

# Osagaiz

Osasun-zientzien aldizkaria



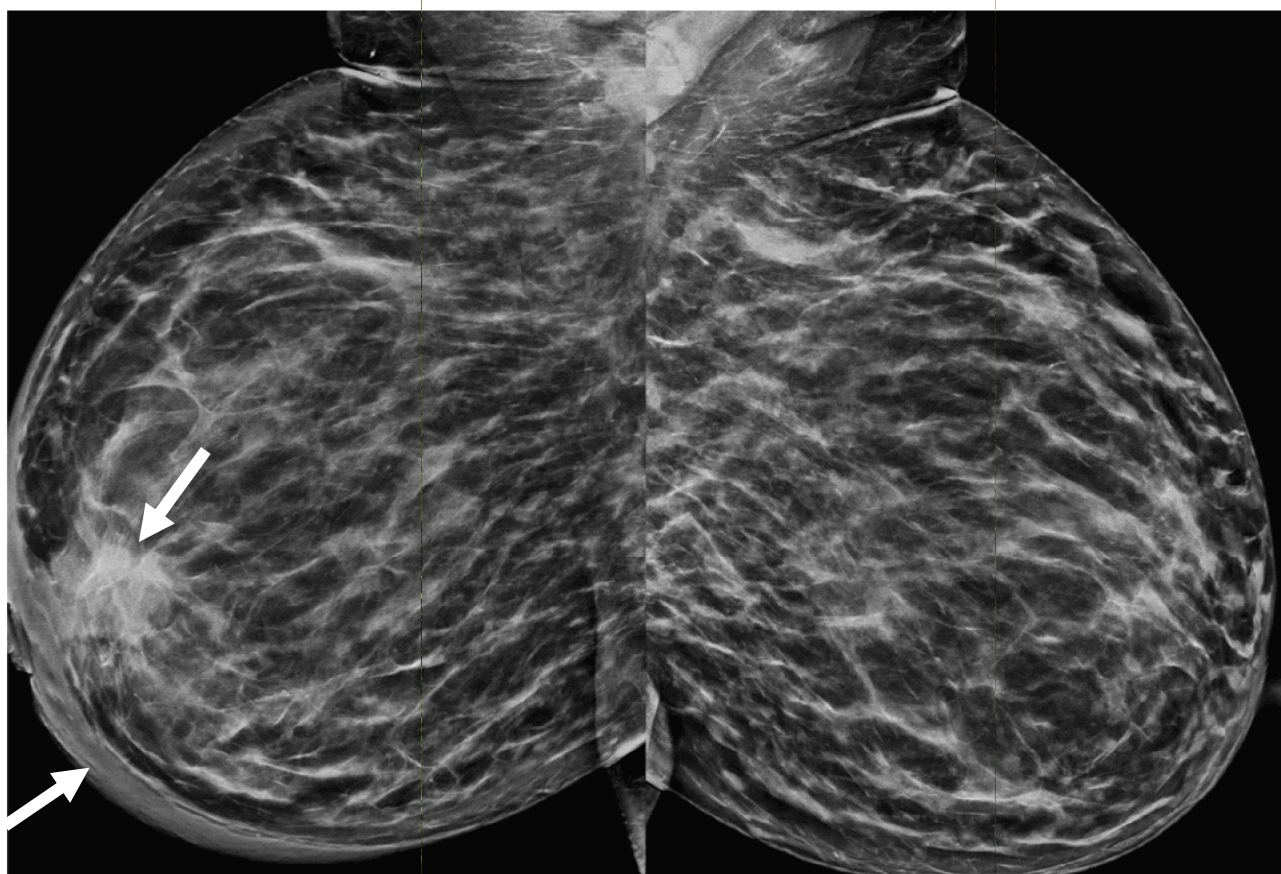
4. bolumena

2. alea

2020ko abendua

ISSN 2530-9412

LG: BI-2101-2017





## **Egileak**

OEE Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea

UEU Udako Euskal Unibertsitatea

## **Laguntzailea**

Gipuzkoako Sendagileen Elkargo Ofiziala

## **Argitalpen data**

2020ko abenduaren 30ean

## Aurkibidea

### Editoriala

Jose Ramon Furundarena .....	5
------------------------------	---

### Jatorrizko artikulak

Hurdunaldiari eta edoskitzaroari lotutako bular-patologiaren berrikuspena Martin Saenz Aguirre, Olatz Gorriño Angulo, Ana Legorburu Piedra, Mónica Santamaría Peña, Maria Udondo González del Tánago .....	7
--	---

Terapia antidepresiboaren azken pausoak: oraina eta geroa Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo.....	21
---	----

Ariketa fisikoaren eragina kognizio-galera duten adindu instituzionalizatuen funtzio kognitiboan eta fisikoan: berrikuspen sistematikoa Maidier Urlezaga Igartua, Izaro Esain Castañares, Susana Maria Gil Orozko, Iraia Bidaurrazaga Lopez de Letona.....	37
---	----

Iktusa jasan duten pazienteetan ohikoak diren erizaintza-diagnostikoak Olatz Alberdi Olaizola, Beatriz Pereda Goikoetxea, Nerea Elisabethe Liceaga Otazu, Maria Isabel Elorza Puyadena, Joseba Xabier Huitzi Egilegor .....	53
---	----

Taxus baccata intoxikazioa Beñat de Alba Iriarte, Eva Lorea Gil Rodriguez, Edurne Bereciartua Urbieta, Maria Elena Redin Sarasola, Txoan Ormazabal Zabala, Mikel Diez Bengoechea, Maria Asuncion Vives Almandoz, Adolfo Garrido Chercoles, Oscar Quintela Jorge.....	63
--	----

### Itzulpen eta moldaketak

Canavan gaixotasuna (aspartoazilasaren gabezia): Euskal Herriko lehen kasuaren eta Europako mutazio berri baten aurkezpena Beñat de Alba Iriarte, Maria Letona Luqui, Ainhoa Igarzabal Irizar, Maria Unceta Suarez, Miren Lacasta Esain, Raquel Muguerza Iraola, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica Barbosa, Itxaso Marti Carrera.....	69
---	----

## Aurkibidea

**Dosi txikitan**

Bakardadeak, COVID-19aren sintomez haragoko sufrimendua Nahikari Gabilondo .....	77
---	----

**KAT (Kritikoki Aztertutako Testuak)**

Gernu-erretentzioan maskuria zundatzean deskonpresio azkarrak ez dauka pixkanakako deskonpresioak baino konplikazio-arrisku gehiagorik Asier Iraeta Tena .....	81
--	----

Covid-19 gaixotasuna: tratamenduaren bilaketa eta azterketa sistematikoa Aitor Alberdi Azkue, Amaia Ramos Garro.....	84
---	----

Talidomidak hobetu dezake hesteetako arteria-zainetako malformazioek eragindako odoljario kroniko errefraktarioa Angela Vallejo Sagaseta de Ilurdoz, Asier Mitxelena Bengoetxea .....	87
---	----

**Farmazialarien txokoa**

Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak INFAC erredakzio-batzordea, Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordea eta i-botika batzordea .....	89
---	----

Farmazia-prestazioa, zer sendagai ordainduko dira eta zer preziotan? Maitane Umerez Igartua, Larraitz Leunda Eizmendi, June Landa Alberdi, Miren Ercilla Liceaga, Mikel Urretavizcaya Anton, Aitziber Lizardi Mutuberría, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran .....	93
--	----



## Editoriala

2020. urtea COVID-19 gaixotasunak eragindako pandemia izugarriarengatik gogoratuko da. Eragin kaltegarriak luze-zabalean nozitu dira bizitzako arlo ia guztietan, osasunean, ekonomian, hezkuntzan, kulturean, giza harremanetan... Urte gehien duten pertsonen artean eta aurretik zenbait gaixotasun zituztenen artean sortu du heriotza gehien, baina adin guztietako gaixoak artatu behar izan dira lehen mailako zentroetan eta ospitaleetan. Mundu mailako erronka ikaragarria izaten ari da eta etorkizunean gure bizimoduak aldatuko dituela uste da. OSAGAIZ aldizkariaren ale honetan ere gaixotasun horrekin lotura duten lan batzuk irakurri ahal izango dituzue, baina bestelako gaiak pisu handiagoa izan dute.

Haurdunaldian eta edoskitzaroan agertzen diren aldaketa hormonalek eragina dute besteak beste bularrean. Bertan ager daitezkeen aldaketa fisiologikoez gain, gehienetan onbera izaten den patologia ere gara daiteke. Medikarengana joateko arrazoi nagusia lesio ukigarri berrit baten agerpena izaten da eta bular-ekografia izango da lehen aukerako teknika diagnostikoa. Zenbait honetan aurkituko dugu irudi ugari lagunduta teknika horren bidez diagnostika daitezkeen ohiko lesioen berrikuspenera eta teknika horren bidez minbiziaren susmoa dagoenean teknika osagarriak erabiliko dira.

Gaixotasun psikiatrikoen artean depresioaren intzidentzia goraka doa. Tratamendu antidepressiboaren gaur egungo egoera eta etorkizuna aztertu dira beste artikuluko batean. Azken urte hauetan etiopatogenian eragina daukaten mekanismoetan oinarritzen diren tratamenduen bilaketak bultzada jaso du. Monoaminoxidasaren inhibitzaileak, antidepressibo triziklikoak eta monoaminen birxurgapenaren inhibitzaileak bezalako antidepressibo klasikoak oraindik ere asko erabiltzen badira ere, ikerketa berrien ondoren ketaminak aldaketa esanguratsua ekarri du sintomen hobekuntzan segurtasun egoki batekin. Bestalde entseguak egiten ari dira psilozibina substantzia psikodelikoarekin lor daitezkeen hobekuntzak baieztatzeko.

Gizakion batez besteko biziraupena handitzen doan bezala, galera kognitiboa duten eta menpekotasunagatik egoitza ezberdinetan instituzionalizatzen diren pertsonen kopurua goraka doa. Argitaratzen dugun artikuluko batean literatura medikoaren berrikuspen sistematiko bat egin ondoren ondorioztatu dute ariketa fisikoak efektu onuragarriak dituela adindu horien funtzio kognitiboan eta funtzio fisikoan, nahiz eta emaitzak aldakorrek diren funtzio kognitiboaren galera-mailaren arabera.

Iktusa jasan duten pertsonen funtzioen galera iraunkorra edo iragankorra izan dezakete eta askotan errehabilitazio-prozesu bat beharrezkoa izango dute. Artikuluko batean paziente horien erizaintza-diagnostiko ohikoaren azterketa egin da hain garrantzitsua izango den erizainaren lana bideratzen laguntzeko.

Hagina edo *taxus baccata* zuhaitza ohikoa da gure artean eta orokorrean jendeak badaki toxikoa dela. Zenbait honetan deskribatzen da suizidiorako asmoarekin haginaren hostoak irentsi zituen gizonetako baten kasua. Tratamendu azkar bati esker aurrera egin ahal izan zuen. Diagnostikoa ziurtatzeko beharrezkoa izan zen toxikologiako institutuan taxina izeneko gai pozoitsuaren metabolito bat atzematea.

## Editoriala

Dosi txikitán atalean oraingoan COVID-19 gaixotasunak erasandako gaixo baten senideak familian bizitutako aste latzak laburtu dizkigu, kontaketa dramatiko eta hunkigarri batean, zorionez gaixoak sendatzea lortu zuen arte.

Farmaziari dagokion atalean bi artíkulu aurkituko ditugu, alde batetik deskribatzen da zer erakundek erabakitzen duten finantzazio publikoa jasoko duten sendagaien zerrenda eta zer prezio izango duten. Beste alde batetik, azkeneko hilabeteetan argitaratu diren INFAC buletinen, medikamentu berrien fitxen eta i-botika informazio-orrien ohiko laburpena jaso da.

Itzulpenen eta moldaketen atalean Euskal Herrian diagnostikatutako Canavan gaixotasunaren lehen kasua deskribatzen da, egileak nazioarteko aldizkari batean aurretik egin bezala. Mutazio batek sortzen duen haurtzaroko eritasun neureodegeneratibo sendaezin arraro bat da eta litio zitratoak tratamendurako izan dezakeen balioa ikertzen ari dira.

Kritikoki aztertutako testuen atalean hiru lan argitaratu ditugu zenbaki honetan. Lehenengoan irakur dezakegunez, hesteetako malformazio arterio-benosoek eragindako hemorragia kroniko errefraktarioan eragin onuragarriak eduki ditzake talidomidak. Bigarrenengoan diotenez, gernerretentzioan deskonpresio azkarra metodo segurua eta eroso da. Hirugarrenengoan aztertutako lanean frogatu dute COVID-19 gaixotasunean erabiltzen diren farmakoek ez dutela azkartzen PCR proba positibotik negatibora aldatzea.

Aldizkarian parte hartzen dugun guztion partetik datorren urtea hobe izatea opa dizuegu, koronabirusaren aurkako txertoen erabilerak pandemiaren kontrola ahalbidetuko digun esperantzan.

Jose Ramon Furundarena Salsamendi

## Haurdunaldiari eta edoskitzaroari lotutako bular-patologiaren berrikuspena

### *Pregnancy and lactation-related breast pathology review*

Martin Saenz Aguirre, Olatz Gorriño Angulo, Ana Legorburu Piedra,  
Mónica Santamaría Peña, Maria Udondo González del Tánago

Basurtuko Unibertsitate Ospitalea, Erradiologia Zerbitzua

*martin.saenzaguirre@osakidetza.eus*

### Laburpena

---

Lan honen helburua da haurdunaldi eta edoskitzaroan zehar ager daitezkeen bular-patologiaren aurkezpen kliniko-erradiologiko ohikoena eta paziente horien maneiu egokiena aztertzea. Haurdunaldi eta edoskitzaroan zehar, gorputzeko maila askotan aldaketa fisiologikoak eragingo dituzten gorabehera hormonal nabariak gertatuko dira. Hormona-estimulu horien eraginpean diren ehunen artean bularra aurkitzen da, aldaketa fisiologikoez gain batzuetan patologia ere jasango duena. Garai horietan aurkitzen den bular-patologia gehiena onbera izango da, eta diagnostiko ohikoenen artean galaktozelea, mastitis infekziosoa, fibroadenoma eta edoskitzaroko adenoma ditugu. Horiek ezagutzea ezinbestekoa da edozein erradiologorentzat, patologia gaiztoarekin ez nahastu eta pazienteen maneiu kliniko egokia bermatzeko.

Diagnostikoa duten kasu gehienak sintomak agertzen dituzten emakumeetan aurkitzen dira, eta agerpen berriko lesio ukigarria da kontsulta-arrazoi nagusia. Bular-ekografia da paziente horien miaketan erabilitako aukerako teknika diagnostikoa; gainerako teknikak, berriz, soilik beharren arabera eta aurkikuntza ekografikoak osatzeko erabiliko dira.

Haurdunaldi eta edoskitzaroari loturiko bular-minbizia, patologia onbera baino askoz bakanagoa bada ere, gaur-gaurkoz minbizirik ohikoena da eta haren diagnostiko azkarra ezinbestekoa da, tumore-batzorde baten bitartez pazienteari ahalik eta atentzio azkarren eta osatuena bermatzeko.

Gako-hitzak: bular-patologia, haurdunaldia, edoskitzaroa, bular-ekografia, bular-minbizia.

### Abstract

---

*The aim of this review is to discuss both the clinical and the radiological appearance, as well as the best therapeutic options, regarding the commonest breast-pathology related to pregnancy and lactation.*

*Important hormonal changes happen during pregnancy and lactation. These variations will cause physiological changes on different body organs, including the breast tissue, where not only physiologic changes but also pathology can occur. Breast-pathology related to pregnancy and breastfeeding is benign in most cases and needs no further study, galactocele, infectious mastitis, fibroadenoma and lactation-related adenoma being some of the commonest diagnoses. It is mandatory for any radiologist to be familiar with these terms, since despite their benign nature some of them need to exclude malignancy during the diagnostic process.*



Martin Saenz, Olatz Gorriño, Ana Legorburu, Mónica Santamaría, Maria Udondo

*Most of the cases are diagnosed in symptomatic patients, new-onset breast lump being the most frequent symptom. Breast ultrasound is the imaging modality of choice during these periods, while the other imaging techniques will be used on a second-time basis only when information provided by the ultrasound examination is insufficient.*

*Pregnancy-associated breast-cancer is the most frequent malignancy during pregnancy and breastfeeding. Despite not being as frequent as the previously mentioned benign pathology, its early diagnosis is essential in order to let the oncologic committee ensure the earliest and best medical attention for the patient.*

*Key words: breast-pathology, pregnancy, lactation, breast-US, breast cancer.*

Bidalia: 2020.10.14

Onartua: 2020.11.09

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2020.309>

## 1. Helburuak

---

Berrikuspen-lan honen helburuak honakoak dira:

- Haurdunaldian eta edoskitzaroan zehar bular-mailan gerta daitezkeen aldaketa fisiologiko eta patologiak ezagutzea, irudi-azterketetan haien interpretazio egokia egin eta erabaki-hartze kliniko egokia bermatzeko.
- Bular-patologia gaiztoak dituen berezitasunak eta jarraitu beharreko prozesu diagnostikoa ezagutzea.

## 2. Sarrera

---

Haurdunaldia eta edoskitzaroa emakumeen bizitzako aro berezi bat dira, eta gorputzeko maila askotan aldaketa fisiologikoak ekarriko dituzten hormona-mailen gorabehera garrantzitsuak ditu (1, 2).

Aldaketa hormonal horietara sentikorra izanik, bularrak aldaketa fisiologiko nabariak jasango ditu aro horietan, eta, horrez gain, batzuetan bular-patologia ere agertuko da, gehienetan patologia onbera bada ere. Pazienteen manei u kliniko egokia lortzeko, ezinbestekoa izango da edozein erradiologorentzat patologia hori ezagutu eta diagnostiko egokira iristea (3, 4, 5).

Haurdunaldian eta edoskitzaroan zehar bularreko ekografia izango da aukerako teknika diagnostikoa; gainerako teknikak, berriz, lagungarri gisa eta soilik beharren arabera erabiliko dira (2, 4, 5).

## 3. Berrikuspena

---

### 3.1. Aldaketa fisiologikoei loturiko patologia onbera

#### Galaktozelea

Galaktozeleak bularreko duktu baten barnean gertaturiko esne-pilaketaren ondorioz sortzen dira (1, 4, 5). Askoz arruntagoak dira edoskitzaroan, bereziki edoskitzea eten osteko asteetan (1, 2). Klinikoki minik gabeko lesio ukigarri bezala azaldu ohi dira (1, 4).

Ekografian pareta fin eta leunak dituen lesio kistiko bezala agertuko da. Barnean pilaturiko esnearen eraginez berariazkoa du barne-eduki ekogenikoa, eta batzuetan likido-gantz maila bat izango da ikusgai (1, 2, 4) (1. irudia). Pilatutako esnea lehortu eta gogortuz gero, nodulu solido baten itxura ere har dezake.

Galaktozele arruntaren eboluzio tipikoa berez desagertzea da, eta kontrol ekografikoak ez dira beharrezkoak izango (1, 2). Dena den, deserosotasuna edo mina eragiten dituzten tamaina

handiko galaktozeleetan aukera terapeutiko ona izan daiteke lesioaren ekografiaz zuzendutako lesioaren drainatzea (4) (2. irudia).

Gerta daiteke kasu batzuetan lesio horiek infektatu eta abzesu bat sortzea. Kasu horietan, tratamendu antibiotiko medikoaz gain, lagungarria izan daiteke ekografikoki zuzendutako abocath bidez lesioa hustea (5) (3. irudia).

### **3.2. Patologia infektiosoa**

#### Mastitis infektiosoa

Oso patologia arrunta da edoskitzaroan zehar; izan ere, mikroorganismo eragile ohikoenak jaioberrien sudur eta aho-mukosan aurkitzen diren *Staphylococcus aureus* eta *Streptococcus pyogenes* dira (1, 2, 4, 5). Bularrerako sarrera-puntua areola-titiburu konplexuko fisura txikiak izan ohi dira, eta ondoren bularreko duku-sistemaren bidezko atzeranzko hedapena gertatzen da (1, 4).

Diagnostikoa klinikoa da, eta mina eta kalteturiko bular-eremuaren gogortasuna eta gorritasuna izango dira sintoma nagusiak. Tratamendu antibiotiko egokia jarri ezean, mastitisa abzesu bilaka daiteke eta susmo kliniko horren aurrean egokia izango da irudi-proba bat egitea (1, 2, 4, 5).

Ekografian, muga zehatzik gabeko eremu bati erasaten dion bular-parenkimaren ekogenikotasun gutxitua eta baskularizazioaren handitzea, ondoko gantzaren ekogenizitatearen handitzea eta larruazalaren loditzea ikusiko ditugu mastitisean (1, 2, 4, 5).

Abzesuak mastitis-eremuen baitan gertatzen diren zorne-pilaketa fokalak dira eta ekografian pareta lodiko lesio solido-kistiko heterogeneo eta irregular moduan ikusiko ditugu (1, 2, 4, 5). Kasu horietan, tratamendu antibiotiko medikoaz gain, sendatzea arintzeko ekografia bidez zuzendutako drainatzea ere egokia izango da, abzesuaren tamainak horrela ahalbidetzen badu (1, 2, 5) (4. eta 5. irudiak).

Lesioa guztiz hustea lortzen ez bada, drainatze-kateterra jarrita utz dezakegu hurrengo orduetan zehar berez husten jarraitzeko (2) (6. irudia). Edozein kasutan, behin lesioa hustuta, kontrol ekografikoak beharrezkoak izango dira infekzio-prozesuaren eboluzio egokia ziurtatzeko (1, 5).

### **3.3. Tumore onberak**

#### Fibroadenoma

Jatorri histologiko fibroepiteliala duen bularreko tumore onbera da, haurdunaldian eta edoskitzaroan diagnostikaturiko lesio solidoen artean arruntena (1, 4). Gehienetan aurretik ziren lesioak dira, zeinek gorabehera hormonalen ondorioz hazkuntza edo beste aldaketa estruktural batzuk jasaten dituzten (1, 2, 4, 5). Klinikoki minik gabeko lesio ukigarri eta mugikor bezala aurkeztu ohi dira (1, 2, 4).

Haien itxura ekografikoa haurdunaldiaz edo edoskitzaroaz kanpoko beste fibroadenomen antzekoa izaten da (1, 2, 4, 5). Lesio horiek ultrasoinuen transmisio ona ohi dute, eta ekografian ondo mugatuta aurkezten dira, larruazalari paralelo kokaturiko lesio solido hipoekogeniko eta gehienetan homogeneo baten modura (1, 2, 4, 5) (7. irudia).

Fibroadenoma guztiek ez dituzte goian aipaturiko ezaugarri guztiak. Batzuetan ezaugarri ekografiko atipikoak izan ditzakete, besteak beste, ekostruktura heterogeneoa edo muga ez-zehatzak. Kasu horietan biopsia perkutaneo bidezko lagin-hartzea eta azterketa histologikoa egitea beharrezkoa litzateke patologia gaiztoa baztertzeko (1, 2, 4).

Ohikoa ez den arren, haurdunaldian zehar fibroadenomen baitan nekrosi espontaneo gerta daiteke, gehienetan hazkuntza azkar baten ondorioz. Kasu horietan mina ohi da pazientearen klinika nagusia eta nekrosi-eremuak gune hipoekogeniko-kistiko moduan aurkeztuko dira ekografian (1, 2) (8. irudia).

Martin Saenz, Olatz Gorriño, Ana Legorburu, Mónica Santamaría, Maria Udondo

Behin edoskitzaroa bukatu eta estimulu hormonal desagertuta, fibroadenomen tamaina berriro gutxitu ohi da, eta askotan haurdunaldi aurreko hasierako egoerara bueltatzen da. Kasu horietan ez da tratamendurik ezta kontrol ekografiko berezirik ere behar. Berezko txikitzea gertatzen ez bada, mina edo ezerosotasuna sortzen dituzten tamaina handiko lesioetan erauzketa kirurgikoa planteatu daiteke, salbuespen gisa (4).

