, Ainhoa Arana³, Markel Brouard⁴, Saioa Domingo³, Maitane Elola⁵, Arritxu Etzebarria³, Julia Fernández³, Isabel Fontán³, Leire Gil³, Ana Isabel Giménez³, Juan José Iglesias⁴, Josune Iribar³, Nekane Jaio³, Itxasne Lekue³, M^a José López¹, Javier Martínez³, Mónica Martínez³, Teresa Morera⁶, Carmela Mozo³, Elena Olloquiegi³, Elena Ruiz de Velasco³, Amaia Sagastibelza⁷, Rita Sainz de Rozas³, Inés San José³, Maitane Umerez³, Elena Valverde³, Miren Zubillaga⁴.

1. CEVIMEko farmazialaria; 2. Farmakologoa klinikoa; 3. Lehen mailako farmazialaria; 4. Familiako medikua; 5. Barne medikuntzako medikua; 6. Farmakologiako irakaslea (EHU); 7. Lehen mailako pediatra.



<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