#### Edoskitzaroko adenoma

Haurdunaldiko eta edoskitzaroko gorabehera hormonalen ondorioz agertzen den jatorri epitelialeko tumore onbera da (2, 4). Haurdunaldiko hirugarren hiruhilekoan edo edoskitzaroan agertu ohi da, eta behin hormona-mailak normalizatuta berezko desagerpena izaten da eboluzio arruntena (1, 2, 4).

Klinikoki minik gabeko lesio ukigarri eta mugikor bezala aurkeztu ohi da eta ekografian fibroadenomaren antzeko lesio solido bat aurkituko dugu (9. eta 10. irudiak). Horren antzera, batzuetan ezaugarri ekografiko atipikoak izango ditu eta azterketa histologikoa egitea beharrezkoa izango da, patologia gaiztoa baztertzeko (1, 2, 4).

Fibroadenomen kasuan bezala, batzuetan, lesioak tamaina oso handia izateraino hel daitezke eta nekrosi-eremuak ikus daitezke beren baitan (1).

Lesio horiek onberak dira eta ez dute patologia gaiztoa izateko arriskua handitzen. Horregatik, ez dira beharrezkoak izango tratamendu ez kontrol ekografikoak (2, 4). Salbuespen gisa behin betiko tratamendu kirurgikoa planteatu daiteke, betiere edoskitzaroa bukatuta lesioaren berezko txikitzea gertatu ez bada, deserosotasuna edo mina eragiten dituzten tamaina handiko lesioetan (4) (11. irudia).

### **3.4. Patologia gaiztoa**

Haurdunaldiari loturiko bularreko minbizi haurdunaldian zehar edo haurdunaldiaren osteko lehen urtean gertatzen den minbiziari deritzo (2, 3, 5, 6, 7).

Haurdunaldiari loturiko minbiziak bular-minbizi guztien % 3 osatzen du eta haurdunaldiko minbizirik ohikoena da (2, 5, 6, 7).

Bular-minbizi arruntarekin alderatuta ez da aurkitu desberdintasun nabarmenik minbiziaren ezaugarri histologikoetan; hala ere, immunohistokimikaren aldetik badirudi haurdunaldiari loturiko kasu bikoizte-tasa altuagoa eta hartzaile hormonal negatiboak izan ditzaketela portzentaje altuagoan, eta minbizi arruntak baino jokabide agresiboagoa izan dezakete (3).

Haurdunaldian eta edoskitzaroan zehar bularreko azterketa fisikoa zailagoa izan daiteke, bularrean gertatzen diren aldaketa fisiologikoen ondorioz. Horrek diagnostikoaren atzeratzea eta pronostikoaren okertzea ekar ditzake (2, 3, 5, 6).

Aurkezpen kliniko ohikoena minik gabeko lesio ukigarri bat izaten da, beste hainbat lesio onberatan bezala (2, 3, 5).

Beste kasu guztietan bezala ekografia da aukerako teknika diagnostikoa, eta aurkezpen ekografikoari dagokionez, ez da desberdintasun nabarmenik aurkitu bular-minbizi arruntarekin alderatuta (2, 5, 6, 7) (12. eta 13. irudiak).

Edozein aurkikuntza ekografiko susmagarriaren aurrean, beharrezkoa izango da ekografia bidez zuzenduriko biopsia perkutaneo egitea. Teknika horrek ez dauka inolako kontraindikazio zein neurri bereziren beharrik haurdunaldian edo edoskitzaroan, eta komeni da gaiztotasun-susmoaren aurrean atzerapenik gabe egitea (2, 5, 6).

Azterketa histologikoaren bidez gaiztotasuna konfirmatzen bada, proiektzio bikoitzeko alde biko mamografia bidez osatuko dugu azterketa. Hori beharrezkoa izango da, alde batetik, lesioaren kokapen, tamaina edo morfologia bezalako ezaugarriak zehazteko. Bestetik, alde biko bular-parenkimaren balorazio global bat egitea ahalbidetuko digu. Teknika horrek erradiazio ionizatzailea erabiltzen du, teratogenikotzat hartzen diren dosiak baino askoz gutxiago bada ere. Horregatik, haurdunaldian, beharrezkoa da beti pazienteak azterketaren arriskuez



informatu eta haren idatzizko baimen informatua eskuratzea. Gainera, erradiazioaren kontrako sabeleko babesa eskainiko diogu kasu guztietan emakumeari, era horretan fetuak jaso dezakeen erradiazioa ahalik eta gehien gutxitzeko. Hori bereziki garrantzitsua izango da haurdunaldiko lehen 12 asteetan, fetuaren organogenesia bukatu aurretik, erradiazioari loturiko malformazio larrien arriskua handiagoa delako.

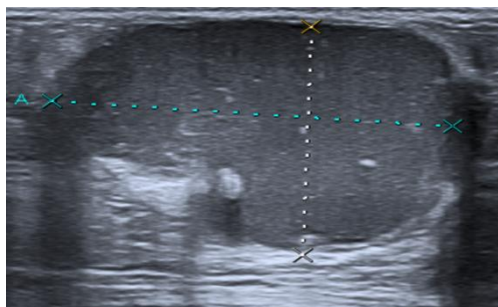
Bularreko erresonantzia magnetikoa ez da paziente haurdunetan erabiltzen. Alde batetik, lehen hiruhilekoan zehar fetuaren gain izan dezakeen eragina ez da ondo ezagutzen. Bestetik, ez da haurdunaldiko bigarren hiruhilekotik aurrera egitea aholkatzen, iraupen luzeko proba delako eta proban zehar pazienteak buruz behera kokatu behar duelako. Edoskitzaroan, berriz, haren erabilgarritasuna zalantzan dago. Aro horretan gertatzen diren aldaketa hormonalek interpretazioa zailtzen duten aldaketa fisiologikoak sortuko dituzte bular-parenkiman. Gadolinioaren erabilerari dagokionez, azkenengo froga zientifikoaren arabera badirudi erabili ostean ez dela beharrezkoa edoskitzea etetea.

Haurdunaldian gaixotasunaren urruneranzko hedapena aztertzeko toraxeko erradiografia eta abdomeneko ekografia erabiliko dira. Erradiografiaren kasuan, aurretik aipaturiko mamografiarekin bezala, ezinbestekoak izango dira erradiazioaren kontrako sabelaldeko babesa eta alde zehar aurretik pazienteak sinatutako baimen informatua. Edoskitzaroan, berriz, gorputz osoaren OTA bidezko azterketa erabiliko dugu gaixotasunaren urrunerako hedapena baztertzeko. Gadolinioarekin gertatzen denaren antzera, iodun kontrastea erabili ostean ere ez da beharrezkoa izango edoskitzea etetea. Dena den, pazienteak hori nahiago duen kasuetan, 12-24 orduko etenaldi bat adostu daiteke pazientearen lasaitzeko asmoz.

Bukatzeko, emakumearen bizitzako aro oso bereziak dira horiek. Egiten ditugun prozedura guztiak ondo azaldu behar dizkiogu pazienteari, eta dirauten bitartean lagundu. Arlo emozionala baloratzea eta zaintzea ezinbestekoa da, eta atentzio globala eskaini behar zaio pazienteari. Horregatik, pazientearen artatze azkarrena eta osatuena bermatzeko, kasu guztiak bular-minbizien batzordean aurkeztuko eta eztabaidatuko dira (2, 6, 5, 7).

### 3.5. Irudiak eta grafikoak

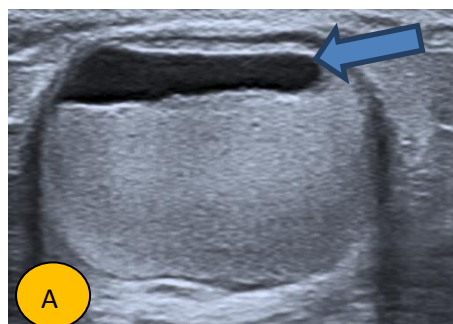
#### 1. irudia



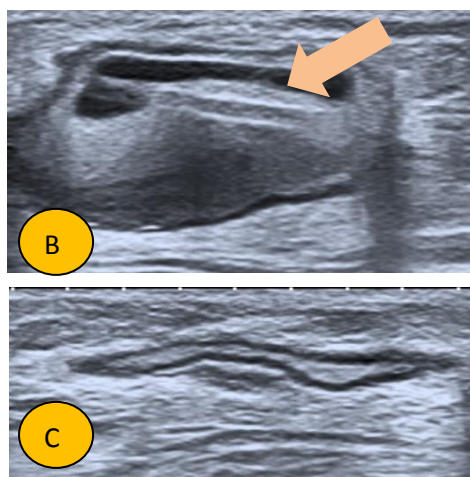
31 urteko emakumea, edoskitzaroan. Minik gabeko lesio ukigarria ezker-bularrean. Barne-eduki ekogenikodun ondo mugatutako lesio kistikoa, galaktozelearen itxura tipikoarekin, BI-RADS 2.

Datu klinikoak eta aurkezpen ekografiko tipikoa uztartuz lortu zen diagnostikoa: galaktozelea.

#### 2. irudia



Martin Saenz, Olatz Gorriño, Ana Legorburu, Mónica Santamaría, Maria Udondo



33 urteko emakumea, edoskitzaroan. Minik gabeko lesio ukigarria eskuin-bularrean.

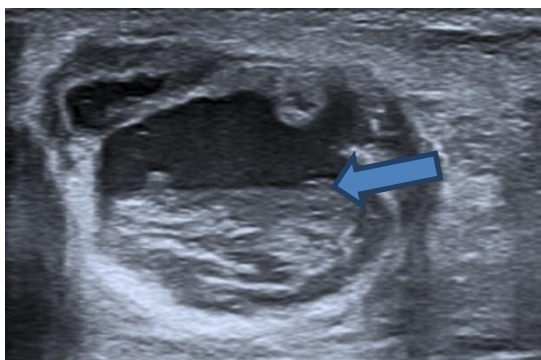
2A – Likido-gantz maila (gezi urdina) sortzen duen barne-eduki ekogenikodun ondo mugatutako lesio kistikoa, BI-RADS 2.

2B – Aurreko lesio bera bere barnean drainatzeko erabilitako abocath-aren muturra (gezi laranja) ikusten delarik.

2C – Hustutako lesioaren hondarrak.

Datu klinikoak, aurkezpen ekografiko tipikoa eta lesioa hustean lortutako likido esnetsua uztartuz lortu zen diagnostikoa: galaktozelea.

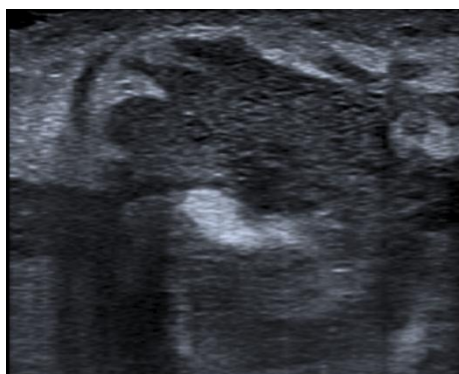
### 3. irudia



33 urteko emakumea, edoskitzaroan. Lesio ukigarria eta mina eskuin-bularrean. Pareta sendo eta irregularreko lesio kistiko konplexua, maila bat sortzen duen barne-eduki ekogenikoarekin (gezi urdina).

Edoskitzaro garaia, lesioaren itxura ekografiko tipikoa eta pazientearen klinika infekzioso lokal eta sistemikoa kontuan izanda lortu zen diagnostikoa: galaktozele baten gaininfekzioaren ondoriozko bular-abzesua.

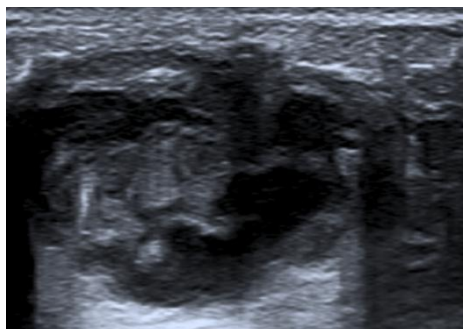
### 4. irudia



34 urteko emakumea, edoskitzaroan. Eskuin-bularreko mina eta gorritasuna. Pareta sendo eta irregularrak dituen lesio solido-kistikoa konplexua, barne-eduki heterogeneoarekin.

Ekografia bidez gidatuta lesioa hustu eta zornea atera zen, bular-abzesu diagnostikoa konfirmatuz. Tratamendu antibiotikoa hartu eta pazientearen klinikak onera egin zuen.

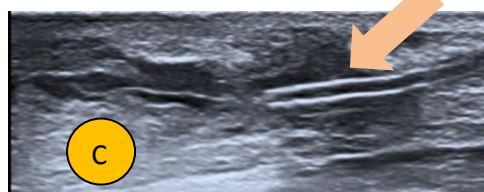
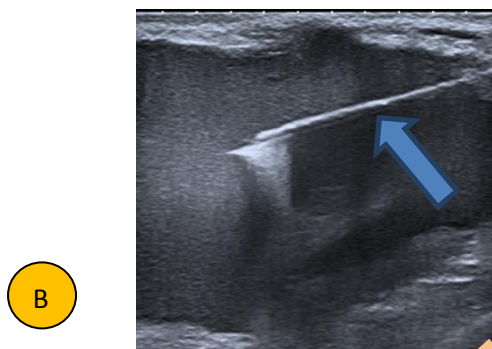
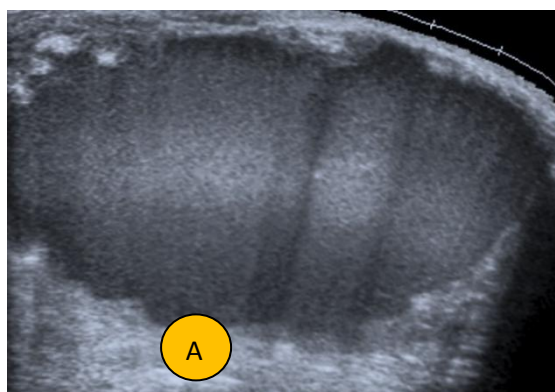
### 5. irudia



33 urteko emakumea, edoskitzaroan. Ezker-bularreko mina, berotasuna eta gorritasuna. Pareta sendo eta irregularrak dituen lesio solido-kistikoa konplexua, barne-eduki heterogeneoarekin.

Ekografia bidez gidatuta lesioa hustu eta zornea atera zen, bular-abzesuaren diagnostikoa berretsiz. Pazienteak onera egin zuen tratamendu antibiotikoarekin.

### 6. irudia



36 urteko emakumea, edoskitzaroan. Eskuin-bularreko mina, gorritasuna eta handitzea.

6A – Pareta sendo eta irregularrak dituen tamaina handiko lesio kistikoa.



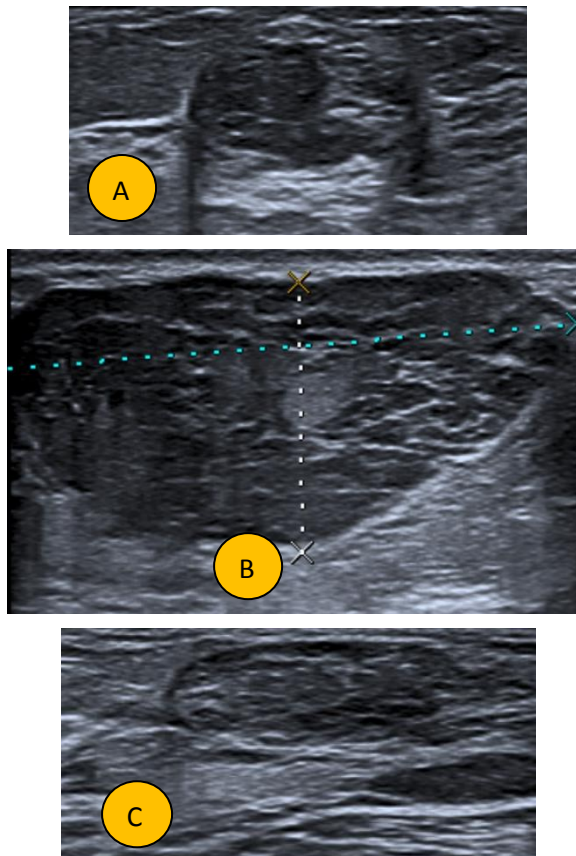
Martin Saenz, Olatz Gorriño, Ana Legorburu, Mónica Santamaría, Maria Udondo

6B – Ziztatzeko orratza eta drainatzeko abocath-aren muturrak (gezi urdina) ikusten dira lesioaren barnean.

6C – Hustutako lesioaren hondarrak eta abocath-aren muturra (gezi laranja) daude ikusgai.

Lesioa hustean zorne itxurako 200 cc likido atera ziren, abzesu diagnostikoa konfirmatu eta pazientearen minaren arintze nabarmen eta azkarra lortuz. Tratamendu antibiotikoari jarraituta eboluzio ona izan zuen pazienteak.

### 7. irudia



33 urteko emakumea, haurdunaldiko 20. astean. Minik gabeko lesio ukigarria eskuin-bularrean.

7A – Haurdunaldia baino 2 urte lehenago.

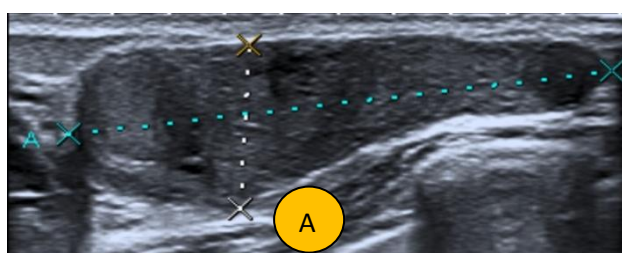
7B – Haurdunaldiko 20. astean.

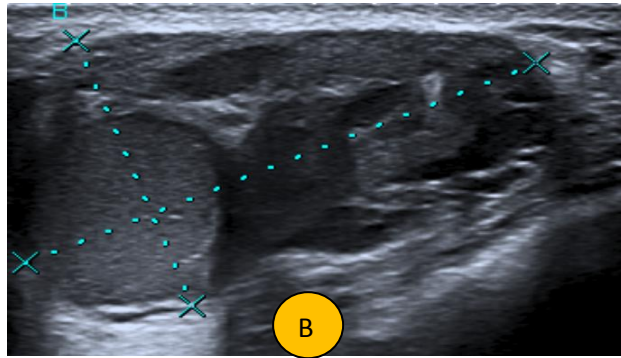
7C – Edoskitzaroa bukatu eta urtebetera.

Ondo mugaturiko lesio hipoekogeniko eta homogeneoa, azalari paraleloan kokatuta eta ultrasoinuen transmisio onarekin. BI-RADS 2.

Diagnostikoa: Haurdunaldi aurretik ezagutua zen fibroadenoma baten haurdunaldiak eragindako hazkuntza, ondorengo edoskitze osteko tamaina-murritzarekin.

### 8. irudia





35 urteko emakumea, haurdunaldiko 25. astean. Lesio ukigarri minbera ezker-bularrean.

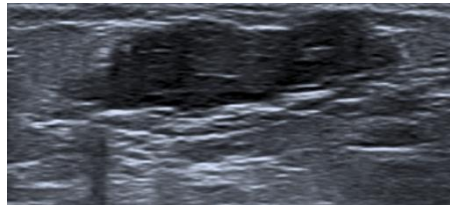
8A – Haurdunaldia baino 2 urte lehenago.

8B – Haurdunaldiko 25. astean.

Haurdunaldi aurretik ezagaturiko fibroadenoma baten hazkuntza eta barne-ekostrukturaren heterogeneizatzea. BI-RADS 4a.

Laginak hartu ziren eta azterketa histologikoak fibroadenoman gertaturiko aldaketa nekrohemorragikoak erakutsi zituen, gaiztotasun-zantzurik gabe.

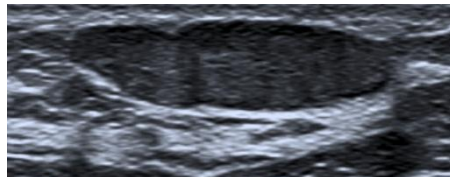
### 9. irudia



35 urteko emakumea, haurdunaldiko 37. astean. Minik gabeko lesio ukigarria ezker-bularrean. Ondo mugaturiko ertz lobulatuak dituen lesio solido obalatua, ekostruktura homogeneoarekin, BI-RADS 4a.

Laginak hartu ziren eta azterketa histologikoak lesioa edoskitzaroko adenoma bat zela erakutsi zuen.

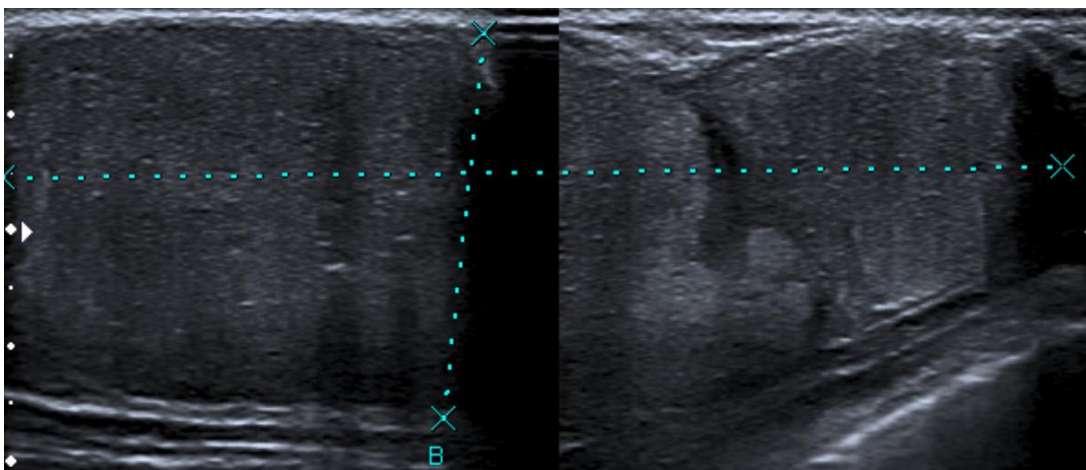
### 10. irudia



33 urteko emakumea, haurdunaldiko 35. astean. Minik gabeko lesio ukigarria eskuin-bularrean. Ondo mugaturiko ertz erregularrak dituen lesio solido obalatua, ekostruktura homogeneoarekin, BI-RADS 4a.

Laginak hartu ziren eta azterketa histologikoak lesioa edoskitzaroko adenoma bat zela erakutsi zuen.

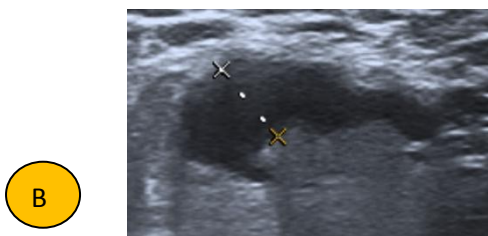
11. irudia



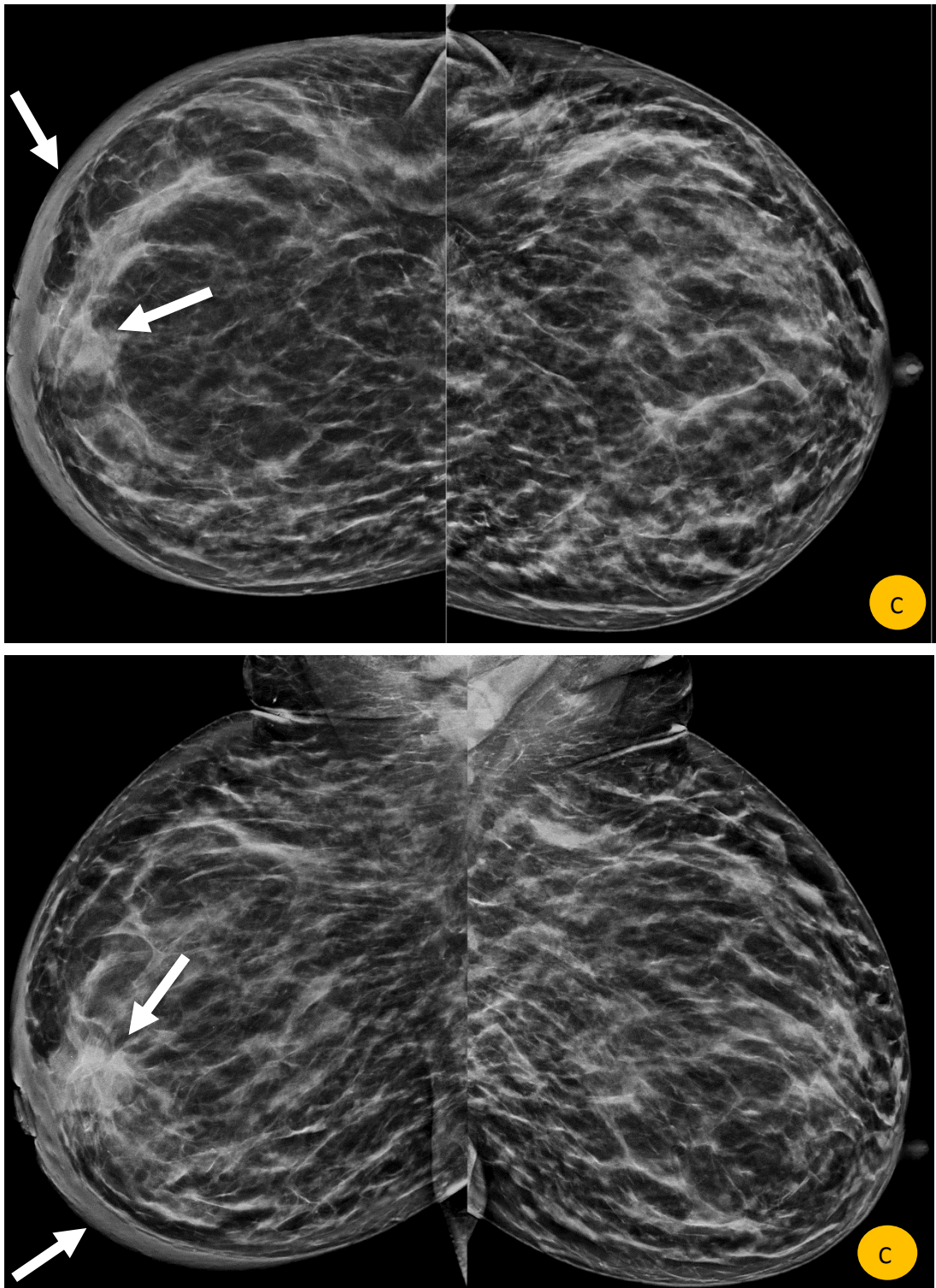
23 urteko emakumea, edoskitzaroan. Lesio ukigarria eta deserosotasuna eskuin-bularrean. Ondo mugaturiko ertzak dituen tamaina handiko lesio solido bilobulatua, barne-ekostruktura ia guztiz homogeneoarekin, BI-RADS 4a.

Laginak hartu ziren eta azterketa histologikoak lesioa edoskitzaroko adenoma erraldoi bat zela erakutsi zuen. Nahiz eta patologia onbera izan, lesioa kirurgikoki erauzi zen tamaina handia eta sintomatologia zirela medio.

12. irudia







33 urteko emakumea, edoskitzaroan. Eskuin-bularreko gorritasuna eta indurazioa.

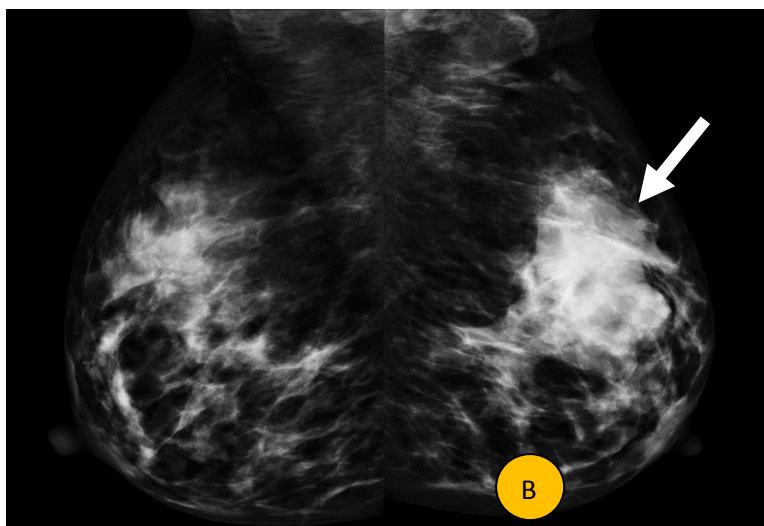
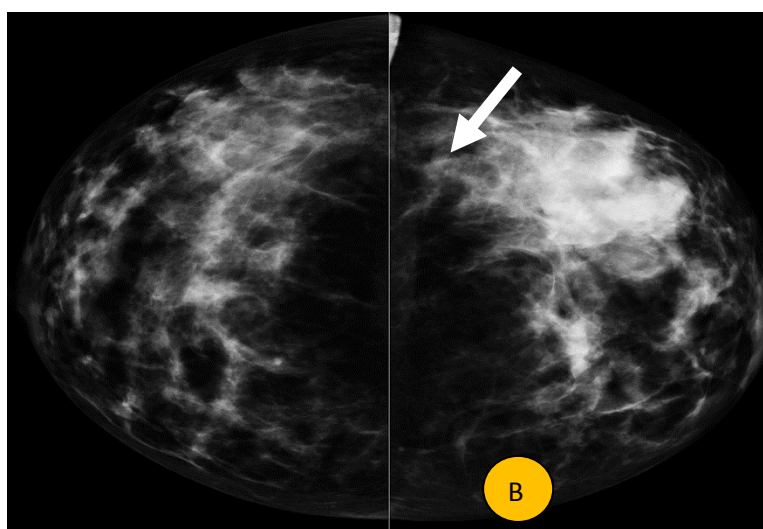
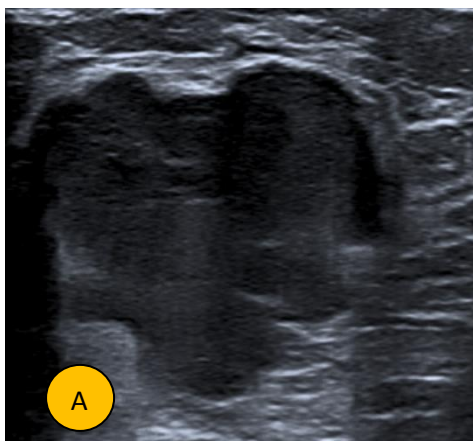
12A – Bularreko ekografia: lesio solido eta irregularra, heterogeneoa, gaiztotasun-susmo handikoa (BI-RADS 4C).

12B – Eskuin-besapeko ekografia: kortikalaren loditze fokala aurkezten duen adenopatia susmagarria.

12C – Proiekzio bikoitz estandarrean egindako azterketa mamografikoa: eskuin-bularreko azalaren loditze nabaria eta areolaren atzean kokaturiko masa espikulatua, gaiztoa izateko susmagarria (BI-RADS 5).

Azterketa histologiko eta immunohistokimikoaren emaitzek B luminal motako kartzinoma duktal infiltratzaile inflamatorioa erakutsi zuten.

13. irudia



40 urteko emakumea, haurdunaldiko 35. astean. Minik gabeko lesio ukigarria ezker-bularrean.

13A – Bularreko ekografia: masa solido, heterogeneo eta irregularra, gaiztotasun-susmo handikoa (BI-RADS 4C).

13B – Proiekzio bikoitz estandarrean egindako azterketa mamografikoa: ezker-bularreko goiko eta kanpoko koadrantean asimetria fokala, gaiztoa izateko susmagarria (BI-RADS 4C).



Azterketa histologiko eta immunohistokimikoaren emaitzek B luminal motako kartzinoma duktal infiltratzailea erakutsi zuten.

#### 4. Ondorioak

---

- Haurdunaldian eta edoskitzaroari loturiko bular-patologia onbera da kasu gehienetan, eta ekografia da aukerako teknika diagnostikoa.
- Infektaturiko galaktozeleen eta abzesu bat garatzen duten mastitisen ekografia bidez zuzenduriko drainatzeak pazientearen sendaketa arindu dezake.
- Fibroadenomak eta edoskitzaroko adenomak onberak dira, baina tamaina handia izatera hel daitezke, eta biopsia gomendatua egongo da ezaugarri ekografiko atipikoak aurkezten dituzten kasuetan.
- Bular-minbizia haurdunaldi eta edoskitzaroko minbizi ohikoena da eta haren aurkezpen ekografikoa bular-minbizi arruntaren antzerakoa da.
- Edozein aurkikuntza ekografiko susmagarriren aurrean atzerapenik gabeko biopsia egokietsita egongo da, gaiztotasuna konfirmatuz gero pazienteari ahalik eta arretarik azkarrena eta osatuena bermatzeko.

#### 5. Eskerrak eta oharrak

---

Berrikuspen lan honetan erabilitako irudi guztiak Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Erradiologia Zerbitzuan lortutakoak dira, zehazki Irudi bidezko Bular-patologiaren Diagnostikorako Unitatean. Horregatik, eskerrak eman nahi dizkiegu bertako langile guztiei, lan honetan izan duten ekarpen eta euren egunerokoan erakusten duten jardun on eta dedikazioagatik.

#### 6. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Ots;200(2):329-36.
2. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci.* 2013 Mai;56(3):143-59.
3. Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, Gambardella V, Cejalvo JM, Lluich A. Breast cancer in pregnant patients: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Aza;230:222-227.
4. Parker S, Saettele M, Morgan M, Stein M, Winkler N. Spectrum of pregnancy- and lactation-related benign breast findings. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2017 Aza-Abe;46(6):432-440.
5. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, Lerma E. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics.* 2007 Urr;27 Suppl 1:S101-24.
6. Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA. Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Api;33(4):330-7.
7. Expert Panel on Breast Imaging; diFlorio-Alexander RM, Slanetz PJ, Moy L, Baron P, Didwania AD, Heller SL, Holbrook AI, Lewin AA, Lourenco AP, Mehta TS, Niell BL, Stuckey AR, Tuscano

Martin Saenz, Olatz Gorriño, Ana Legorburu, Mónica Santamaría, Maria Udondo

DS, Vincoff NS, Weinstein SP, Newell MS. ACR Appropriateness Criteria® Breast Imaging of Pregnant and Lactating Women. J Am Coll Radiol. 2018 Aza;15(11S):S263-S275.

## Terapia antidepressiboaren azken pausoak: oraina eta geroa

### *The latest steps in antidepressant treatment: present and future*

Ines Erkizia-Santamaría<sup>1</sup>, Jorge E. Ortega<sup>1,2,3</sup>, Igor Horrillo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Euskal Herriko Unibertsitatea, Farmakologia Saila. Leioa, Bizkaia

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM

<sup>3</sup> Biocruces Bizkaia

*ines.erkizia@ehu.eus*

### Laburpena

Depresioa gaixotasun psikiatriko ohikoenen artean dago, eta haren intzidentziaren gorakada etengabea da. Depresioaren jatorria eta mekanismo etiologikoak azaltzen dituzten hainbat teoria garatu diren arren, gaixotasunaren oinarri neurobiologikoaren alderdi asko ezezagunak dira oraindik. Hipotesi esanguratsuenak depresioaren teoria monoaminergikoa, neurotrofikoa eta neuroinflamatorioa dira, eta horien eta beste batzuen jatorria, ebidentziak eta xehetasunak aditzera ematen dira berrikuspen honetan. Iraganean depresioa tratatzeko farmakoen aurkikuntza zorizkoa izan da, eta haien ekintza-mekanismoen ikerketak gaixotasunean ageri diren nahasmendu neurobiologikoei buruzko ezagutza eman digu. Azken hamarkadetan, aldiz, paradigma aldatu da, eta tratamendu berriak depresioaren etiopatogeniaren ituetan oinarritzen hasi dira.

Patologiaren tratamendu farmakologikoaren oinarrian antidepressibo klasikoak daude. Duela hamarkada ugari aurkitu ziren, eta geroztik erabili dira: monoaminoxidasaren inhibitzaileak, antidepressibo triziklikoak eta monoaminen bixurgapenaren inhibitzaileak. Trazodona eta mirtazapina antidepressiboak, profil farmakodinamiko konplexuagoak, urte batzuk geroago garatu ziren. Farmako talde horien eragin desiragaitz ohikoak ekiditeko eta tratamenduaren eraginkortasuna hobetzeko xedez ekintza-mekanismo alternatiboak esploratu dira, eta ikerketa horietatik sortu dira, esate baterako, agomelatina, tianeptina eta bortioxetina. Horien eraginkortasuna eta erabilera oso mugatuak dira, dena den. Ketamina, aldiz, denbora laburrean depresioaren tratamenduaren iraultza abian jarri duen substantzia izan da, sintomen hobekuntza nabarmena eta azkarra erakutsi duelako entsegu anitzetan, segurtasun eta tolerantzia egokiarekin batera. Azkenik, nabarmentzekoak dira substantzia haluzinogenoak, depresioaren eta beste gaixotasun psikiatrikoen tratamendurako erakutsi duten potentzial izugarriari esker. Depresioari dagokionez, psilozibina da psikodelikoen artean azpimarragarriena: paziente deprimituen hobekuntza azkarra eta iraunkorra eragiten badu ere, haren mekanismo antidepressiboak ezezagunak dira, eta horiek argitzeko entseguak ikerketaren gailurrean daude egun.

Gako-hitzak: Depresio nagusia, antidepressiboak, estresa, neuroinflamazioa, monoaminak, psilozibina.

### Abstract

*Depression is among the most common psychiatric diseases in today's society, and its incidence is steadily increasing. Many theories have attempted to explain depression's origin and*

*etiology, the most relevant being the monoaminergic, the neurotrophic and the neuroinflammatory hypothesis of depression, but various aspects of its neurobiology are still unknown. This review*

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

*discusses their origin, evidence and features, along with a few other theories'. In the past, antidepressant drug discovery happened by chance, and the study of effective substances at improving symptoms contributed greatly to the knowledge of the neurobiology of depression.*

*Classical antidepressants constitute the base of the pharmacological treatment of depression: monoaminooxidase inhibitors, tricyclic antidepressants and monoamine reuptake inhibitors. Newer drugs, like trazodone and mirtazapine, possess a more complex pharmacodynamic profile. With the aim to avoid their usual adverse effects, and to improve their effectiveness, alternative mechanisms have been explored. This research has resulted in the discovery of substances such as agomelatine, tianeptine and vortioxetine, but their use and efficacy are not very widespread. Nonetheless, ketamine has recently revolutionised the research of antidepressants, since it has proven to be a fast-acting, potent antidepressant, even in resistant cases, in addition to being safe and well-tolerated. Lastly, psychedelic substances have been known to improve symptoms of a variety of psychiatric diseases, including depression. Specifically psilocybin has shown great prospects as an antidepressant in a number of studies. Despite its undeniable beneficial effects on depressed patients, its antidepressant mechanisms are not entirely clear, and research in the field is currently trending.*

*Keywords: Major Depression, antidepressants, stress, neuroinflammation, monoamines, psilocybin.*

Bidalia: 2020.10.22

Onartua: 2020.11.26

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2020.311>

## Laburdurak

PFC, kortex prefrontala; AMY, amigdala; HC, hipokanpoa; NSZ, nerbio-sistema zentrala; NSS: nerbio-sistema sinpatikoa; NA, noradrenalina; DA, dopamina; 5-HT, serotonina; HPA, ardatz hipotalamiko-hipofisario-adrenala; GR, hartzaile glukokortikoideak; BDNF, garunetik eratorritako faktore neurotrofikoak; MAOI, monoaminooxidasaren inhibitzaileak; TCA, antidepressibo triziklikoak; SSRI, serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboak; SNRI, serotonina eta noradrenalinen birxurgapenaren inhibitzaileak.

### 1. Sarrera

Depresioa egungo gaixotasun mentalik ohikoena da, eta 250 milioi pertsonak baino gehiagok pairatzen dutela estimatzen da, Osasunaren Mundu Erakundearen esanetan (1). Depresioaren intzidentzia etengabe hazi da azken hamarkadetan, eta 2030. urterako ezgaitasun-kausarik ohikoena izango dela iragartzen dute adituek (2). Gaixotasun horren ondorioz tragikoena eragiten duen heriotza-tasa altua da, 800.000 pertsonak egiten baitute bere buruaz beste urtero, bigarren heriotza-kausak ohikoena izanik 15 eta 29 urte bitarteko gazteetan. Gainera, depresioaren prebalentzia bikoitza da emakumeengan, gizonezkoengan baino (2). Patologiaren agerpenaren faktore soziokulturalek garrantzia duten arren, osaera genetikoak eta beste faktore biologiko batzuk dira haren garapenaren azken erantzuleak.

Depresioaren sintomatologia, Gaixotasun Mentalen Diagnostikorako eta Estatistikarako Eskuliburuaren arabera (DMS-V), bederatzizko zeinuk eta sintoma multzok osatzen dute, eta horietako 5 pairatu behar izan ditu subjektu batek, eta gutxienez 2 astez, depresioa dela diagnostikatzeko. Depresio nagusia gaixotasunaren formarik ohikoena da, gertakari depresibo errepikakorrek berezia. Bestalde, tratamenduarekiko erresistente gisa sailka daiteke depresioa, bi tratamendu antidepressibok edo gehiagok sintomak kontrolatzeko porrot egin badute. Gaixotasunaren agerpenaren eperik ohikoena bizitzako bigarren eta laugarren hamarkaden erdialde bitartekoa da (2), eta apurka agertu ohi den arren, bat-batekoa ere izan daiteke. Paziente gehienek gaixotasuna gertakaritan sufritzen dute, eta zenbaitetan errepikakorrek izaten dira; gertakari horien iraupena eta kopurua auresanezina da. Diagnostikarako tresnen mugek eta nahasmenduaren osagai subjektiboek

depresioaren diagnostika zailtasunak; izan ere, tristura giza sentimendu naturala da, eta ez da erraza horren maila ebaluatzea. Zeregin horretarako galdeketa klinikoak aplikatzen dira, esaterako, Beck galdeketa eta Hamilton-en eskala.

Depresioaren sintomak honakoak dira: tristura, barne-hustasuna eta itxaropenik eza, anhedonia (plazera sentitzeko ezgaitasuna), pisua galtzea edo irabaztea eta jateko gogoaren galera, insomnia edo hipersomnia, atzerapen psikomotorra, energia falta eta nekea, arreta mantentzeko zailtasuna, gutxiespen- eta erruduntasun-sentimenduak, heriotzaren edo suizidioaren inguruko ideiak (2). Gaixo deprimituek antsietate klinikoak ere maiz izaten dute (pazienteen bi heren ingurutan agertzen da, normalean depresioa bera baino 1-2 urte lehenago). Gainera, sintoma afektiboez aparte, ikusmen espazialeko arretan, oroimenean, exekuzio-funtzioetan eta beste funtzio kognitibo batzuetan desorekak dituzte pazienteek. Honek guztiak ondorio latzak dakartza gaixoen bizitzan eta maiz ezgaitasuna eta kasurik larrietan suizidioa eragin dezakete.

Gaixotasun psikiatriko horren etiologia oraindik ezezaguna da, eta ikerketen arabera, faktore genetiko eta psikosozialekin elkarreraginez, neurotransmisioaren, hormona-mailen, immunitate-sistemaren eta neurogenesiararen nahasmenduek depresioa eragiten dute. Hala ere, gaixotasunaren jatorria azaltzeko gaitasunik ezak egungo tratamenduen eraginkortasuna mugatu eta farmako berrien garapen-ekasian eragin zuzena izan du. Depresioaren tratamendu farmakologikoaren oinarria monoaminen neurotransmisio-sistemen eraginkortasuna areagotzean datza. Antidepressibo klasikoek ekintza-mekanismoa sistema serotoninergikoaren, noradrenergikoaren eta dopaminergikoaren funtzioa indartzean datza. Antidepressibo berri batzuek, aldiz, beste neurotransmisio-sistema batzuen modulazioa eragiten dute, esaterako, sistema GABAergikoa edo glutamatergikoa.

## 2. Depresioaren neurobiologia

**Teoria monoaminergikoa** depresioaren etiopatogeniaren lehen proposamena izan zen, 1950eko hamarkadan zehar gertatutako ezusteko aurkikuntza ugariaren ondorioz. Alde batetik, iproniazida farmako antituberkulosoaren eragin antidepressiboaz ohartu ziren; bestetik, erreserpina antihipertentsiboaren efektu pro-depresiboak ikusi zituzten; azkenik, antipsikotiko gisa garatu zen imipramina farmakoa antidepressiboa zela antzeman zuten adituek. Teoria honen esanetan, garuneko monoaminen jaitsierak depresioa eragiten du. Teoria monoaminergikoa, beraz, maila zentralerako aktibitate monoaminergikoa gutxipena adierazten du gaixotasunaren jatorritzat, sistema noradrenergikoa, dopaminergikoa nahiz serotoninergikoa mekanismo sinaptikoen nahasmenduak direla eta. Hala, sinapsi-mailan gertatzen diren alterazioek garuneko hainbat eremutako funtzioa kaltetuko lukete; garrantzitsuenak dira garun-azala (portaera eta funtzio kognitiboen erantzulea), hipokanpoa (HC, oroimen-funtziodun eremua) eta amigdala (AMY, beldurraren eta antsietatearen erregulazio-zentroa).

Teoria hori babesten duten frogak askotarikoak dira. Esaterako, monoaminen aitzindari diren aminoazidoak dietaren bidez murrizteak depresioan berrerortzea dakar ondotik (3), baita NAREN sintesia katalizatzen duen tirosina hidroxilasa entzimaren inhibizioak ere. Paziente deprimituetan azido 5-hidroxiindolazetiko eta 5-HT mailak murriztuta daude likido zefalorakidean, eta hori transmisio serotoninergiko murriztuaren adierazle argia da. Tratamendu antidepressibo kronikoak nahasmendu horiek normalizatzeko gaitasuna du gainera. *Postmortem* ikerketei dagokienez, sistema serotoninergikoa aldaketak aurkitu izan dira gaixo deprimituen garunetako hainbat eremutan: kortex prefrontalean (PFC), AMYn eta HCan, nagusiki. Garuneko eremu horiek izaera animikoarekin erlazionatzen dira, sistema linbikoaren partaide izanik, eta ardatz hipotalamiko-hipofisario-adrenalaren (HPA) funtzioa kontrolatzen dute.

**HPA** estres-erantzuna erregulatzeaz arduratzen da, eta depresioaren eta hainbat gaixotasun psikiatrikoren fisiopatologiarekin erlazio estua du. Sistema honen rol fisiologikoa erantzun



Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

neuroendokrinoen sorrera integratua da, kanpo- eta barne-estres estimuluei aurre egiteko eta biziraupena bermatzeko. Seinalazio-bide horren bidez, guruin adrenaletik askatutako glukokortikoideek (kortisolak) zelula barruko hartzaile espezifikoekin elkarrekintzak izaten dituzte hainbat itu-ehunetan. Alde batetik, HPAn bertan agertzen diren hartzaile glukokortikoideen (GR) kitzikatzeak ardatzaren *feedback* negatibo erako erregulazio-sistema gisa jokatzeko du. Horrela, glukokortikoideen jariatzea tarteko fisiologikoan mantentzen da, eta estresarekiko gehiegizko erantzuna ekiditen da. Beste alde batetik, ehun ezberdinetako hartzaileekin elkarreragin ondoren, estres-egoerari aurre egiteko mekanismoak jartzen dira martxan, esaterako, nerbio-sistema sinpatikoaren (NSS) aktibazioa, parasinpatikoaren (NSPS) inhibizioa, bihotz-maiztasunaren eta arnasketa-maiztasunaren areagotzea, digestioaren eta hormona-jarioaren inhibizioa, karbohidratoen, lipidoen eta proteinen metabolismoaren kontrola, immunitate-sistemaren inhibizioa eta abar.

HPA ardatzaren nahasmenduak behin eta berriro aurkitu dira gaixo psikiatrikoetan, depresio nagusian bereziki. Pazienteen ehuneko handi batek du kortisolaren kontzentrazio handitua listuan, plasman eta gernuan, baita hipofisiaren aktibitate eta tamaina handituak ere (4). Ez dirudi HPA ardatzaren hiperaktibazioa depresioaren ondorioetako bat denik, patologia garatzeko arrisku-faktoreetako bat baizik (5). Gaixotasun psikiatrikoetan HPA ardatzaren gehiegizko jardura mantentzeko mekanismoa glukokortikoideekiko erresistentzia da, hau da, itu-ehunen erantzun ez-eraginkorra, hormona horien aurrean. *In vitro* nahiz *in vivo* ikerketek argitu dute GR maila murriztua dagoela paziente deprimituetan, baita funtzio kaltetua ere. Era berean, *postmortem* ikerketen arabera, deprimituen garunetan GRaren espresioa murriztagoa da (6), eta odoleko kortisol-maila handiagoa konpentsazio-mekanismo bat izango litzateke, hartzaileekiko erantzun faltaren aurrean. Ildo beretik, tratamendu antidepressiboak HPA ardatzaren *feedback* negatiboa berrezartzeko gaitasuna duela ikusi da, eta hainbat entseguk ikusi dute tratamendu kronikoak GRen espresioa sustatzen duela karraskari-ereduetan. Era berean, *in vitro* mailan ere GRen aktibazioa eragitea lortu da antidepressiboekin, glukokortikoideekiko erresistentziari aurre eginez (7). Gehiegizko kortisol-mailak garunean eragin zuzena duela frogatu da, hainbat eremutan neurogenesian eta neuroplastikotasunean nahasmenduak eraginez.

Neuroplastikotasunaren eta neurogenesiarren alterazioak ere garrantzizko prozesuak dira depresioaren patogenesisian, eta **hipotesi neurotrofikoan** biltzen dira. Garuneko zelulek askatzen dituzten faktore neurotrofikoek neuronan eta glia zelulen garapena, biziraupena eta plastikotasuna erregulatzen dute. Teoria horren arabera, faktore horien murrizketa gertatzen da depresioan, eta anormaltasun morfofuntzionalak eragiten ditu. Faktore neurotrofikoaren artean garrantzitsuenetariko bat garunetik eratorritako faktore neurotrofikoak da (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), plastikotasun neuralaren eta neurogenesiarren erregulaziorako ezinbestekoa dena, dendriten adarkatzearen kontrolaren bidez. Paziente deprimituek BDNF espresio murriztua azaltzen dute garuneko hainbat eremutan, PFCan nahiz HCan, baita gene-espresio eraldatua ere, mRNAren murrizketa esanguratsuak adierazten duen moduan (8). Aitzitik, farmako antidepressiboak hartzen dituzten pazienteek BDNF maila handiagoak daukate tratatu gabekoen aldean. Bestalde, estresak eta kortisolak BDNFaren mailak alda ditzakete, eta espresioaren murrizketak eragin HCan eta PFCan.

Paziente deprimituen garunetan ikusi izan diren fenomenoaren artean hauek aipa daitezke: HCaren bolumenaren galera, PFCko gune batzuen bolumen-murrizketa eta AMYaren bolumenaren aldaketak. Aldaketa morfologiko horien azalpen posible bat neurogenesiarren gutxipena da (9), faktore neurotrofikoaren murrizketaren ondorioz. Esanguratsua da estres kronikoak eta glukokortikoideen epe luzeko administrazioak HCko CA3 neurona piramidaletan eragiten duten atrofia (10). Atrofia eragiteaz gain, estres-estimuluek hipokanpoko neurogenesia inhibitzeko gaitasuna dute, zelula sortu berrien kopurua murrizten baitute. Glukokortikoideak substantzia antiinflamatorioak izanik, haien funtzioaren nahasmenduek hantura-prozesuei eragin ahal diete. Izan ere, depresioa pairatzen duten pazienteetan inflamazio-egoera arina deskribatu izan da hainbat ikerlanetan.

Paziente horietan inflamazio-egoera hori eta immunitatearen aktibazioa kontuan hartuz, eta aipatutako fenomeno guztiekin erlazionatuz, **teoria neuroinflamatorioa** garatu da azken hamarkadetan. Haren esanetan, periferiako zitokina proinflamatorioek hantura zentrala eragiten dute, eta epe luzean hainbat itutan eraginez, garunaren atrofia eta neurogenesiaren kalteak sortuko lituzkete (1. irudia). Nerbio-sistema zentraleko (NSZ) immunitate-sistemako zelulen artean, mikroglia garrantzi berezia du, hantura sortzen denean aktibatzen baita, zitokinen askapenaren bidez beste zelula batzuk erakartzeko eta prozesu inflamatorio-infekziosoek ehunetan eragindako kalteak konpontzeko. Periferiatik iristen diren hanturaren seinalizazioek mikroglia aktibazioa eragin dezakete. Paziente deprimituen garunen hainbat eremutan (HC, PFC, hipotalamo) mikroglia aktibazioa deskribatu da.

Maila zentralean behatzen den inflamazio-erantzunari paraleloki, periferian ere immunitate-sistemaren hiperaktibazioa gertatzen da, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  eta IFN- $\gamma$  zitokina proinflamatorioen ekoizpena areagotuta agertzen baita paziente deprimituetan (11). Zitokinen kontzentrazio handiak aurkitzen dira odolean, eta haien hartzaileen espresioa ere areagotuta dago. Zitokinen kontzentrazio handi hori agerikoa da deprimituen likido zefalorrakidean ere, eta beraz, inflamazio periferikoa maila zentralean islatzen da. Zitokina proinflamatorioak NSZera iritsi eta prozesu ugariengan eragin dezakete (neurotransmisoreen metabolismoa, funtzio neuroendokrinoa, neuroplastikotasuna...); aldiz, ez dago argi depresioan erantzun inflamatorio zentralaren jatorria periferian dagoen, edo NSZean bertan sortzen den (12). Dena den, estres kronikoaren eta depresioaren arteko erlazio zuzena nabarmena da.

Hainbat estres mota (psikosoziala, haurtzaroko tratu txarrak eragindako estres goiztiarra) erantzun inflamatorioaren aktibazioaren eragile dira, bai periferian baita maila zentralean ere. Estresak immunitatean eragindako aktibazioaren mekanismoak NSSaren aktibazioa (katekolaminen ekoizpena) eta HPA ardatzaren aktibazioa (glukokortikoideen gehiegizko ekoizpena, haiekiko erresistentzia konpentsatzen saiatzeko) dira. Estresak induzitutako zitokinen ekoizpena NSZean mikroglia aktibazioaren menpe dagoela ikusi da: zelula horiek inflamazio-seinale periferikoak jasotzen dituzte, aktibatu egiten dira eta hantura-jauzia martxan jartzen dute, zitokina proinflamatorio nahiz hanturaren beste bitartekari batzuk askatuz (12). Hantura-erantzun horrek astrozitoen (glutamatoaren homeostasiaren eta neuronon ongizatea mantentzeko euskarri-zelulak) eta neuronon kaltea eta funtzioaren oztipoa eragiten dute.

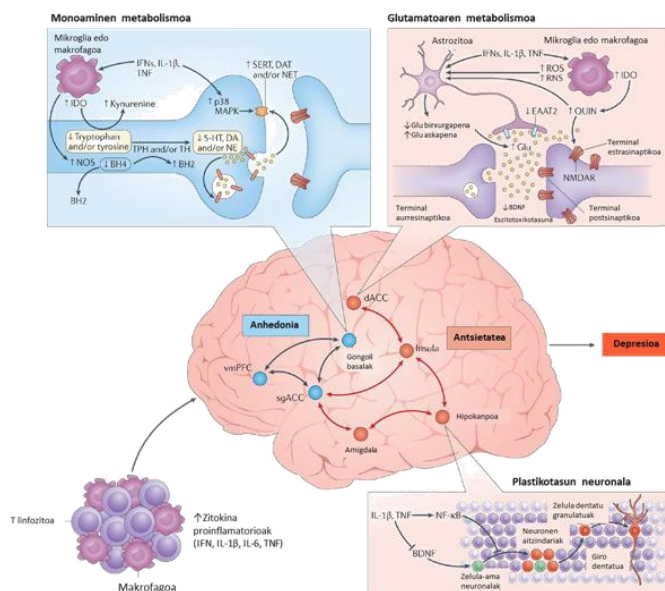
Azkenik, berriki garatutako depresioaren etiopatologiaren teoriak zirkuitu kitzikatzaile eta inhibitzaileen nahasmenduak deskribatzen ditu, zehazki, glutamatoaren homeostasi eta neurotransmisioaren alterazioek eraginda (13). **Glutamatoaren hipotesiak** neurotransmisore horren metaketa mantendua hartzen du depresioaren kausatzat, haren askapenean, metabolismoan eta birxurgapenean gertaturiko nahasmenduen ondorioz. Funtzio kognitibo eta emozionalekin eta portaeraren erregulazioarekin lotutako garun-eremuetan (AMY, HC, PFC) sinapsiaren endekapena eta aldaketa estruktural eta morfologikoak eragingo lituzke fenomeno honek. Ebidentzia klinikoei dagokienez, glutamatoaren metabolitoak murriztuta daudela ikusi da paziente deprimituen garun-azal frontal eta zingulatuan gertakari depresiboetan zehar (14), erremisioan mailak normaltzen diren arren. Gainera, gaixoen anhedonia eta atzerapen psikomotorra oinaldeko nukleoetako glutamato-edukiarekin zuzenki erlazionatu da neuroirudi bidezko ikerketaren bidez (15).

Teoria neuroinflamatorioarekin lotuz, zitokinek mikroglia espresatzen duen indolamina 2,3-dioxigenasa entzimaren indukzioa eragiten dute. Horrek triptofanoaren (Trp) degradazioa katalizatzen du, eta azido kinolinikoa metabolito neurotoxikoa ekoizten du, hain zuzen hartzaile glutamatergikoen agonista. NDMA hartzaile glutamatergikoekin elkarrekintzak agertzean, eszitotoxikotasun deituriko prozesuaren bidezko heriotza neuronal gertatzen da. Beraz, hainbat mekanismo egongo lirarteke tartean zelulen heriotzan: glutamatoaren erregulazioaren nahasmenduak, azido kinolinikoaren ekoizpena eta haren bidezko NMDA hartzaileen aktibazioa,

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

neurotransmisio glutamatergikoaren gainaktibazioa, astrozitoen babesaren inhibizioa, kalte neuronal, eta, azkenik, heriotza. Gainera, eszitotoxikotasunak sortutako erradikal askeek eta ondoriozko oxidazio-estresak plastikotasun neuronalaren etetea eragingo lukete (12).

**1. irudia.** Zitokinen iturri garunean: neurotransmisoreak eta zirkuitu neuronalak. Miller AH eta Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol. 2016 Urt;16(1):22-34 (moldatua). IFNs (interferoiak), IL-1 $\beta$  (interleukina 1 $\beta$ ), IL-6 (interleukina 6), TNF (tumoreen nekrosi-faktorea), IDO (indolamino 2,3-dioxigenasa), 5-HT (serotonina), DA (dopamina), NE (noradrenalina), SERT (5-HT garraiatzailea), DAT (DA garraiatzailea), NET (NA garraiatzailea), NOS (oxido nitriko sintasa), TPH (triptofano hidroxilasa), TH (tirosina hidroxilasa), MAPK (mitogenoek aktibatutako proteina kinasa), BH4 (tetrahydrobiopterina), BH2 (dihydrobiopterina), ROS (oxigenoaren espezie erreaktiboak), RNS (nitrogenoaren espezie erreaktiboak), Glu (glutamatoa), QUIN (azido kinolinikoa), EAAT2 (aminoazido kitzikatzaileen garraiatzailea 2), NMDAR (N-metil-D-aspartato hartzailea), BDNF (garunetik eratorritako faktore neurotrofikoak), NF- $\kappa$ B (kappa B faktore nuklearra), vmPFC (kortex prefrontal bentral-mediala), sgACC (kortex zingulatu subgenuala), dACC (zinguluko kortexaren bizkaraldeko eskualdea).



### 3. Depresioaren tratamendua

#### 3.1 Antidepressibo klasikoak

50eko hamarkadan depresioaren hipotesi monoaminergikoaren garapenetik abiatuz, monoaminen neurotransmisioa areagotzen duten farmakoen diseinuari eta ekoizpenari ekin zitzaion. Modu batean, antidepressibo klasikoek monoaminen eskuragarritasuna areagotzen dute, eta ondorioz, haien bitartezko neurotransmisioa. Aldiz, efektu biokimiko hori berehalakoa den arren, pazienteek ez dute sintomen arintzerik antzematen tratamendua hasi eta hainbat aste pasatzen diren arte. Efektu terapeutikoaren agerpenaren atzerapena eta eraginkortasun-tasa baxua farmako hauen desabantaila nagusiak dira. Ekintza-mekanismo desberdinetako molekula taldeek osatzen dute depresioaren aurkako medikazioaren biltegi terapeutiko klasikoak.

##### 3.1.1. Monoaminoxidasaren inhibitzaileak (MAOI)

Monoaminoxidasak monoamina batzuen katabolismoko deaminazio oxidatiboa katalizatzen dute, besteak beste, DA, NA, 5-HT eta histamina. Bi isoentzima ditu, MAO-A eta MAO-B, substratuekiko afinitate eta ehunetako banaketa ezberdinekoak. Entzima horien inhibizioak garuneko DA, NA eta 5-HT mailen areagotzea dakar. Eragin antidepressiboko entzima horien lehen inhibitzailea iproniazida



izan zen, tuberkulosiaren aurkako botika gisa garatu zena; haren efektu psikiatrikoak ikusita, eratorriak garatu ziren, fenelzina, esaterako. Tranilzipromina, fenelzina bera eta beste MAOI ez-selektibo itzulezinak depresioaren tratamendurako erabiltzen dira egun, baita itzulgarriak ere, moklobemida esaterako. Monoaminoxidasaren inhibitzaileak nahasmendu psikiatriko anitz tratatzeko erabiltzen dira, Parkinsonen gaitza, Alzheimerren gaitza eta depresioa nagusiki, eta horren baitan, depresio atipikoa tratatzeko bereziki erabilgarriak dira (16).

Toxikotasun hepatikoa, hipertentsio-krisialdiak, hemorragia larriak eta bat-bateko heriotza MAOI ugari merkatutik erretiratzearen kausa izan dira urteetan zehar (17). MAOIen eragin desiragaitzen artean aipagarria da “gazta-erreakzioa” izenez ezagutzen dena, gazta eta beste elikagai batzuetan aurkitzen den tiramina aminoazidoaren degradazioa ekiditen baitute. Ondorioz, sistema sinpatikoak bihotzean eta odol-hodietan duen eragina sendotzen du tiraminak, NAre askapena sustatuz, eta hipertentsio-krisia sufritzeko arriskua handitzen du. Erreakzio hori ekiditen duten antidepressiboak garatu dira, zehazki MAO-B isoentzimaren inhibitzaile itzulezinak, izan ere, hesteetan MAO-Ak degradatzen du tiramina dietetikoa. Bestalde, MAO-A isoformaren inhibitzaile itzulgarriek ere gazta-erreakzioa saihesten dute, maila periferikoan sortzen duten blokeoa gutxienekoa baita. Hala ere, segurtasun-profila eta eraginkortasun ertaina direla eta, ez dira asko erabiltzen gaur egun; berrikuspen sistematiko baten arabera, fenelzinen eraginkortasun-tasa plazeboarekiko % 54 ingurukoa da (18).

### 3.1.2. Antidepressibo triziklikoak (TCA)

Antidepressibo triziklikoen aurkikuntza antipsikotikoen bilaketari esker gertatu zen ustekabeen, klorpromazinaren eraginkortasuna ikusita, zientzialariak antipsikotiko hobek garatzeko ahaleginetan zeudenean. Hala, imipramina, TCA prototipikoa aurkitu zuten, antipsikotiko gisa porrot egin zuena, baina eragin antidepressiboa erakutsi zuena. Antidepressibo horiek monoaminen birxurgapena inhibitzen dute eta hartzaille muskarinikoen, histaminergikoen, serotoninergikoen eta adrenergikoen blokeoa eragin. Propietate farmakologiko egokienak dituen TCA nortriptilina da, tarte terapeutiko zabala duelako. Gainera, beste TCA batzuk ez bezala, MAOIekin eta beste antidepressibo batzuekin batera hartzeko segurua da (19). Hau abantaila garrantzitsua da depresio errepikakorra duten pazienteetan, terapia konbinatuak behar dituztenean.

Aipatutako hartzaileekin dituzten elkarrekintzak TCAen eragin desiragaitz gehien erantzule dira (eragin antimuskarinikoa eta sedazioa). Aipagarria da  $H_1$  hartzaile histaminergikoen eta  $\alpha_1$  adrenohartzaileen blokeoaren ondorioz eragiten duten sedazioa: antsiolisia terapeutikoa izan daiteke pazienteek agitazioa pairatzen dutenean, baina erabilera kronikorako eragin desiragaitz larria bihur daiteke, onartezina ere kasu askotan. Egun ez dira lehen aukerakoak, segurtasun-profila dela eta, beraz, beste antidepressiboekin konbinatuta edo beste farmakoek porrot eginez gero erabiltzen dira.

### 3.1.3. Monoaminen birxurgapenaren inhibitzaileak

Orain arte aipatutako antidepressiboak ez bezala, **serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboak (SSRI)** ekintza-mekanismo zehatza helburu izanik espresuki diseinatutako lehen farmako psikotropikoak izan ziren, hartzaileen *in vitro binding* teknologia erabiliz garatuak. Garapen horren jomuga eragin terapeutikoak lortzeko eta eragin desiragaitzak ekiditeko ekintza-mekanismo konkretua aurkitzea zen, baita TCA eta MAOIak baino seguruagoak ziren farmako antidepressiboak diseinatzea ere. Fluoxetina izan zen merkaturatu zen lehena, 1987an, eta geroztik, farmako talde hau depresioaren tratamendurako erabiliena bihurtu da. SSRI guztiek partekatzen duten ekintza farmakologikoa 5-HTaren garraiatzaileen blokeoa da, era haren eskuragarritasuna areagotzea NSZean; hala ere, talde horretako molekula batzuek hartzaile serotoninergikoen afinitatea dute, eta agonista edo antagonista gisa jokatzen dute hartzaile azpitalde batzuetan. SSRI erabilienetakoak zitalopram, eszitalopram, fluoxetina, paroxetina eta sertralina dira. Depresioa eta beste asaldura

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

psikiatriko batzuk tratatzeko indikazioak dituzte (antsietate-nahasmendua, nahasmendu obsesibo-kompulsiboa, trauma ondoko estres-nahasmendua eta abar) (20).

Eraginkortasun klinikoa tratamendua hasi eta 2 astera agertzen da, eta eraginkorrak dira pazienteen % 60 inguruan. Orokorrean, SSRIak ondo toleratzen dituzte pazienteek, eta eragin desiragaitzak gehienetan larriak ez diren arren, epe luzean tratamendua bertan behera uztera bultzatzen dezake. Horietako batzuk dira, adibidez, hesteetako asaldurak (okadak eta beherakoa), buruko mina, zorabioak, loaren alterazioak (hipersomnia edo insomnia), pisu irabaztea eta disfuntzio sexuala. Azken hori oso ohikoa da, pazienteen ehuneko altu batek sufritzen baitute, eta ez dute tolerantziarik garatzen.

**Noradrenalinaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboek (NRI)** NAren garraiatzailea blokeatzen dute NSZean, eta, hartzailerekin afinitate txikiari esker, eragin desiragaitz urriak eragiten dituzte. Erreboxetinak eraginkortasun kliniko nabarmena erakutsi du depresioaren tratamenduan, tratamenduarekiko erresistentea den depresioa barne (21). Esan bezala, eragin desiragaitzak eskasak dira, eta ez du efektu kardiobaskular kaltegarrikerik eragiten, ezta kognitibo edo motorrik ere. Erabilgarriak dira SSRIen kontraindikazioan edo pazienteek min neuropatikoak badute.

**Serotonina eta noradrenalinaren birxurgapenaren inhibitzaileak (SNRI)**, edo inhibitzaile mistoek, duloxetina eta benlafaxina besteak beste, 5-HT eta NAren xurgapena blokeatzen dute tarte sinaptikotik. Benlafaxina da ezagunena eta erabiliiena, baina kostu altua dela eta, erresistentzia kasuetan bakarrik erabiltzen da. SNRIen eraginkortasuna SSRIena baino hobea dela uste izan den arren, meta-analisi batek depresio nagusian duten eraginkortasun klinikoa parekoa dela aurkitu zuen (22).

### 3.1.4. Beste antidepressibo klasikoak

Triziklikoen eragin desiragaitzak saihestuz, haien eraginkortasuna berdintzeko farmakoen bilaketan hainbat antidepressibo garatu ziren XX. mendearen bigarren zatian.

**Trazodona** 1960ko hamarkadan garatu zen bigarren belaunaldiko antidepressiboa da. Haren ekintza-mekanismoa mistoa da: alde batetik, 5-HTaren birxurgapena blokeatzen du; bestetik, hartzaille serotoninergikoekin elkarrekintzak egiten ditu. Antagonista gisa jarduten du, 5-HT<sub>2A</sub> hartzailleengan, baita 5-HT<sub>2B</sub> eta 5-HT<sub>2C</sub>-engan, eta agonista partzial gisa, 5-HT<sub>1A</sub> hartzailleengan. Beste hartzaille batzuekin ere elkarrekintzak burutzen ditu, besteak beste, H<sub>1</sub> eta  $\alpha_1$  hartzailleekin, haiek blokeatzearen bidez efektu sedatzaile-hipnotikoa baitu. Trazodonaren eraginkortasuna depresio nagusiaren sintomen kontrolean TCA, SSRI eta SNRIenaren antzekoa da; aldiz, esan bezala eragin hipnotikoa duenez, sintoma jakin batzuk (insomnia) tratatzeko erabiltzen da, maiz beste antidepressibo batzuekin konbinatuta. Orokorrean ondo toleratzen den arren, farmako horren eragin desiragaitz ohikoenak logura, migraina, zorabioa eta aho-lehortasuna dira (23).

**Mirtazapinak** sistema serotoninergikoarengan nahiz noradrenergikoarengan eragiten du. Antidepressibo tetrazikliko honen profil farmakologikoa nahiko zabala da: sinapsi aurreko  $\alpha_2$  adrenohartzaille inhibitzaileak blokeatzen ditu (NAren askapena handitzen du tarte sinaptikoan), baita neurona serotoninergikoetako  $\alpha_2$  heterohartzailleak ere (5-HTaren askapena bultzatzen du). Beste alde batetik, 5-HT<sub>2</sub> eta 5-HT<sub>3</sub> hartzaileren antagonista da, eta 5-HT<sub>1A</sub> eta H<sub>1</sub>-en agonista. Eraginkortasun klinikoari dagokionez, mirtazapina eraginkorra da plazeboarekin alderatzen denean. Beste antidepressiboen alboan, aldiz, eraginkortasuna antzekoa da, bai SSRIekiko, bai TCAekiko. Horiekiko abantailarik erakusten ez duenez, ez da lehen aukerako farmakoa. Mirtazapinaren eragin desiragaitzik aipagarriena pisua hartzea da. Abantaila nagusien artean ditugu eragin desiragaitz sexualen falta, adineko pazienteen tolerantzia ona eta eragin kardiobaskular urriak (24).



### 3.2. Antidepressibo berriak

Antidepressibo klasikoen eraginkortasuna orokorrean eskasa da, eta eragin desiragaitzak, aipagarriak. Hori hala izanik, azken hamarkadetan zientzialariak ekintza-mekanismo alternatiboak bilatzen eta proposatzen saiatu dira, gaixotasun horren neurobiologiaren inguruko ezagutzak hazten joan diren heinean, depresioaren aurkako tratamendua hobetzeko. Nolanahi ere, substantzia berri horien eraginkortasuna oso mugatua da, baita erabilera ere. **Agomelatinaren** profil farmakologikoa bereizgarria da beste antidepressiboen aldean: melatonina neuro-hormonaren hartzaileen (MT<sub>1</sub> eta MT<sub>2</sub>) agonista da. Afinitate ertaina du 5-HTaren hartzaile batzuekiko, eta 5-HT<sub>2C</sub>-aren antagonista da. Ekintza antidepressiboa neurogenesia areagotzeko gaitasunari esker lortzen duela uste da, bereziki HCan, BDNFaren produkzioa bultzatzen baitu (25). Ikerketa batzuetan agomelatinaren eraginkortasuna antidepressibo arruntenen parekoa dela ikusi da, eta tolerantzia egokia duela depresio nagusia duten pazienteetan (26). Hala ere, oraindik ez dago emaitza arrakastatsu nahikorik lehen aukerako farmako gisa erabiltzea justifikatzen duenik, inondik inora.

**Tianeptinak**, nitrogeno eta sulfuro atomodun konposatu heteroziklikoa, propietate antsiolitiko eta antidepressiboak dauzka, eta ez du sedaziorik eragiten. Depresioaren sintoma kognitibo eta somatikoak hobetzen ditu, nahasmendu digestiboak barne (27). Haren profil farmakologikoa erabat ezberdina da;  $\mu$  hartzaile opioideekin interakzionatzen du, glutamatoaren funtzioa modulatu eta HPA ardatzaren hiperaktibazioa murrizten du, estresak eragindako HC-ko neuronen atrofia geldiaraziz. Mekanismo bereizgarri horiek eta mekanismo klasikoen absentiak azaldu lezake tianeptinaren eraginkortasuna SSRLei erantzun ez dieten pazienteengan (28), baina berriro ere, ebidentzia horiek ez dira nahikoak tratamendua bermatzeko.

**Bortioxetina** antidepressibo berriaren ekintza-mekanismoa guztiz argi ez dagoen arren, *in vitro* entseguen arabera, hartzaile serotoninergikoen antagonista eta agonista partzial gisa jarduten du, eta 5-HTaren garraiatzailea blokeatzen du (29). *In vivo* datuei dagokienez, 5-HT estrazelullarraren igoera eragiten du HCan, NArean PFCan eta HCan, eta azetilkolinarena PFCan. Proposatuta da azken mekanismo hori dela hobekuntza kognitiboaren erantzule. Epe laburreko eta epe luzeko entseguek bortioxetinaren arrakasta klinikoa erakutsi dute depresio nagusi ertaina edo larria duten pazienteetan, bereziki hobekuntzaren ondoren berriro okerrera egitea ekiditeko orduan (30). Dena den, 2017ko berrikuspen baten esanetan, bortioxetinak depresioaren tratamenduan duen lekua ez legoke argi: beste antidepressiboekin alderatuta ez duelako abantaila handirik aurkeztzen, ez delako SSRLekiko konparazio-azterketarik egin, eta gainerako konparazio-ikerketen kalitatea eskasa delako (31).

Azken urteetan depresioaren tratamenduan benetako iraultza eragin duen farmako bakarra **ketamina** izan dela esan genezake, haren berehalako eraginari esker bai depresio nagusian, bai tratamenduarekiko erresistentea den depresioan. Jatorrian anestesiko disoziatibo gisa garatu zen 60ko hamarkadan, eta ondoren aisialdiko erabilera zabaldu zen. Anestesiko gisa abantaila ugari ditu: efektu hipnotiko, analgesiko eta amnesikoak ditu aldi berean, eta arnasketa-sistemaren eta sistema kardiobaskularraren egonkortasuna mantentzen du (32). Bere kabuz, nahiz propofolarekin konbinatuta, anestesiko bezala erabiltzen da egun, fitxa teknikoak adierazten duen indikazio bakarra delako.

Bestalde, hainbat hamarkada beranduago, ketaminaren dosi subanestesikoek egoera depresiboaren hobekuntza bizkorra eragiten dutela frogatu zen. Bere eragin antidepressiboa ebaluatzeko lehen entseguan bertan, ketaminak sintomatologia depresiboaren hobetze izugarria erakutsi zuen (33). Ikerlan horretan zain bidezko dosi bakarrak pazienteen Depresiorako Hamilton Eskalaren (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) puntuazioa nabarmen murriztu zuen. Geroztik, itsuak ziren, ausazkotutako eta plazeboarekin kontrolatutako entsegu kliniko ugari haren antzeko emaitzak aurkeztu dituzte (34), eta substantzia horren eraginkortasuna frogatu dute. Bereziki nabarmena da

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

tratamendu farmakologikoarekiko erresistentzia eta terapia elektrokonbultsiboaren eraginkortasun eza erakutsi duten pazienteengan duen efektua. Horrez gain, portaera suizidaren murrizketa esanguratsua eragiten du ketaminak.

Ketamina *R*- eta *S*- enantiomeroen nahaste errazemikoa da. Bigarrena esketamina izenez ezagutzen da eta aktibitate analgesiko eta anestesiko handiagoa du ketaminak baino, baita efektu psikomimetiko gutxiago ere (35). Ketamina eta esketaminaren ekintza-mekanismoa NMDA hartzaile glutamatergikoaren antagonismoa da. Aldiz, ketaminaren eragin antidepresibo azkar eta iraunkorra ezin da NMDA hartzaileen blokeoagatik soilik azaldu. Hartzaileen blokeo horrek mekanismo eta egokitze-aldaketak martxan jartzen ditu, eta ketaminaren eragin akutuak aktibatutako seinaleztapen-bideek neurogenesia bultzatzen dute, BDNFaren ekoizpenaren bidez. Era horretan, ketamina eta esketaminaren efektu antidepresiboaren jatorria glutamatoaren askapenaren eta haren hartzaileen interakzioaren modulazioan aurkitzen da; fenomeno horiek martxan jartzen dituzten eraldaketa morfologiko neuronalek, azkenean, gogo-aldartearen gaixotasunen estres-erantzun ezegokia normalizatuko lukete. Hori, beraz, depresioan agertzen den atrofiaren aurkako ekintza-mekanismoa izan liteke.

Administrazio-bide egokienaren bilaketan hainbat zailtasun sortu dira, eta zain bidezkoa edo aho bidezkoa albo batera utzi dira, infekzioak eta beste eratako konplikazioak eta bioerabilgarritasun txikia baitituzte, hurrenez hurren. Erosotasuna eta erabilgarritasunaren nahiz segurtasunaren arteko orekaren bila, sudur bidezko bidea proposatu da: zain bidezkoarekiko eraginkortasun parekoa du, tolerantzia-profil hobez gain. Sudur bidezko esketaminaren eraginkortasuna eta segurtasuna suizidio-arriskudun pazienteengan ikertu duen entsegu bat argitaratu da berriki. Horren emaitzen arabera, bere buruaz beste egiteko burutazioen murrizketa esanguratsua eta oso azkarra eragin zuen (lehen dosia eman eta 4 ordura), sintoma depresiboen murrizketa adierazgarria dosia eman eta 11 egun igaro ziren arte, eta tolerantzia ona erakutsi zuen (36).

Ketaminak eragin antidepresibo sendo eta azkarra, segurtasun onargarria eta tolerantzia-profil egokia erakutsi du entsegu klinikoetan. Tratamenduarekiko erresistentea den depresioan ere hobekuntzak eragiten ditu, suizidio-asmoak murrizteaz gainera. Emaitza horiek guztiek erabilgarritasun handia ematen diote farmakoari, baina zenbait alderdi eztabaidan eta argitzeke daude oraindik: badirudi dosi bakarraren efektuaren iraupena astebete ingurukoa dela, eta posologia egokiena zehazteko ikerketa gehiagoren beharra dago. Bi enantiomeroen potentzia eta efektua alderatzen duten entsegu batzuek emaitza kontrajarriak lortu dituzte (37), bai segurtasunari dagokionez, baita eraginaren iraupenari dagokionez ere; administrazio-bideen bioerabilgarritasuna eta eraginkortasunaren baliokidetasuna alderatzen dituzten ikerketak egitea ere komenigarria litzateke. Horrez guztiaz gain, *in vitro* eta animalia-entseguak ezinbestekoak izango dira ketaminaren ekintza-mekanismoa zehatza argitzeko, sistema glutamatergikoan eta neurogenesian nola eragiten duen aurkitzeko xedez.

### 3.3. Etorkizuneko antidepresiboak

Berriki garatu diren farmako antidepresiboen emaitzak aldakorrek dira, aurreko atalean azaldu den bezala: batzuek potentzial handia izanik, etorkizun hurbilean erabilera zabaltzeko aukera emango dute (ketamina); beste batzuek, eraginkortasun ertaina eta aplikazio kliniko mugatua dute (agomelatina, tianeptina). Depresioaren neurobiologiak gehiago jakin dugun neurrian, erabat bestelako bideak proposatu dira haren tratamendurako. Arlo horretan substantzia haluzinogenoak gailentzen dira, eta psikiatrian aspalditik ezagutzen eta erabili izan diren arren, azken urteetan haienganako interesa eta ikerketarako finantziazioa berpiztu egin dira.

Psikodelikoak ere deituak, erabilera zabala izan zuten 40ko eta 60ko hamarkaden bitartean, neurologiaren eta psikiatriaren eremuetako ikerketa terapeutikoan. Zoritxarrez, 1960tik aurrerako

aisialdiko erabilerak eta legez kanpo saltzeak hondamendia ekarri zuen psikodelikoen ikerketara (38). 1970. urtetik aurrera azido lisergikoaren dietilamida (LSD), psilozibina, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) eta beste hainbat substantzia haluzinogeno Amerikako Estatu Batuetako Drogen Kontrolerako Administrazioak (*Drug Enforcement Administration*, DEA) Kontrolpeko Substantzien Legearen I. Sailkapenean (*Schedule I, Controlled Substance Act*) sartu zituen, eta haien erabilera erabat legez kanpo utzi zuen. Sailkapen horren barne jasotzen diren substantziek ez dute erabilera mediko aitorturik, gaizki erabiltzeko arrisku potentzial handia dute eta haien erabilera arriskutsua kontsideratzen da.

Legearen murriztapenek ikerketa izugarri mugatu duten arren, debekuen aurretik egin ziren entseguek nahiz azken hamarkadetan eskuratu diren datuek psikodelikoen eragin terapeutikoen ebidentzia oparoa iradokitzen dute. Gaixotasun psikiatriko ugaritan frogatu da substantzia mota horien eraginkortasuna, kasurako, depresioan, antsietatean, asaldura obsesibo-konpultsiboan, adikzioan eta trauma-ondoko estres-asalduran (potentzial terapeutikoen berrikuspena: 38). Depresioan zentratuz, hainbat molekula aztertu dira entsegu klinikoetan. Paziente kopurua oso mugatua den arren, eta baldintza klinikoak murriztaileak, emaitza harrigarriak lortu dira konposatu horiekin.

### 3.3.1. Psilozibina

Psilozibina jatorri naturaleko substantzia haluzinogenoa da, *Psilocybe* generoko onddoek ekoiztua nagusiki. Alkaloide hau triptaminaren eratorria da, eta aho bidez kontsumitzean, berehalako metabolismo hepatikoaren bidez psilozina bilakatzen da, defosforilazio-erreakzioa dela medio. Kultura batzuetan gizakiek mendeetan zehar kontsumitu dute psilozibina testuinguru erlijiosoan eta giro espiritualean, Erdialdeko eta Hego Amerikan bereziki. Efectu akutuen artean pertzepzioaren (ikusmen-haluzinazioak, sinestesia), kognizioaren eta portaeraren aldaketak aipa daitezke. Eragin psikologiko garrantzitsuak ere baditu, esaterako, erlaxazioa, barregura, emozio-atariaren aldaketak (sugestio-mailaren jaitsiera) eta abar.

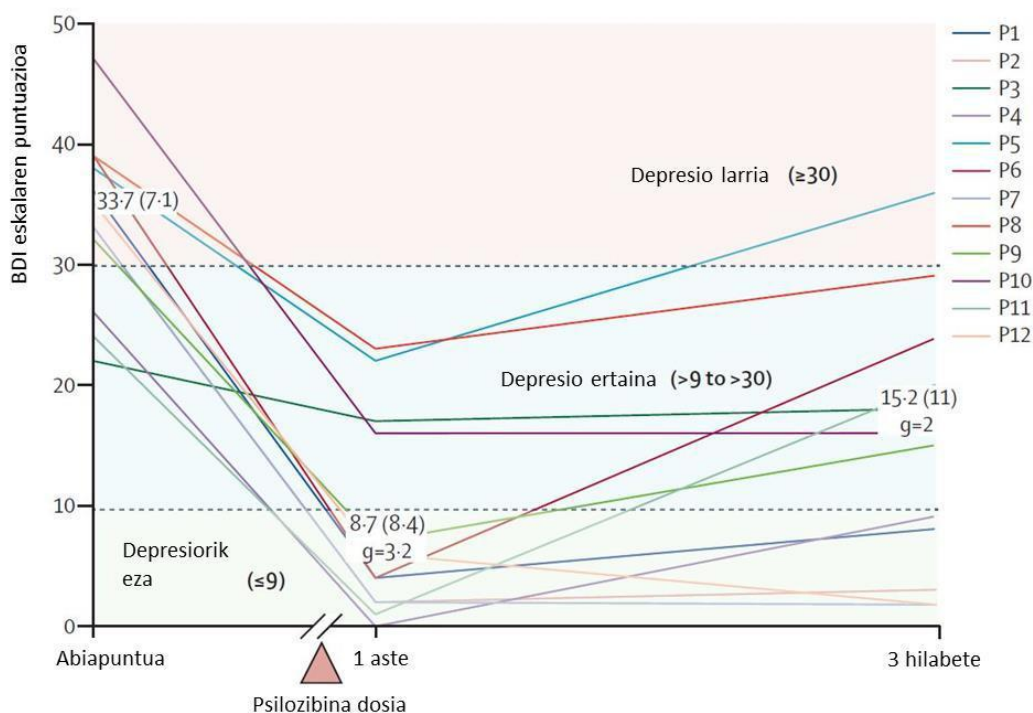
Psilozibinaren kontsumoak eragiten dituen onura psikologikoak behin eta berriro frogatu dira boluntario osasuntsuekin egindako ikerlanetan (39, 40, 41). Eragindako efektu psikologikoen artean afektu positiboen areagotzea eta negatiboen murriztea, esperientzia espiritual-mistikoak, esangura pertsonal handiko bizipenak, jarrera-aldaketa positiboak, gogo-aldartearen eta bizi-kalitatearen hobekuntza dira aipagarrienak. Subjektu osasuntsuetan psilozibina-dosi bakarrak edo bi dosik eragin ditzaketen efektu onuragarriak ikusita, zenbait nahasmendu psikiatrikoengan dituzten eraginak esploratu dira. Depresioaren tratamendurako psilozibinarekin egin diren entsegu klinikoak ebaluatzen dituen meta-analisi baten arabera, psilozibinak depresioaren eta antsietatearen murrizketa esanguratsua eragin zuen entsegu guztietan (42), eta epe luzeko jarraipena egin zen kasuetan, efektuak esanguratsuak mantendu ziren tratamendua burutu eta hiru hilabetera (2. irudia).

Psilozibinaren erabileraren alderdi oso garrantzitsu bat testuingurua da. Psikodeliko gehienekin gertatzen den moduan, ingurugiroak nahiz kontsumitzailearen egoera psikologikoak esperientzia psikodelikoan eragin izugarria dute (43). Horregatik, entsegu klinikoetan *psikodelikoez lagundutako psikoterapiak* hitz egiten da: psilozibinaren administrazioa aho bidez egiten da psikoterapia-sesio baten barnean, eta beti inguru klinikoan. Esan bezala, saio psikodeliko bakarra edo denboran banatutako bi aurrera eramaten dira kasu gehienetan, eta pazienteak euskarri psikologikoa jasotzen du saioaren aurretik, saioak irauten duen bitartean eta ondoren (44). Tratamendu antidepresibo klasikoaren alloan, psilozibinaren erabilerak eredu terapeutikoen erabateko aldaketa planteatzen

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

du, terapia psikologikoaren garrantzia nabarmentzen baitu, eta posologiaren sinplifikazioa, baina baita baliabide profesionalen beharra ere.

**2. irudia.** Depresioaren *Beck Depression Inventory* (BDI) eskalaren puntuazioak psilozibinarekin egindako entsegu baten 12 pazienteetan. Paziente bakoitzak BDI eskalan lortu zuen hasierako puntuazioa, psilozibina dosia jaso eta astebetera, eta 3 hilabetera lortutako puntuazioa adierazten dira. Puntuazioaren jaitsiera esanguratsua izan zen paziente guztietan, sintoma depresiboen hobekuntza azkarra adieraziz. Gainera, hobekuntza denboran mantendu zen kasu gehienetan. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Uzt;3(7):619-627 (moldatua).



Psilozibinaren ekintza-mekanismoari dagokionez, 5-HT<sub>2A</sub> hartzailen afinitate handiko agonista da, eta garun-azaleko hartzaille horiek estimulatuz eragiten ditu haluzinazioak, gainerako haluzinogeno klasikoek bezala (45). Beste hartzaille serotoninergiko batzuekin ere elkarrekintzak ditu (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>), baina afinitate txikiagoz. Hartzaille neuronaletan eragitean, psikodelikoen eragin akutua azal daitezke, haien blokeo farmakologikoak (46) edo ezabapen transgenikoak (47) eragin haluzinogenoak saihesten dituzte eta. Hala ere, psilozibinaren eragin antidepresiboaren ekintza-mekanismoa ez dago guztiz argi, ezta denboran duen iraupenarena ere. Proposatzen diren hipotesien arabera psikodelikoen plastikotasun neuronalaren eragitea, eta ildorretatik, epe luzeko aldaketa morfologikoak eragin antidepresibo mantendua azalduko lukete. Aldaketa morfologikoetatik eratorritako aldaketa funtzionalen ebidentziak ere badaude: neuroirudi bidezko ikerketa ugari aldaketak aurkitu dituzte pazienteen zirkuitu neuronaletan, esaterako, konektibitate funtzionalaren murrizketa AMY eta PFCaren artean (48). Garuneko bi eremu horien arteko komunikazioaren murrizketa sintoma depresiboaren hobekuntzarekin lotu da gainera. Hortaz, benetako erronka da gaur egungo zientziarentzat psilozibinaren efektu akutuen eta kronikoen arteko erlazioa argitzea.

### 3.3.2. Beste haluzinogeno batzuk

Psilozibinaren etorkizun handieneko substantzia dirudi haluzinogenoen artean, haren segurtasun-profil onari, tolerantzia egokiari eta farmakozinetika azkarrari esker, baina beste zenbait molekulak ere emaitza positiboak erakutsi dituzte depresioaren tratamendurako entseguetan. Esaterako, aiahuaska

edabe tradizionala, Amazoniako erritueta kontsumitzen dena, depresio erresistentearen tratamendurako frogatu da. Aiahuaskaren efektu psikoaktiboa haren osagai aktiboari, dimetil triptaminari (DMT), egozten zaio, 5-HT<sub>2A</sub> hartzaileen agonista dena, hain zuzen (49). Aiahuaskak sintoma depresiboen murrizketa esanguratsua eragiteaz gain, eragin antsiolitikoa ere badu, denboran iraunkorra dena. Entsegu itsu bikoitz batean eraginkortasuna aurkeztu zuen aiahuaska-dosi bakarrak, plazeboarekin alderatuta (50).

Efektu horiek paziente deprimituetan frogatzeaz gain, entsegu aurreklinikoek animalia-ereduetan erreplikatzeko lortu dute. Animalien portaera-probetan sintomatologia depresiboaren adierazle diren jokabideak murrizten ditu, eta parametro neurokimikoak aldatu. Besteak beste, BDNFaren areagotzea behatu da saguen HCan. Horrez gain, depresioaren eredu diren primateetan egindako entseguetan aiahuaska-dosi bakarrak sintomen hobekuntza eragiten duela ikusi da (49). Ebidentzia horiek guztiek aiahuaskaren potentzial antidepresiboa agerian uzten dute, baina goiz da depresioaren tratamenduan izan dezakeen papera erabakitzeko.

#### 4. Ondorioak

Depresioa ohiko gaixotasun psikiatrikoa da, haren intzidentzia geroz eta altuagoa da eta gizartearentzat dakarren zama sanitarioa, ekonomikoa eta soziala, larria. Badakigu haren garapenean faktore anitzek eragina dutela, baina ez dugu haren jatorriaren ezagutza zehatzik.

Depresioan agertzen diren alterazio neurobiologikoak deskribatu dira ikuspuntu ezberdinetatik. Teoria monoaminergikoaren arabera, monoamina-mailen jaitsierak depresioa eragiten du, eta hala demostratzen dute gaixoen garunen *postmortem* ikerketek, nahiz monoaminen aitzindarien faltak eragindako berrerortzeak deskribatzen dituzten entseguak. HPA ardatzaren estres-erregulazio funtzioa hondatuta dago paziente deprimituetan, eta haren hiperaktibitatea deskribatu da, glukokortikoideekiko erresistentziaren bidez mantentzen dena. Ardatz horren funtzionamenduan inplikaturako hartzaile zelularren espresioa ere aldatuta dago. Hipotesi neurotrofikoari dagokionez, depresioan agertzen diren neuroplastikotasunaren eta neurogenesiaren nahasmenduak deskribatzen ditu. Faktore neurotrofikoek murrizketak garuneko anormaltasun morfofuntzionalak eragiten ditu, gaixoen garun-azterketek adierazten duten moduan, besteak beste, HCaren, PFCko gune batzuen eta AMYaren bolumenaren aldaketak ageri dira eta. Teoria neuroinflamatorioak pazienteen inflamazio-egoera eta sistema immunearen aktibazioa hartzen ditu depresioaren eragiletzat, periferiako zitokina proinflamatorioek hantura zentrala eragiten baitute. Maila zentrolean, hantura-erantzuna mikrogliaaren aktibazioari esker bideratzen da, estresak eta beste faktore batzuek induzituta. Mikrogliaaren aktibazioak dakarren zitokinen askapenak astrozitoen eta neuronen kaltea eragiten du. Azkenik, glutamatoaren hipotesiaren arabera, neurotransmisore kitzikatzaila horren askapena, metabolismoa eta birxurgapena kaltetuta egoteak sinapsi neuronalen endekapena ekarriko luke, portaerarekin, emozioekin eta kognizioarekin lotutako garun-eremuetan. Epe luzera sortutako aldaketa estruktural eta morfologikoak depresioaren sintoma gisa adierazten dira.

Antidepresiboek aipaturako nahasmendu gehien normalizazioa eragiten dute, eta bide batez sintomen kontrola ahalbidetzen dute, pazienteen ehuneko batean. Aldiz, haien eraginkortasun-tasa ez da bikaina, eta gehienetan, eragin desiragaitz ertain eta larriak agertzen dira tratamenduan zehar. Antidepresiboen artean gehien erabiltzen dira klasikoak deiturikoak, haien aurkikuntza aspaldikoa izanagatik ere. TCA, MAOI eta monoaminen birxurgapenaren inhibitzaileak lehen edo bigarren aukerakoak dira depresioaren tratamenduan, baina maiz egiten dute porrot sintomen hobekuntzan. Bigarren belaunaldiko antidepresiboek, mirtazapina eta trazodona, tratamenduaren hobekuntza arina ekarri zuten, baita segurtasun-profilarena ere; hala ere, haien eragin desiragaitzak askotarikoak dira, eta larriak izan daitezke.

Farmako berritzaileagoen artean ekintza-mekanismo ezberdinak begiesten dituztenak aurki ditzakegu: agomelatina, tianeptina eta bortioxetina. Eraginkortasun mugatua dute, kasu askotan ez



Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

dira plazeboa baino hobek, eta haien erabilera ez dago oso hedatuta. Azken hamarkadan beste batzuen gaintik nabarmendu den farmakoa ketamina izan da, haren eragin antidepresibo azkarragatik, tolerantzia onari eta segurtasun egokiari esker, eta entsegu kliniko asko garatzen ari dira egun, dosien eta posologiaren diseinu egokirako bereziki.

Depresioaren tratamendu berrien ikerketaren ildoan aurrea hartu dute substantzia haluzinogenoek. Oso fase goiztiarretan daude, haien erabilera mugatzen duen legeria zorrotza dela medio, baina orain arte burututako entsegu klinikoek emaitza oparoak eman dituzte. Psikodelikoek potentzial izugarria dute gaixotasun psikiatrikoen tratamendurako, eta bereziki nabarmena da psilozibinaren eragina depresioa duten pazienteetan. Psilozibinaren nahiz beste haluzinogenoen mekanismoak argitza ezinbestekoa da haien erabilera eta segurtasun optimoa bermatzeko. Horretarako, *in vitro* nahiz *in vivo* entseguak, animalia ereduak eta beste tresna batzuk erabiltzen dituzten ikerketa-proiektuak garatu beharra dago. Gaixotasun psikiatrikoen tratamenduaren norabide berria markatu lezakete substantzia hauek eta pazienteen bizi-kalitatearen hobekuntzan lagundu.

## 5. Erreferentzia bibliografikoak

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization, c2020. Depression. Fact sheet: 2020 Urt 30 [Kontsulta: 2020-04-12]; [3 or.]. Eskuragarri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018 Aza;392(10161):2299-2312.
3. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Mai;47(5):411-418.
4. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7:5-13.
5. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008 Ira;31(9):464-468.
6. López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E.Bennet Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*. 1998 Api 15;43(8):547-573.
7. Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Owens MJ, Miller AH. Steroid-independent translocation of the glucocorticoid receptor by the antidepressant desipramine. *Mol Pharmacol*. 1997 Urr;52(4):571-581.
8. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Abu;60(8):804-815.
9. Sterner EY, Kalynchuk LE. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Eka 30;34(5):777-790.
10. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:105-122.
11. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar;37(3):519-533.
12. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009 Mai 1;65(9):732-741.
13. Musazzi L, Treccani G, Popoli M. Glutamate hypothesis of depression and its consequences for antidepressant treatments. *Expert Rev Neurother*. 2012 Urr;12(10):1169-1172.
14. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2010 Aza 1;68(9):785-794.
15. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, Hu XP, Miller AH. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. Version 2. *Mol Psychiatry*. 2016 Urr;21(10):1351-1357.

16. Chockalingam R, Gott BM, Conway CR. Tricyclic Antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look? *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:37-48.
17. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Api;7(4):295-309.
18. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Mai;12(3):185-219.
19. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007 Uzt;151(6):737-748.
20. Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135-144.
21. Page ME. The promises and pitfalls of reboxetine. *CNS Drug Rev*. 2003 Winter;9(4):327-342.
22. Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Api;35(2):177-188.
23. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A, Scaglione F, Vampini C, Fagiolini A. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv Psichiatr*. 2019 Uzt;54(4):137-149.
24. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
25. Calabrese F, Molteni R, Gabriel C, Mocaer E, Racagni G, Riva MA. Modulation of neuroplastic molecules in selected brain regions after chronic administration of the novel antidepressant agomelatine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mai;215(2):267-275.
26. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Api 7;391(10128):1357-1366.
27. Alamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, Zaragozá C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019 Uzt;12(3):170-186.
28. Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, Lee SH, Sung HM, Pae CU, Koo BH, Kim W. Tianeptine combination for partial or non-response to selective serotonin re-uptake inhibitor monotherapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Mai;67(4):219-227.
29. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015 Urt;145:43-57.
30. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2012 Urr;28(10):1717-1724.
31. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Uzt 5;7(7):CD011520.
32. Borrega L, Saumell M, Isasti A, Aretxabala X, Gonzalez-Burguera I, López de Jesús M, García del Caño G, Sallés J, Barrondo S. Ketaminaren eragin antidepresiboak. Ekintza mekanismo berriak farmako antidepresiboen bilaketarako. *Ekaia*. 2019;35:41-56.
33. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Ots 15;47(4):351-354.
34. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*. 2018 Mai;32(5):411-420.
35. Muller J, Pentylala S, Dilger J, Pentylala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Eka;6(3):185-192.
36. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, Pinter C, Hough D, Sanacora G, Manji H, Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019 Urt;17(1):55-65.

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

37. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, Dong C, Hashimoto K. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry*. 2015 Ira 1;5(9):e632.
38. Chi T, Gold JA. A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. *J Neurol Sci*. 2020 Api 15;411:116715.
39. Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol*. 2008 Abu;22(6):621-632.
40. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep*. 2020 Ots 10;10(1):2214.
41. Madsen MK, Fisher PM, Stenbæk DS, Kristiansen S, Burmester D, Lehel S, Páleníček T, Kuchař M, Svarer C, Ozenne B, Knudsen GM. A single psilocybin dose is associated with long-term increased mindfulness, preceded by a proportional change in neocortical 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Api;33:71-80.
42. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020 Ots;284:112749.
43. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008 Abu;22(6):603-620.
44. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, Pilling S, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Curran HV, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Ots;235(2):399-408.
45. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, Lira A, Bradley-Moore M, Ge Y, Zhou Q, Sealton SC, Gingrich JA. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*. 2007 Ots 1;53(3):439-452.
46. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998 Abe 1;9(17):3897-3902.
47. Halberstadt AL, Koedood L, Powell SB, Geyer MA. Differential contributions of serotonin receptors to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens in mice. *J Psychopharmacol*. 2011 Aza;25(11):1548-1561.
48. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2020 Ots;34(2):167-180.
49. Dos Santos RG, Hallak JEC. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Urt;108:423-434.
50. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osório FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tófoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, Araújo DB. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019 Mar;49(4):655-663.

## **Ariketa fisikoaren eragina kognizio-galera duten adindu instituzionalizatuen funtzio kognitiboan eta fisikoan: berrikuspen sistematikoa**

### *Effect of exercise on cognitive and physical function in institutionalized older adults with cognitive impairment: systematic review*

Maidier Urlezaga Igartua, Izaro Esain Castaños, Susana Maria Gil Orozko,  
Iraia Bidaurrazaga Lopez de Letona

UPV/EHU, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Leioa

*iraia.bidaurrazaga@ehu.eus*

#### **Laburpena**

Azken urteotan kognizioaren galeraren prebalentzia handitu egin da adinduen artean, mendekotasuna pairatzeko eta instituzionalizatuak izateko arrazoietako bat izanik. Literaturaren arabera, ariketa fisikoak hobekuntzak eragin ditzake adinduetan, eta zehazki kognizioaren galera dutenetan, bai funtzio kognitiboan zein funtzio fisikoan. Hala ere, aldaketa horiek eragiteko ariketa motari buruzko adostasunik ez da aurkitu. Horrela, berrikuspen sistematiko honen helburu nagusia da ausazko entsegu kliniko desberdinetan aztertzea zer eragin daukan ariketa fisikoak galera kognitiboa duten adindu instituzionalizatuen funtzio kognitiboan. Bigarren mailako helburu gisa, funtzio fisikoan ere ariketa fisikoak nola eragiten duen aztertu nahi izan da. Hori lortzeko Pubmed datu-basean ausazko entsegu klinikoen bilaketa sistematikoa egin da barneratze- eta kanporatze-irizpideak kontuan izanda. PEDro eskalaren bitartez ikerketen kalitate metodologikoa balioztatu da. Guztira berrikuspenean 7 ikerketa aztertu dira. Ikerketa guztietan interbentzio-taldeetan ariketa fisiko aerobikoa edo osagai anitzeko ariketa fisikoa egin zen. Funtzio kognitiboari dagokionez, 3 ikerlanetako interbentzio-taldeek estatistikaren aldetik modu esanguratsuan hobera egin zuten, beste hirutan ez zen emaitza adierazgarri aurkitu, eta azken taldean emaitzak nabarmen eskatu ziren. Funtzio fisikoari dagokionez, emaitzak askotarikoak izan ziren, hobetu, mantendu zein eskatu zelarik parte-hartzaileen funtzioa. Ariketa fisikoak efektu positiboak ditu adindu instituzionalizatuen funtzio kognitiboan, nahiz eta kognizioaren galeraren mailaren arabera emaitzak aldakorrak izan. Era berean, funtzio fisikoan ere hobekuntzak ikusi direla aipagarria da, nahiz eta kasu gehienetan emaitzak estatistikoki adierazgarriak ez izan.

Gako-hitzak: instituzionalizazioa, kognizio-galera, ariketa fisikoa, funtzio kognitiboa, funtzio fisikoa.

#### **Abstract**

*In recent years, the prevalence of cognitive impairment has increased among the elderly, becoming one of the main reasons for suffering dependency and being institutionalized. Previously in the literature it has been reported that exercise induces improvements on cognitive and physical function in older adults with cognitive impairment. However, there is no consensus regarding the appropriate exercise type to approach those improvements. Therefore, the main aim of the present study was to perform a systematic review regarding the effects of exercise on cognitive function of institutionalized older adults with cognitive impairment. In addition, a second aim was to evaluate the effects of exercise in physical function. To achieve this aim a systematic review of clinical trials was performed on the Pubmed database. Methodological quality was assessed using the PEDro scale. A total of 7*

Maidier Urlezaga, Izaro Esain, Susana Maria Gil, Iraia Bidaurrazaga

*studies were analyzed. In all the analyzed studies the intervention group performed aerobic or multicomponent exercises. As regards to cognitive function while significant improvements were observed in 3 studies, in other 3 studies cognitive function did not change. Besides, a cognitive decline was observed in the intervention group in one study. Concerning physical function, results were heterogeneous. Exercise has a positive effect on cognitive function in older adults with cognitive impairment although the cognitive impairment level affects the proportion of its benefits. Similarly, exercise seems to improve physical function although in most of the studies these results are not statistically significant.*

*Key words: institutionalized, cognitive impairment, physical activity, cognitive function, physical function*

Bidalia: 2020.09.16

Onartua: 2020.11.16

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2020.312>

## 1. Sarrera eta helburuak

Azken urteotako aurrerapen teknologikoak eta medikoak, jaiotza-tasaren murrizketak, bizi-ohituren aldaketak, bizitzeko materialen hobekuntzak, hezkuntza- eta osasun-zerbitzuak erabiltzeko aukera hobetzeak, besteak beste, gaur egungo bizi-itxaropena nabarmen handitzea ekarri dute (1). Gainera, egungo mundu-mailako arazoaren artean biztanleriaren zahartzea dago, hain zuzen, sistema soziosanitarioen jasagarritasunerako erronka dena. Horrela, 2000. eta 2050. urteen bitartean 60 urtetik gorakoaren populazioa bikoiztu egingo dela aurreikusten da, biztanleria totalaren % 11 izatek % 22 izatera pasatuz (605 milioitik 2.000 milioira, alegia) (2).

Fenomeno soziodemografiko honek ekarri du antzina ohikoagoak ziren gaixotasunen kopurua txikitzea (helduak hilarazten zituztenak) eta gaixotasun edo patologia kronikoak gailentzea: besteak beste, kognizioaren galera eta demenziak, gaitz mental eta neurologikoak, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa edo arnas aparatuko bestelako gaixotasun kronikoak, gaixotasun osteomuskularrak, diabetesa edo kardiopatiak (3). Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) arabera (4), kognizioaren galerak edo demenziak aparteko garrantzia hartu du, mundu-mailan gutxi gorabehera 50 milioi pertsonak pairatzen dutelako eta 60 urtetik gorako populazioaren % 5-% 8k sufritzen duelako. Aranda eta Calabria autoreen hitzetan (5), kognizioaren galera eta demenzia burmuinari kaltea eragiten dioten egoerek sortzen dituzte, bai burmuinean zuzenean edota zeharka. Horrela, kognizioaren galerak adinduaren funtzio kognitiboaren hainbat arlotan arazoak izateari egiten dio erreferentzia, hala nola oroimenari, gauza berriak ikasteari, kontzentrazioari edo eguneroko bizitzan erabakiak hartzeari (4).

OMEren arabera (6), kognizioaren galerak gaitasun funtzionala baldintza dezake eta, beraz, garrantzitsua da ondo ezagutzea adinduen zaintza egokia ahalbidetzeko. Kognizioaren galera larriak domeinu kognitibo batean edo gehiagotan dagoen narriadura hartzen du barne. Aranda eta Calabria-aren arabera (5), demenzia horien artean, alzheimerra da ohikoena mendebaldeko herrietan, kasu guztien % 60 izanik; horren atzetik demenzia baskularra (kasuen % 20) eta Lewy gorputzen demenziak daude, hurrenez hurren. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-aren arabera (7), alzheimererako, demenzia baskularerako eta Lewy gorputzen demenziarako ez dago sendabiderik, baina sintomen murrizketarako eta gaixotasunaren aurrerapena gutxitzeko tratamendua badago: hain zuzen, terapia farmakologikoa, terapia okupazionala, fisioterapia, eta beste espezialitate batzuk biltzen dituzten terapiak. Orokorrean, terapia hauek diziplina anitzeko taldeetan egiten dira.

OMEren esanetan (4), kognizioaren galeraren eta demenziaren arrisku-faktore nagusia adina da, nahiz eta beste batzuk ere kontuan hartu behar diren, hala nola depresioa, hezkuntza-maila baxua, isolamendu soziala eta inaktibitate kognitiboa. Kognizioaren galera izateak ezgaitasun- eta mendekotasun-maila handitzen du, eguneroko bizitzako oinarrizko jarduerak eta jarduera instrumentalak egiteko ezintasuna erakusten baitute adinduek. Hori gutzia dela eta, pertsona horien



familiarentzat zaintza-lanak egitea zaila suertatzen da (8). Horregatik, instituzionalizatuen edo egoitzetan bizi direnen adinduen kopurua handitu egin da azken urteotan (2). Horrela, egoitzetan bizi diren adinduen 1/3etik 2/3era demenzia daukate (9).

Ikus daitekeenez, aipatutakoaren arabera argi dago instituzionalizatutako adinduak komunitatean bizi diren adinduak baino mendekotasun handiagoa erakusten dutela funtzio fisikoan (9). Horrela, egoitzetan bizi diren adinduek, orokorrean, eta demenzia dutenek, bereziki, komunitatean bizi direnek baino arreta sanitario eta bizi-kalitate eskasagoa dute; horren arrazoietakoa bat aktibitate falta da (5, 9). Izan ere, aurretik aipatu bezala, dependentzia-maila handiagoa dute eta, besteak beste, ariketa fisikoa egiteko aukera gutxi izaten dute (9).

Literaturaren arabera, ariketa fisikoak hainbat aldaketa sortzen ditu funtzio kognitiboan, hala nola osasun kardiobaskularraren hobekuntza, "Brain Derived Neurotrophic factor"-aren (BDNF) ekoizpena, intsulinarenganako sentsibilitatearen hobekuntza, eta estresaren eta hanturaren murrizketa (10). Horiek guztiak funtzio kognitiboaren hobekuntza eragiten duten mekanismoekin erlazionatu izan dira. Adibidez, erresistentzia lantzeko ariketek funtzio kognitiboan efektu positiboa dutela baieztatu dute Landrigan eta lankideek (11). Horretaz gain, Chapel eta lankideen (12) ikerketaren emaitzen arabera, indar-ariketek (zehazki banda elastikoekin egindako ariketek) funtzio fisikoa hobetzeaz gain, zitokina antiinflamatorioen kontzentrazioa ere handitzen dute, eta funtzio kognitibo orokorra hobetu. Gainera, azkeneko urteetan ikusi da ariketa fisikoan oinarritutako osagai anitzeko interbentzioak gai direla pazienteen kognizioaren galera murrizteko eta substantzia grisaren bolumena handitzeko (13). Hain zuzen ere, osagai anitzeko ariketa fisikoak gaitasun fisiko bat baino gehiago elkarrekin lantzen dituzten interbentzioak dira (oreka, erresistentzia, indarra, malgutasuna...). Hala ere, nahiz eta ariketa fisikoarekin funtzio kognitiboaren hobekuntza ikusi, ariketaren parametro egokiak ez dira oraindik ere ezagutzen (14).

Funtzio fisikoari dagokionez, zenbait autoreren arabera, adinduen dependentzia-maila gutxitzeko ezinbestekoa da interbentzio ez-farmakologikoa (entrenamendu funtzionala zein ariketa fisikoa) (9). Horrela, hainbat ikerketak erakutsi dutenez, mugimenduaren estimulazioak demenziadun pazienteetan hobekuntzak eragiten ditu, besteak beste, egoera fisikoan (adibidez, muskuluen indarrean eta erresistentzian) eta funtzionaltasunean (esaterako, higiene pertsonalerako edo janzteko gaitasunaren hobekuntza) (9). Ildo berari jarraituz, Cancela, De Oliveira eta Rodríguez - Fuentes-en (15) arabera, indar-entrenamendua eta bihotz-biriketako erresistentzia lantzeak onurak ekar ditzake funtzio fisikoan. Hain zuzen ere, entrenamendu espezifiko horrekin, batez ere beheko gorputz-adarretako indarra eta erresistentzia hobetzea, masa muskularra handitzea, gantza gutxitzea eta presio sistolikoa jaitea lortzen dela ikusi dute. Aldiz, Henskens eta lankideek (9) egindako ikerketaren arabera, ariketa fisikoak ez du pazienteen funtzio fisikoa hobetzen, kognizioaren galera daukaten pazienteetan ariketa fisikoarekiko atxikimendua lortzea zaila baita. Hortaz, ikerketa desberdinen artean ikusitako desadostasuna kontuan izanik, zaila da ariketa fisikoak kognizioaren galera duten pertsonen funtzioan duen eragina nolakoa den baieztatzea.

Literaturaren arabera, adostasun falta nabarmena dago bai kognizioaren zein funtzioaren aldetik hobekuntzak eragiten dituen ariketa fisiko motaren inguruan demenzia edo kognizioaren galera duten adinduetan (14). Beraz, berrikuspen sistematiko honen helburu nagusia izan da ausazko entsegu kliniko desberdinetan ariketa fisikoak kognizioaren galera duten adindu instituzionalizatuen funtzio kognitiboan duen eragina aztertzea. Gainera, bigarren helburu gisa, ariketa fisikoak funtzio fisikoan ere nola eragiten duen aztertu nahi izan da.

## 2. Materialak eta metodoak

Dementziadun pazienteetan ariketa fisikoak funtzio kognitiboan eragiten dituen aldaketak aztertzeko asmoz, berrikuspen sistematikoa egin da. Horretarako, Pubmed datu-basea erabili da. Bilaketa 2019ko irailaren 30etik urriaren 12ra bitartean egin da. Erabilitako gako-hitzak 1. taulan zehazten dira eta, horien artean, bilaketa zehatzagoa izateko *exercise* hitza *exercis\** bezala bilatu da, *elder* — *elder\**— zein *old* — *old\**— bezala.

Maidier Urlezaga, Izaro Esain, Susana Maria Gil, Iraia Bidaurrazaga

Operadore boolearrei dagokienez, “OR” eta “AND” erabili dira, gako-hitzeekin konbinatuz artikulua baliagarriak aurkitzeko. Bilaketa egiteko lehendabizi “OR” operadorea erabili da, sinonimoak edo antzekoak diren hitzak batzeko, eta behin horiek aurkituta, “AND” erabili izan da sentsikortasun eta espezifikotasun handiagoa emateko.

Bestalde, MeSH (*Medical Subject Headings*) bilaketa medikoa aktibatu da hitzen esanahien artean errakuntzarik ez egoteko; adibidez, *physical activity*, *cognitive impairment* edo *nursing home* gako-hitzeekin.

Gainera, operadore boolearrak eta MeSH bilaketa egin ostean, agertu diren artikuluei entsegu klinikoen (*clinical trial*) iragazkia gehitu zaie.

Esan bezala, bilaketa honako irizpideetan oinarrituta egin da:

Barneratze-irizpideak:

- Artikuluen diseinua ausazko entsegu klinikoa izatea.
- 60 urte baino nagusiagoak diren adinduak aztergai izatea.
- Dementziadun eta instituzionalizatutako adinduekin egin izatea.
- Funtzio kognitiboa neurtzea.
- Ariketa fisikoa erabiltzea gutxienez interbentzio-talde batean.

Kanporatze-irizpideak:

- Artikuluen diseinua berrikuspen sistematikoa, meta-analisia, ausazkoa ez den entsegu klinikoa edo entsegu kliniko baten protokoloa izatea.
- Dementziarik gabeko eta komunitatean bizi diren pazienteetan egin izatea.
- Ariketa fisikoa ez den beste interbentzio batzuk proposatu izana.

Aurkitutako artikuluen kalitatea neurtzeko PEDro eskala erabili da. Eskala hori Verhagen-ek eta bere laguntzaileek sortutako *Delphi* zerrendan oinarritzen da (16). PEDro eskalaren helburua ausazko entsegu klinikoen baliozkotasuna era azkarrean identifikatzea eta emaitzen interpretazioa egin ahal izateko informazio estatistiko nahikoa daukaten edo ez ezagutzea da. Bertan, 11 galdera azaltzen dira eta horiei “bai” edo “ez” erantzun ondoren (baiezkoa denean zeinu positiboa (+) eta ezezkoren kasuan negatiboa (-) jarriz), gehienezko 11 puntuazioa lor daiteke. 11 puntu dituzten artikulua, beraz, kalitate handiena erakusten dutenak dira, eta, 0 puntu dutenak, aldiz, balio baxuena dutenak. Horretaz gain, zehertasuna ekiditeko, artikuluen kalitatearen eskala bi pertsona independentek pasatu dute (M.U. eta S.I.), beste bi pertsonaren artean informazioa bateratu da (I.E. eta I.B.) eta, azkenik, desadostasunak eztabaida bidez onetsi dira.

### 1. taula. Berrikuspen sistematikorako erabilitako bilaketa-estrategia.

Pubmed

- #1 “Exercis\*” [MeSH Terms]
- #2 “Physical activity” [MeSH Terms]
- #3 “Cognitive impairment” [MeSH Terms]
- #4 “Dementia” [All fields]
- #5 “Alzheimer’s disease” [MeSH Terms]
- #6 “Elder\*” [All fields]
- #7 “Senior\*” [All fields]
- #8 “Old\*” [All fields]
- #9 “Cognition” [All fields]
- #10 “Cognitive function” [All fields]
- #11 “Institutionalized” [All fields]
- #12 “Long term care” [All fields]
- #13 “Nursing home” [MeSH Terms]
- #14 (#1 OR #2)
- #15 (#3 OR #4 OR #5)

#16 (#6 OR #7 OR #8)  
 #17 (#9 OR #10)  
 #18 (#11 OR #12 OR #13)  
 #19 (#14 AND #15 AND #16 AND #17 AND #18)  
 #20 (#14 AND #15 AND #17 AND #18)

### 3. Emaitzak

Berrikuspen sistematikorako aukeratutako artikulua lortzeko bi bilaketa egin dira Pubmed datu-basean (1. irudia). Lehenengotik (2019-10-09an egin), gako-hitzak zehaztu ostean, 101 emaitza lortu dira. Hortik entsegu klinikoak erakusten dituen iragazkia jarrita, 29ra jaitsi da zifra. Azkenik, izenburuak eta laburpenak irakurrita eta beherago azaldutako barneratze- eta kanporatze-irizpideak kontuan hartuz, 2 lehenetsi dira. Bestetik, bigarren bilaketatik (2019-10-12an egin), hasieran 188 artikulua lortu dira. Gero, entsegu klinikoen iragazkiarekin 49ra pasatu da, eta izenburuak eta laburpenak irakurrita, 5 hautatu dira. Guztira, beraz, 7 artikulua hautatu dira berrikuspenera egiteko.

Aukeratutako 7 artikuluen kalitatea 2. taulan erakusten da. Hain zuzen ere, aukeratutako artikuluek % 63,63tik % 100era arteko emaitzak izan dituzte, batez bestekoa % 77,91 izanik. Emaitza hauek berrikuspenera barne hartutako ikerketek metodologia-kalitate egokia dutela adierazten dute.

#### 3.1. Lagina

Ikerketan parte hartutako laginari buruzko informazioa 3. taulan ikus daiteke; zehazki, artikuluetako talde bakoitzean parte hartu zuten pertsona kopurua, horien adinen batez bestekoa eta desbideratze estandarrak, talde bakoitzarentzat esleitutako interbentzio-programa, kognizioaren galera maila eta kognizioaren zein funtzioaren alderdiak neurtzeko erabilitako testak, hurrenez hurren.

Laginari dagokionez, ikerketetan eginiko interbentzioak aurrera eramateko talde batzuk erabili ziren, entrenamendu jakin bat ezarri talde bakoitzari eta horien arteko efektuak alderatuz. Zehazki, hiru ikerketetan jarduera fisiko aerobikoa egiten zuen interbentzio-taldea jarduera fisikorik egiten ez zuen kontrol-taldearekin konparatu zen (17-19); beste batean, osagai anitzeko jarduera fisikoa kontrol-taldearekin (20), eta baita jarduera fisiko aerobikoa, osagai anitzekoa eta kontrol-taldea ere konparatu ziren (21, 22). Gainera, artikulua batean osagai anitzeko jarduera fisikoa, ariketa funtzionalak eta bien konbinazioa ere aztertu zen (23).

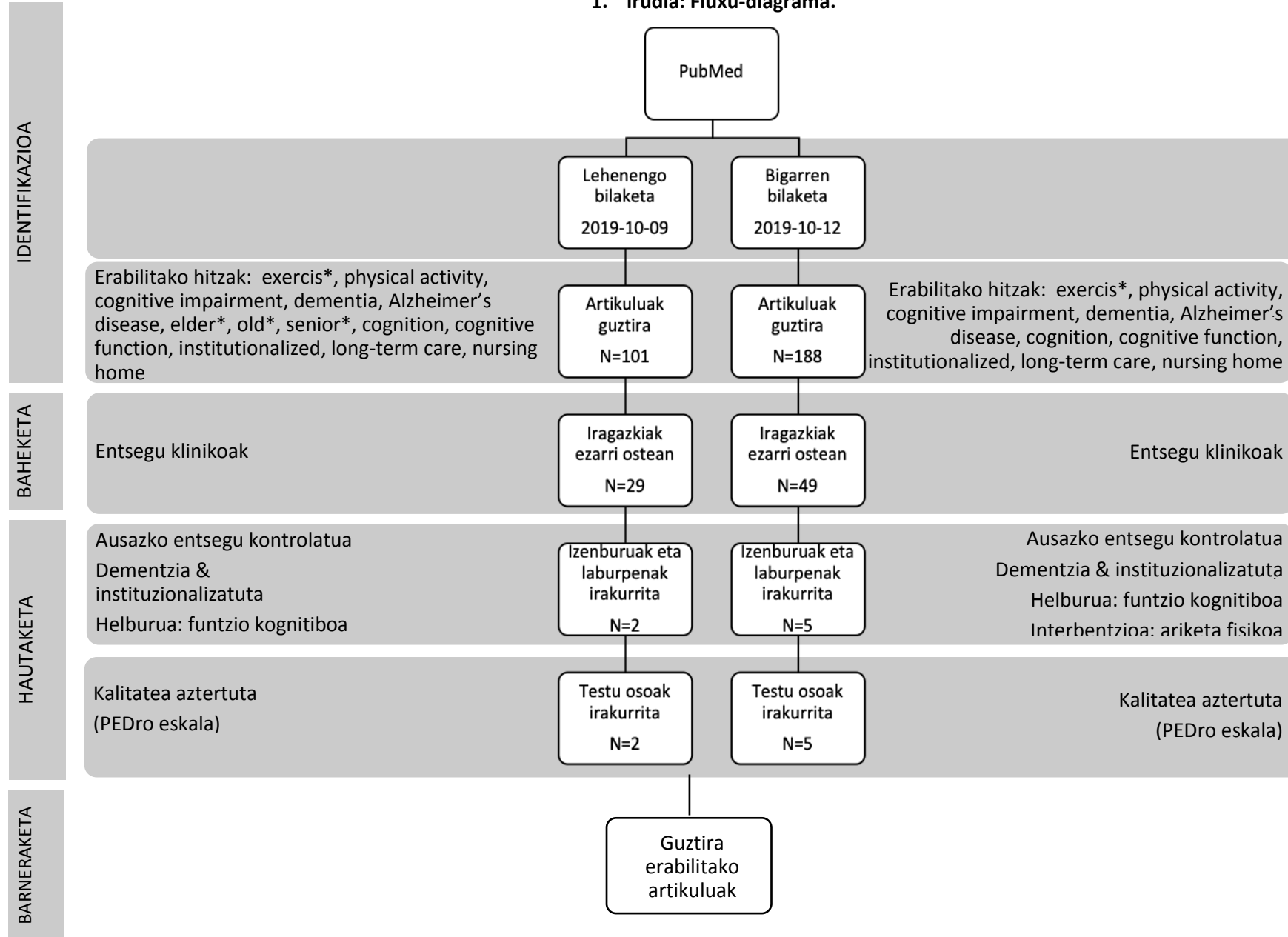
#### 3.2. Ebaluazio-irizpideak eta tresnak: kognizio-galera eta funtzio fisikoa

Ebaluazioaren harira, adindu guztiak interbentzioa hasi aurretik eta bukatutakoan ebaluatu ziren (3. taula). Ikerketa gehienetan hasierako eta bukaerako azterketa egiteaz gain, tratamendua egin bitartean, 12 astero zehazki (17), zein bukatu ostean ere egin zen jarraipena, lehen saioaren ostean (18), 6 astera (18), 12 astera (20, 23), 24 astera (19, 20, 23), 36 astera (19) eta 72 astera (22).

Aztertutako ikerketetan parte hartu zuten adindu guztiak izan zuten kognizioaren galera maila ezberdinetan; eta horren maila zehazteko, 3. taulan adierazten den bezala, *Mini-Examen Cognoscitivo* (MEC) (17) eta *Mini Mental State Examination* (MMSE) (18-23) eskalak erabili ziren.

Aipatutako ikerketetako batean kognizioaren galera arina, ertaina zein larria zuten adinduekin egin zuten ikerketa (17). Bestalde, Roach eta lankideek (21) Alzheimerren gaixotasuna zuten adinduak aztertu zituzten. Beste ikerlan bat Alzheimerren gaixotasuna, dementzia baskularra edo dementzia mistoa diagnostikatuta zutenekin egin zen MMSEa 20 baino txikiagoa izanik, 20a barne (20). Beste hiru ikerlanetan orokorrean dementzia diagnostikatutako adinduetan egin zuten ikerketa, baina lan bakoitzean MMSE maila ezberdina izan zen; hain zuzen ere, 1-24 bitartean (23), 9-23 bitartean (22) eta 10-24 bitartean (19). Bestalde, Amjad eta lankideen (18) ikerlanean, soilik kognizioaren galera arina zuten eta MMSEa 25 baino txikiagoa zuten adinduak aztertu ziren.

**1. irudia: Fluxu-diagrama.**



Funtzio fisikoa neurtzeko (3. taula), zehazki, hiru ikerketatan *Timed up and go* (TUG) testa erabili zuten (17, 22, 23), ikerlan batean *Katz Index of Activities of Daily Living* (KI) (17), beste batean *Acute Index of Function* (ACIF) (21), bitan *The 6-minute walking test* (6MWT) (21, 23), beste batean *Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory for Severe Alzheimer's Disease Scale* (ADCS-ADL-sev) eta *Short Physical Performance Battery* (SPPB) (20) erabili ziren, eta azken ikerlan batean *6 meter walk test* (6mWT) (19).

### 3.3. Interbentzioa

Ikerketetako adinduei egindako interbentzioei buruzko informazioa eta interbentzioen emaitzak 4. taulan daude ikusgai. Interbentzioaren iraupenari dagokionez, datuak nahiko ezberdinak izan dira; izan ere, iraupenak 6 eta 24 aste bitartekoak izan ziren. Hain zuzen ere, bi ikerketak 24 asteko iraupena izan zuten (20, 23), baina gainerakoetan desberdina izan zen: 6 aste (18), 9 aste (22), 12 aste (19), 16 aste (21) eta 60 aste (17).

### 3.4. Interbentzio-protokoloa

4. taulan islatzen den bezala, entrenamenduari erreparatuz, ariketa aerobikoa, osagai anitzeko ariketa fisikoa zein ariketa funtzionalak burutu ziren. Ariketa aerobikoen artean, bizikleta, ibiltzea, zinta eta Tai-Chi-a praktikatu ziren, besteak beste (17-19, 21, 22). Bestalde, osagai anitzeko interbentzioan malgutasuna, oreka, indarra, erresistentzia, koordinazioa, ariketa aerobikoak eta ibilera egin ziren (20-23). Azkenik, ariketa funtzionalak Henskens eta lankideen (23) ikerlanean egin ziren.

Ikerlanetako kontrol-taldeek orokorrean ez zuten inolako jarduera fisikorik burutu, nahiz eta ikerketa batean kontrol-taldeko partaideek mugimendu lasaiak eta luzaketa globalak (18) egin. Oro har, kontrol-taldeko partaideek jarduera fisikoaren ordezkulak, irakurketa eta karta-jokoa (17), elkarrizketa (21), musikarekin meditazioa eta eskulan gainbegiratuak (20), erizainekin tea edatea (23), bisita sozial indibidualizatuak (22) eta eskulanak (19) burutu zituzten.

Aipatzekoa da ikerlan batean kontrol-taldeak eta jarduera aerobikoa egiten zuen taldeak gain, kognizioaren estimulazioa egin zuen taldea ere egon zela, karta-jokoaren antzekoa den Mahjong deiturikoa praktikatu zutelarik (19).

Interbentzio-taldeetan egindako entrenamenduaren maiztasunari dagokionez, astean birritan (20), hirutan (18, 19, 23), lau aldiz (22), bost aldiz (21) zein egunero (17) burutu zen.

Entrenamenduek guztira iraun zuten denbora aztertzean, ikerketa bakoitzak beharrezkoa zen tarte ezartzea estimatu zuela ikusi da, hala nola 15 minutu (17), 30 minutu (21) edo 60 minutu (19, 20). Hala ere, bi ikerlanetan ez da aipatzen zehazki zenbat denbora egin zuten entrenamenduan; hau da, agindutakoa betetzean bukatzen zen saioa (18, 23).



Maidier Urlezaga, Izaro Esain, Susana Maria Gil, Iraia Bidaurrezaga

**2. taula. Artikuluaren kalitatea neurtzeko PEDro eskalan ateratako emaitzak.**

Zk.	Erreferentzia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Guztira	%
17	Cancela eta lank., 2015	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	08/11	72,72
21	Roach eta lank., 2011	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	08/11	72,72
22	Bossers eta lank., 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11/11	100
18	Amjad eta lank., 2018	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	08/11	72,72
23	Henskens eta lank., 2018	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	10/11	90,90
20	De Souto Barreto eta lank., 2017	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	08/11	72,72
19	Cheng eta lank., 2014	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	07/11	63,63

Zeinu positiboak (+) PEDro eskalako galderak baiezko erantzuna izan dutela esan nahi du; eta negatiboak (-), horrenbestez, ezezkoa. Azken bi zutabeek guztira ateratako kalitate-emaitzei eta horren portzentajei (%) egiten diete erreferentzia. Zk.: zenbakia.

**3. taula. Onartutako artikuluen ezaugarriak (N=7).**

Zk.	Erreferentzia	N	Adina (urteak)	Taldeak	Kognizio-galera maila	Test kognitiboak	Test funtzionalak
17	Cancela eta lank., 2015	KT=116 AE=73	KT=82,9 ± 7,42 AE=80,63 ± 8,32	KT AE	kognizio-galera arina/ertaina/larria	MEC	TUG, KI
21	Roach eta lank., 2011	KT=25 AE=29 AM=28	KT=88,24 ± 5,80 AE=87,31 ± 6,08 AM=89,18 ± 6,54	KT AE AM	Alzheimerren gaixotasuna	MMSE	ACIF, 6MWT
22	Bossers eta lank., 2014	KT=36 AE=36 AM=37	KT=85,4 ± 5,0 AE=85,4 ± 5,4 AM=85,7 ± 5,1	KT AE AM	Dementzia MMSE: 9-23	MMSE	TUG, 6MWT
18	Amjad eta lank., 2018	KT=19 AE=21	KT=59,56 ± 2,65 AE=58,23 ± 2,31	KT AE	kognizio-galera arina MMSE ≤ 25	MMSE	-
23	Henskens eta lank., 2018	KT=22 AM=22 EBOJ=21 KB=22	KT=84,73 ± 4,55 AM=85,14 ± 4,64 EBOJ=86,05 ± 5,86 KB=86,95 ± 7,21	KT AM: EBOJ KB	Dementzia MMSE: 1-24	MMSE	TUG, 6MWT
20	De Souto Barreto eta lank., 2017	KT=47 AM=44	KT=86,9 ± 5,8 AM=88,3 ± 5,1	KT AM	Alzheimerren gaixotasuna/ Dementzia baskularra / Dementzia mistoa MMSE ≤ 20	MMSE	ADCS-ADL-sev, SPPB
19	Cheng eta lank., 2014	KT=35 AE=39 EK=36	KT=80,9 ± 7,2 AE=81,8 ± 7,4 EK=81,9 ± 6,2	KT AE EK	Dementzia MMSE: 10-24	MMSE	-

Zk.: zenbakia; N: lagina; KT: kontrol-taldea; AE: ariketa aerobikoen taldea; MEC: Mini Examen Cognoscitivo; TUG: Timed up and go; KI: Katz Index of Independence in Activities of Daily Living; AM: osagai anitzeko ariketen taldea; MMSE: Mini Mental State Examination; ACIF: Acute Care Index of Function; 6MWT: The 6-minute walking test; EBOJ: eguneroko bizitzako oinarrizko jardueren taldea; KB: eguneroko bizitzako oinarrizko jardueren eta osagai anitzeko ariketen taldea; ADCS-ADL-sev: Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory for Severe Alzheimer's Disease scale; SPPB: Short Physical Performance Battery.

Maidier Urlezaga, Izaro Esain, Susana Maria Gil, Iraia Bidaurrezaga

**4. taula. Onartutako artikuluen dosia eta emaitzak (N=7).**

Zk.	Erreferentzia	Jarduera fisikorik ez	Jarduera fisikoaren mota	Iraupena	Maiztasuna	Emaitzak funtzio kognitiboan	Emaitzak funtzio fisikoan
17	Cancela eta lank., 2015	Eskulanak, irakurketa, karta-jokoak	AE: bizikleta	60 astez	Egunero	MEC: - KT↓, AE=; p=0,01	TUG: - KT↓, AE↑; p=0,03 KI: - KT↓, AE↑; p=0,03
21	Roach eta lank., 2011	Elkarrizketa	AE: Ibilera gainbegiratu AM: malgutasuna oreka indarra erresistentzia ibiltzea	16 astez 16 astez	Astean 5 aldiz Astean 5 aldiz	MMSE: - KT=, AE=, AM=; EA	ACIF transferentziak: - KT↓, AE↓ AM↑; p=0,04 ACIF ohean mugitzea: - KT↓, AE↑, AM=; EA 6MWT: - KT↑, AE↑, AM=; EA
22	Bossers eta lank., 2014	Bisita sozial indibidualizatuak	AE: ariketa aerobikoak (ibiltzea) AM: ariketa aerobikoak eta indarra (ibiltzea eta indar-ariketak)	9 astez	Astean 4 aldiz	MMSE: - AM↑ vs. KT: p<0,001	TUG: - AM↑ vs. KT; EA - AM↑ vs. AE; EA 6MWT: - AM↑ vs. KT: p=0,004 - AM↑ vs. AE: p=0,004
18	Amjad eta lank., 2018	Mugimendu lasaiak eta luzaketa globalak	AE: zinta eta bizikleta estatikoan beroketa, ariketa aerobikoak, lasaitzea	6 astez	Astean hirutan	MMSE: - AE↑: p=0,032	-

Zk.: zenbakia; AE: ariketa aerobikoen taldea; Min: minutu; MEC: Mini Examen Cognoscitivo; KT: kontrol-taldea; TUG: Timed up and go; KI: Katz Index of Independence in Activities of Daily Living; AM: osagai anitzeko ariketen taldea; MMSE: Mini Mental State Examination; EA: ez-adierazgarria; ACIF: Acute Care Index of Function; 6MWT: The 6-minute walking test; ADCS-ADL-sev: Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory for Severe Alzheimer's Disease scale; SPPB: Short Physical Performance Battery.

4. taularen jarraipena.

Zk.	Erreferentzia	Jarduera fisikorik ez	Jarduera fisiko mota	Iraupena	Maiztasuna	Emaitzak funtzio kognitiboan	Emaitzak funtzio fisikoan
23	Henskens eta lank., 2018	Soziala: tea edan erizainekin	AM: indarra, ariketa aerobikoak EBOJ: eguneroko ariketa funtzionalak KB: eguneroko ariketa funtzionalak eta osagai anitzeko ariketa fisikoak	24 astez	Astean hirutan	MMSE: - KT↓, AM↑, EBOJ↓, KB↑; EA	12 astera: 6MWT: - KB↑ vs. AM; EA - KB↑ vs. EBOJ; EA - KB↑ vs. KT; p=0,02 TUG: - KB↑ vs. AM; EA - KB↑ vs. EBOJ; EA - KB↑ vs. KT; EA
20	De Souto Barreto eta lank., 2017	Soziala: meditazioa musikarekin, eskulanak gainbegiratuta	AM: koordinazioa oreka indarra ariketa aerobikoak	24 astez	Astean birritan	MMSE: - KT↑, AM↓; EA	24 astera: 6MWT: - KB↑ vs. AM; EA - KB↑ vs. EBOJ; EA - KB↑ vs. KT; EA TUG: - KB↑ vs. AM; EA - KB↑ vs. EBOJ; p=0,04 - KB↑ vs. KT; EA
19	Cheng eta lank., 2014	KT: Eskulanak EK: Mahjong (karta-jokoaren antzekoa)	AE: Tai-Chi	12 astez	Astean hirutan	MMSE: - Post AE↓, p=0,077 - Post EK↓, p=0,019	-

Zk.: zenbakia; AM: osagai anitzeko ariketen taldea; EBOJ: eguneroko bizitzako oinarrizko jardueren taldea; KB: eguneroko bizitzako oinarrizko jardueren eta osagai anitzeko ariketen taldea; MMSE: Mini mental state examination; KT: kontrol-taldea; EA: ez-adierazgarria; 6MWT: The 6-minute walking test; TUG: Timed up and go; EK: kognizioaren estimulazioaren taldea; AE: ariketa aerobikoen taldea.

Beste alde batetik, funtzio fisikoaren emaitzei dagokienez, bi ikerketatan TUG testarekin aztertu ziren ariketa aerobikoa (17) eta osagai anitzeko interbentzioa (22). Bertan ikusi zen bi interbentzioetan adinduek hobera egin zutela, baina lehenengoan emaitza adierazgarria den bitartean ( $p=0,03$ ), bigarreanean, aldiz, ez zen adierazgarria izan. Horrez gain, Henskens eta lankideen (23) ikerlanean ere TUG testa erabili zen, eta emaitzak 12 astera eta 24 astera aztertu ziren; ikerketa horretan datu guztiak ez-adierazgarriak direla aipatzen da, 24 astera izan ezik, non eguneroko bizitzako oinarrizko jardueren eta osagai anitzeko interbentzioen taldeak hobera egin zuen eguneroko jarduerak egiten zituztenekin konparatuta ( $p=0,04$ ).

6MWT testa erabili zen hiru ikerlanen emaitzetan ikusten denez, bai Roach eta lankideen (21), zein Henskens eta lankideen (23) lanetan emaitzak ez ziren adierazgarriak izan, aipatutako azken ikerlan horretan 12 astera aztertutako hobekuntza adierazgarria salbu ( $p=0,02$ ): eguneroko bizitzako oinarrizko jardueren eta interbentzio osagai anitzeko taldeek funtzio fisikoa hobetu zuten. Bestalde, hirugarren artikuluari dagokionez, adierazgarria izan zen funtzionalitate-mailaren gorakada ikusi zen ( $p=0,004$ ) (22).

Halaber, Cancela eta lankideen (17) ikerlanean KI testarekin ere hobekuntza adierazgarria ikusi zen ariketa aerobikoen taldean ( $p=0,03$ ). Era berean, Roach eta lankideek (21), ACIF testarekin transferentziak neurtzean osagai anitzeko jarduera fisikoko programa ostean hobekuntza eta martxaren ostean beherakada adierazgarriak ikusi zituzten ( $p=0,04$ ). Hala ere, ikerlan berean ACIFarekin oheko mugikortasuna neurtzean ez zuten desberdintasun adierazgarriak aurkitu. Orobat, ADCS-ADL eta SPPB testekin ere ez zen hobekuntza adierazgarriak ikusi (20).

Horietaz gain, aztertu diren beste bi ikerketetan ez da funtzio fisikoari buruzko emaitzarik aurkitu (18, 19).

#### 4. Eztabaida

Berrikuspen sistematiko honen helburu nagusia zera izan da: ausazko entsegu klinikoetan ariketa fisikoak kognizioaren galera duten adindu instituzionalizatuen funtzio kognitiboan daukan eragina aztertzea. Gainera, bigarren helburu gisa, funtzio fisikoan ere nola eragiten duen ezagutu nahi izan da.

OMEren esanetan (4), kognizio galtzeko arrisku-faktoreetako bat adina da eta hori aztertutako ikerketetan ikusitako emaitzekin bat dator. Izan ere, aztertutako ikerlan gehienetan 80 urtetik gorako batez besteko adina izan zuten parte-hartzaileek, eta adina arrisku-faktorea izan daitekeela baieztatu da (17, 19-23). Dena den, ikerketa batean parte-hartzaileen adina 60 urtekoa zela aipatzen da (18). Nahiz eta literaturaren arabera kognizioaren galera kasuen kopuru handiena nagusien artean agertzen den, kognizioaren galeraren sintomak 65 urtetik behera ere ager daitezke, adibidez, Alzheimerren gaixotasun goiztiarra duten helduekin gertatzen den bezala. Hain zuzen ere, horiek Alzheimerren gaixotasuna pairatzen dutenen % 5 direla ikusi da (24, 25). Beraz, Amjad eta lankideen (18) ikerketako parte-hartzaileek alzheimer goiztiarra pairatzeak laginaren adina gazteagoa izatea azalduko luke.

Funtzio kognitiboaren balorazioari dagokionez, berrikuspenean aztertutako 6 artikulutan MMSE testa erabili zen, eta soilik batean MEC testa (MMSEaren baliokidea dena gatzelaniaz). Hain zuzen ere, 1975. urtean sortu zenetik, MMSEa mundu-mailan kognizioaren galeraren galbahea egiteko gehien erabili izan den testa da (26). Beraz, aipagarria da berrikuspen sistematikoaren ikerlan guztietan funtzio kognitiboa ebaluatzeko test bera erabili izan dela, eta horrek emaitzen konparazioa erraztu du eta emaitzei indarra eman die.

MMSE eta MEC galdetegietan jasotako emaitzen arabera, ikerlanetan hainbat mailako kognizio-galera zituzten adinduak aztertu ziren eta horrek ariketa fisikoko interbentzioen emaitzetan eragina izan zezakeela ikusi zen. Orokortuz, kognizio-galera arina zuten parte-hartzaileetan emaitzak hobeak izan ziren; hau da, funtzio kognitiboa mantendu eta hobetu egin zen. Era berean, demenziaren bat edo Alzheimerren gaixotasuna zehazki diagnostikatuta izan zen kasuetan, alegia, kognizioaren galera handiagoa zuten parte-hartzaileetan, interbentzioaren ostean funtzio kognitiboan ikusi ziren aldaketak ez ziren esanguratsuak izan.



Hain zuzen ere, zenbait autoreren arabera (27), zenbat eta kognizioaren galera txikiagoa izan, ariketa fisikoak efektu positibo esanguratsuagoak izango ditu adinduen funtzio kognitiboan. Aitzitik, entrenamendu aerobikoa eta osagai anitzeko ariketak bateratuz, jada alzhemerraz diagnostikatutako adinduetan hobekuntzak gerta daitezke funtzio kognitiboan, egoera fisikoan (martxan, orekan, malgutasunean eta erresistentzian), umorean zein gogo-aldartean (27). Beraz, literaturan ikusitakoaren arabera, esan dezakegu jarduera fisikoa onuragarria dela kognizioaren galera duten adinduen funtzio kognitiboa hobetzeko, baina garrantzitsua da parte-hartzaileen kognizioaren galera maila zein den kontuan hartzea. Izan ere, kognizioaren galera mailaren arabera interbentzioen emaitzak hobetoagoak edo txarragoak izan daitezke.

Aipatzekoa da berrikuspen sistematikoaren ikerlanetan kontrol-taldeetan parte hartutakoek ez zutela ariketa fisikorik egin (eskulanak, irakurketa, elkarrizketa, meditatzea, karta-jokoa...), ikerketa batean salbu, non kontrol-taldeko parte-hartzaileek luzaketak eta mugimendu lasaiak egin zituzten. Beste kontrol-taldeekin alderatuta, interbentzio hori izan da, hain zuzen ere, ariketa fisikora gehien hurbildu den interbentzioa (18). Gainontzeko ikerlanetako kontrol-taldearen emaitzak oso heterogeneoak izan dira; Kognizioa zein funtzioa mantendu, hobetu zein eskatu egin zen. Horren arrazoia izan daiteke ikerketa bakoitzean kontrol-taldeak jarduera desberdinak egin zituela. Izan ere, erabilitako jarduera batzuek kognizioa beste batzuek baino gehiago/gutxiago susta dezakete, eta horrek emaitza desberdinak eragingo lituzke. Hori dela eta, kontrol-taldean jarduera desberdinen eraginaren patroia edo eredu zehatza aurkitzea ezinezkoa izan da.

Interbentzioen iraupenari arreta jartzean, jorrotutako ikerlanetan emandako iraupenaren batez bestekoa 19,4 astetako izan zela ikusi da, laburrena 6 astekoa eta luzeena 60koa izanik. Jia, Liang, Xu eta Wang-ek (28) egindako ikerlanean, funtzio kognitiboa eta ariketa fisikoa aztertuz ikusi zuten Alzheimerren gaixotasuna zuten adinduetan 16 astetik gorako interbentzioek aste gutxiagoko interbentzioek baino efektu hobea zutela. Beste ikertzaile batzuen esanetan (29), nahikoak dira 16 eta 24 aste bitarteko interbentzioak funtzio kognitiboan aldaketa adierazgarriak sortzeko. Dena den, interbentzioen bolumena aztertzen duten ikerkuntza gutxi egin dira kognizioaren galera duten adinduekin eta, beraz, ebidentzia ahula da (28).

Bestalde, interbentzioaren maiztasunari erreparatuta, interbentzio-saioren batez bestekoa astean 3 egunekoa izan zen, eta gutxienekoa astean birritan egitea izan zen eta gehienekoa egunero. Horren harira, *American College of Sports Medicine*-ren (ACSM) arabera (30), egokia da adindu osasuntsuetan ariketa aerobikoa eta malgutasuna lantzeko ariketa fisikoaren maiztasuna astean 3 egunekoa izatea. Aldiz, indar-ariketen kasuan, astean 2 aldiz egitea gomendatzen dute. Era berean, adindu zaurgarrien kasuan ere ACSMk ariketa aerobikoa gutxienez astean 3 edo 4 aldiz egitea gomendatzen du, nahiz eta astean 5 aldiz egitea onesten den. Adindu osasuntsuen kasuan bezala, indar-entrenamenduaren kasuan gomendioa astean gutxienez 2 aldiz egitea da (31). Aitzitik, kognizioaren galera edo, zehatzago, Alzheimerren gaixotasuna zein demenzia daukaten adinduei buruzko gomendiorik oraindik ez dago eskuragarri; izan ere, Jia eta lankideen ikerlanean (28) aipatzen den bezala, ariketa fisikoa astean 3 aldiz gutxienez egitea gomendatzen den arren, horren inguruan gehiago ikertu beharra dago, maiztasuna doitasunez ezagutzean interbentzio onena zein den ere argituko litzatekeelako.

Jia eta lankideen (28) arabera, ariketa fisikoa neuroprotektzioaren modulatzailerik garrantzitsua da, gaixotasuna kontrolatu eta garunaren funtzioa adierazgarriki hobetzen dituen. Gainera, ariketak efektu biologiko zein psikologiko positiboak ditu, garunaren funtzioari zein kognizioari eragiten dietena. Horretaz gain, garunera doan odol-fluxua handitzen du, loaren kalitatea hobetu, metabolismoaren eta bihotz-hodien osasuna hobetu eta depresioa prebenitu zein tratatzeko ere erabiltzen da. Hori gutxi balitz bezala, ariketa fisikoak bizitzan zehar kognizioaren galera ere motel dezakeela ikusi da, prebentzio erara; izan ere, ariketa egin izan bada, Alzheimerren gaixotasunaren garapena % 25-41 prebeni daiteke (28). Beraz, orokorrean, ariketa fisikoa kognizioaren galera dutenentzat onuragarria dela esan daiteke.

Dena den, lan honetan erabili izan diren ariketa fisikoaren interbentzioak desberdinak izan dira. Horrela, aipatzekoa da 5 ikerketatan ariketa aerobikoa erabili izan zutela interbentzio moduan (17-19, 21, 22). Normalean, ariketa aerobikoak egiteko eta ulertzeko errazagoak izaten dira, batez ere ariketak ziklikoak eta errepikakorrek direnean (29). Horrela, ariketa aerobikoa egin duten parte-hartzaileen funtzio kognitiboan hobekuntzak ikusi dira, beste ikerketa batzuetan ikusitakoarekin bat eginez (32). Izan ere, Castro-Jiménez eta Galvis-Fajardoren esanetan (32), ariketa aerobikoak neuroplastizitatea suspertu eta burmuinerako odol-fluxua eta oxigeno- eta glukosa-erabilera hobetzen dituela aurkitu zuten, eta horrek ikaskuntzan zein memorian aldaketa positiboak eragin ditzake. Bestalde, ariketa aerobikoa eta funtzio fisikoa erlazionatuz gero, ikusi da interbentzioak onurak dakartzala, indarraren eta jarduteko abiaduraren hobekuntzak eragiten baititu (32).

Osagai anitzeko interbentzioei dagokienez, alde batetik funtzio kognitiboa hobe dezaketela ikusi da. Adibidez, Tarazona-Santabalbina eta lankideek (33) beren ikerlanean aipatzen duten bezala, MMSEan % 9ko hobekuntza ikusi da osagai anitzeko interbentzioaren ostean. Gainera, modalitate horrekin, funtzio exekutiboan, atentzian eta arazoan ebazpenean efektu positiboa dagoela baieztatzen da (34). Bestetik, funtzio fisikoaren hobekuntzak nabarmenagoak direla ikusi da. Esaterako, mugikortasuna, malgutasuna, indarra eta erresistentzia aerobikoa biltzen dituen entrenamenduarekin, indar muskularra, abiadura eta zalutasuna hobetzeaz gain, glukosan, insulinan, kolesterolean eta triglizeridoetan ere eragin positiboa ikusi da (35). Entrenamendu mota horrekin muskuluen hipertrofian, gantz intramuskularrean eta funtzio fisikoan (TUG testean, aulkitik altxatzean eta orekan, batik bat) ere efektu onuragarriak ikusi dira (36). Emaitza horiek berrikuspen honetan aurkitutakoarekin bat datoz, non orokorrean osagai anitzeko interbentzioekin adinduen funtzionalitatea hobetzeko joera bat ikusi den, nahiz eta hobekuntzak ez diren estatistikoki adierazgarriak izan. Hala ere, interbentzioen osteko aldaketa ikusteko erabili diren testak ezberdinak izan dira: 3 artikuluk TUG testa erabili dute, batek KI, beste batek ACIF, hiruk 6MWT, eta beste bik ADCS-ADL-sev eta SPPB. Horregatik, nahiz eta test eta proba guztiek funtzio fisikoa neurtu, zaila da ondorio zehatzik ateratzea. Beraz, ikusita ariketarekin adinduen funtzionalitatean efektu positiboak lortzeko joera dagoela, ikerlanetan test berdinek erabiltzeak ondorio zehatz eta berdintsua ateratzea erraztuko luke.

Beraz, ikusi denagatik, bai ariketa fisiko aerobikoa zein osagai anitzekoa onuragarriak dira kognizioaren eta funtzionaltasunaren aldetik. Zehazki, ariketa fisiko aerobikoak batez ere funtzio kognitiboa hobetzen du, eta osagai anitzeko jarduera fisikoko programek, aldiz, funtzio fisikoan eragin handiagoa daukate. Gauzak horrela, ondoriozta daiteke biak konbinatuz gero, emaitzak hobeak izan daitezkeela. Izan ere, Nascimento eta lankideek (29) baieztatzen duten bezala, parametro funtzional, fisiko, afektibo zein kognitiboak hobeto integratzen dira bi modalitateen konbinazioarekin, inflamazioaren murrizketa eta faktore neurotrofikoaren kontzentrazioa handitzen baitituzte. Gainera, Alzheimerren gaixotasuna eta ariketa fisikoa batzen dituen berrikuspen batean azaltzen denaren arabera, ariketa aerobikoa eta osagai anitzekoa eginez funtzio exekutiboa, atentzia, erreakzio-abiadura eta memoria hobetzen dira (37). Horren harira, eta lehen aipatu moduan, kognizio-galeraren mailaren arabera interbentzioaren emaitzak aldakorrak izan daitezke. Hain zuzen ere, Chen eta lankideen (37) arabera, prebentzio-fasean egindako ariketak gaixotasuna agertzen denean baino efektu gehiago dauka, nahiz eta gaixotasuna ezarrita dagoenean ere aldaketak eragin ditzakeen.

Hala ere, nahiz eta lanak aztertuz onurak daudela ikusi, aipatzekoa da ikerlanak lantzean autorek izan dituzten mugek zeresana izan dezaketela ikerketen ondorioetan. Esaterako, kognizioaren galera, Alzheimerren gaixotasuna bera zein demenziaren bat daukaten adinduen kasuan zaila da aktibitate berriak ikastea. Gainera, interbentzioa aurrera eramateko orduan portaera-arazoak izan ditzakete, bai eta atxikimendua bermatzeko zailtasunak ere (29). Bestalde, interbentzio edo testatze motaren arabera eragozpenak egon daitezke, egin beharrekoa ulertzeko zailtasunak izan ditzaketelako (29, 38). Beraz, eragozpen horiek guztiek emaitzen konparazioa zaildu dezakete, ikerketetan bertan nolabaiteko alborapena sor daitezakete.

Era berean, aipatzekoa da berrikuspen sistematiko honek hainbat muga izan dituela. Lehendabizi, ikerlanetan kognizioaren galeraren hainbat maila landu direnez, emaitzak orokortzea zaila da; gauzak horrela, guztietan galera-maila bera zuten adinduetan ikertu izan balitz, errazagoa izango litzateke ondorioak ateratzea. Bestalde, lan honen puntu indartsuetariko bat erabilitako ikerlan guztiak ausazko entsegu klinikoak izatea da, eta horrek zehaztasuna ematen dio lanari. Bestetik, lan honekin kognizioaren galera daukaten adinduekin ariketa fisikoaren inguruko ikerketa gehiago egitea bultzatu daiteke. Izan ere, kontuan hartuta gaur egun mendekoak direnen eta kognizioaren galera daukaten adinduen zifra handituz doala (4), beharrezkoa da ariketa fisikoaren preskripzio zehatza bermatzea.

## 5. Ondorioak

---

Oro har, ikusi da ariketa fisikoak efektu positiboak dituela adindu instituzionalizatuen funtzio kognitiboan, nahiz eta kognizioaren galera mailaren arabera emaitzak aldakorrak izan. Beraz, etorkizuneko interbentzioetarako interesgarria izango litzateke jakitea kognizioaren galera mailaren arabera zein den ariketa fisikoaren modalitate egokiena, baita horren dosia ere.

## 6. Eskerrak eta oharrak

---

Lan hau Fisioterapia Graduaren amaierako lanetik eratorria da.

## 7. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE; c2020. Salud. Esperanza de vida; 2020 Eka 5 [Kontsulta: 2020 Eka 10]; [13 or.]. Eskuragarri: [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&param1=PYSDetalle&param3=1259924822888](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&param1=PYSDetalle&param3=1259924822888)
2. Carballo-Rodríguez A, Gómez-Salgado J, Casado-Verdejo I, Ordás B, Fernández D. Descriptive study and falls profile in institutionalized elderly. *Gerokomos*. 2018 Ira; 29(3):110-116.
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c2020. "Envejecer bien", una prioridad mundial; 2014 Aza 6 [Kontsulta: 2019 Aza 6]. Eskuragarri: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/lancet-ageing-series/es/> Christian Lindmeier, responsable de Comunicación, MOE.
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c2020. Demencia; 2019 Ira 19 [Kontsulta: 2019 Ira 19]. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
5. Aranda M, Calabria A. Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. *Neurol Arg*. 2019 Urt-Mai; 11(1):19-26.
6. World Health Organization [Internet]. Genova: WHO; c2020. Evidence profile: cognitive impairment; c2017 [Kontsulta: 2019 Aza 12]; 1-18. Eskuragarri: <https://www.who.int/ageing/health-systems/icope/evidence-centre/ICOPE-evidence-profile-cognitive.pdf?ua=1>
7. National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. Bethesda, Maryland: National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 2020. Las demencias: esperanza

- en la investigación; [Berrickusita 2018 Eka 12; Kotsulta: 2019 Abe 14]. Eskuragarri: <https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/demencias.htm>
8. Chen KM, Chang CL, Chang YH, Cheng YY, Huang HT. Elastic band exercises improved activities of daily living and functional fitness of wheelchair-bound older adults with cognitive impairment. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016 Aza; 95(11):789-799.
  9. Henskens M, Nauta IM, Drost KT, Scherder EJA. The effects of movement stimulation on activities of daily living performance and quality of life in nursing home residents with dementia: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2018 Api; 13:805-817.
  10. De Wit L, O'Shea D, Chandler M, Bhaskar T, Tanner J, Vemuri P, Crook J, Morris M, Smith G. Physical exercise and cognitive engagement outcomes for mild neurocognitive disorder: a group-randomized pilot trial. *Trials.* 2018 Urr; 19(1):573.
  11. Kennedy G, Hardman RJ, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(1):1-18.
  12. Landrigan JF, Bell T, Crowe M, Clay OJ, Mirman D. Lifting cognition: a meta-analysis of effects of resistance exercise on cognition. *Psychol Res.* 2020; 84(5):1167-1183.
  13. Chupel MU, Direito F, Furtado GE, Minuzzi LG, Pedrosa FM, Colado JC, Ferreira JP, Filaire E, Teixeira AM. Strength training decreases inflammation and increases cognition and physical fitness in older women with cognitive impairment. *Front Physiol.* 2017 Eka; 8:337.
  14. Luliano E, Di Cagno A, Cristofano A, Angiolillo A, D'Aversa R, Ciccotelli S, Corbi G, Fiorilli G, Calcagno G, Di Constanzo A, EPD Study Group. Physical exercise for prevention of dementia (EPD) study: background, design and methods. *BMC Public Health.* 2019 Mai 29; 19(1):659.
  15. Cancela JM, De Oliveira IM, Rodríguez-Fuentes G. Effects of pilates method in physical fitness on older adults: A systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2014 Urr; 11:81-94.
  16. Verhagen AP, De Vet HC, De Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51(12):1235-1241.
  17. Cancela JM, Ayán C, Varela S, Seijo M. Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. *J Sci Med Sport.* 2016 Api; 19(4):293-298.
  18. Amjad I, Toor H, Niazi IK, Afzal H, Jochumsen M, Shafique M, Allen K, Haavik H, Ahmed T. Therapeutic effects of aerobic exercise on EEG parameters and higher cognitive functions in mild cognitive impairment patients. *Int J Neurosci.* 2019 Eka; 129(6):551-562.
  19. Cheng S, Chow PK, Song Y, Yu ECS, Chan ACM, Lee TMC, Lam JHM. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Urt; 22(1):63-74.
  20. De Souto Barreto P, Cesari M, Denormandie P, Armaingaud D, Vellas B, Rolland Y. Exercise or social intervention for nursing home residents with dementia: a pilot randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Ira; 65(9):E123-E129.
  21. Roach KE, Tappen RM, Kirk-Sanchez N, Williams CL, Loewenstein D. A randomized controlled trial of an activity specific exercise program for individuals with Alzheimer disease in long-term care setting. *J Geriatr Phys Ther.* 2011 Api-Eka; 34(2):50-56.
  22. Bossers WJ, van der Woude LH, Boersma F, Hortobágyi T, Scherder EJ, van Heuvelen MJ. A 9-week aerobic and strength training program improves cognitive and motor function in patients with dementia: A randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 Aza; 23(11):1106-1116.

23. Henskens M, Nauta IM, Van Eekeren MCA, Scherder EJA. Effects of physical activity in nursing home residents with dementia: a randomized controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018 Abu; 46(1-2) :60-80.
24. Alzheimer's Association [Internet]. Chicago: Alzheimer's Association; c2018. Alzheimer de inicio temprano/precoz; [Kontsulta: 2020 Mar 2]. Eskuragarri: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/alzheimer-de-inicio-temprano-precoz?lang=es-MX>
25. Fundación Pascal Maragall. Bartzelona: Fundación Pascal Maragall; c2008. Alzheimer precoz: cuando los síntomas aparecen antes de los 65 años; [Kontsulta: 2020 Mar 2]. Eskuragarri: <https://blog.fpmaragall.org/alzheimer-precoz>
26. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. *Neurología*. 2011; 26(7):425-433
27. Gonzalez ER, Dopazo LG, González YG, Riveiro MR. Alzheimer: revisión bibliográfica sobre la eficacia de programas de ejercicio físico. *Cuestiones de fisioterapia*. 2013; 42(2):126-142.
28. Jia R, Liang J, Xu Y, Wang Y. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BCM Geriatr*. 2019; 19(1):181.
29. Nascimento CMC, Varela S, Ayan C, Cancela JM. Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Andal Med Deporte*. 2016; 9(1):32-40.
30. Lee PG, Jackson EA, Richardson CR. Exercise Prescriptions in Older Adults [Internet]. *Am Fam Physician*. 2017 Apr 1 [Kontsulta: 2020 Mar 2]; 95(7):425-432. Eskuragarri: <https://www.aafp.org/afp/2017/0401/p425.html#afp20170401p425-b16>
31. Exercise is Medicine [Internet]. Indianapolis: American College of Sports Medicine; c2020. Exercising with Frailty; [Kontsulta: 2020 Mar 2]. [2 or.]. Eskuragarri: [https://exerciseismedicine.org/assets/page\\_documents/EIM%20Rx%20series\\_Frailty.pdf](https://exerciseismedicine.org/assets/page_documents/EIM%20Rx%20series_Frailty.pdf)
32. Castro-Jiménez LE, Galvis-Fajardo CA. Effects of physical activity on cognitive impairment and dementia [Internet]. *Rev Cubana Salud Pública*. 2018 [Kontsulta: 2019 Abe 14]; 44(3). Eskuragarri: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/979/1111>
33. Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, Pérez-Ros P, Martínez-Arnau FM, Cabo H, Tsaparas K, Salvador-Pascual A, Rodriguez-Mañas L, Viña J. A multicomponent exercise intervention that reverses frailty and improves cognition, emotion and social networking in the community-dwelling frail elderly: a randomized clinical trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Mai 1; 17(5):426-433.
34. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy T. C. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2010 Urt 20; 170(2):170-178.
35. Ferreira CB, Teixeira PDS, Alves Dos Santos G, Dantas Maya AT, Americano do Brasil P, Souza VC, Círdova C, Ferreira AP, Lima RM, Nóbrega OT. Effects of a 12-week exercise training program on physical function in institutionalized frail elderly. *J Aging Res*. 2018;2018:7218102.
36. Cadore EL, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Idoate F, Millor N, Gómez M, Rodriguez-Mañas L, Izquierdo M. Multicomponent exercises including muscle power training enhance muscle mass, power output and functional outcomes in institutionalized frail nonagenarians. *Age (Dordr)*. 2014 Api; 36(2):773-785.
37. Chen W, Zhang X, Huang W. Role of physical exercise in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*. 2016 Api; 4:403-407.



38. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Echeverria I, Iturburu M, Gil SM, Yanguas JJ, Irazusta J, Rodriguez-Larrad A. Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality of life and depression among nursing home residents: preliminary data of a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2018 Mar 27; 18(1):80.

## Iktusa jasan duten pazienteetan ohikoak diren erizaintza-diagnostikoak

### *Usual nursing diagnoses in patients who have suffered a stroke*

Olatz Alberdi Olaizola<sup>1</sup>, Beatriz Pereda Goikoetxea<sup>2</sup>, Nerea Elisabethe Liceaga Otazu<sup>2</sup>, Maria Isabel Elorza Puyadena<sup>2</sup>, Joseba Xabier Huitzi Egilegor<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Osakidetzako erizaina

<sup>2</sup> Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU Erizaintza II Sailako irakasleak

josebaxabier.huitzi@ehu.eus

### Laburpena

---

Iktusa garuneko zirkulazioaren asaldura batek eragindako garuneko funtzio baten edo batzuen asaldura akutua da, iraunkorra zein iragankorra. Gaixotasun hori jasan dutenetako askok laguntza behar izaten dute desgaitasunaren maneian eta errehabilitazio-prozesuan. Erizainak eginkizun garrantzitsua du alor horretan. Artikulu honetan erizainaren lana bideratzen duten erizaintza-diagnostiko ohikoenen berri ematen da.

Gako-hitzak: iktusa, erizaintza-zainketak, erizaintza-diagnostikoak, errehabilitazioa

### Abstract

---

*Stroke is defined as an acute disturbance of one or more brain functions, either permanent or transient, caused by a disturbance of cerebral circulation. Many of those who have suffered from this disease need help in the management of the disability and in the rehabilitation process. Nurses have a role to play in this. This paper summarizes the most common nursing diagnoses that direct nursing interventions.*

*Keywords: stroke, nursing care, nursing-diagnosis, rehabilitation*

Bidalia: 2020.11.12

Onartua: 2020.11.26

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2020.317>

### 1. Sarrera

---

Iktusa garuneko zirkulazioaren asaldura batek eragindako garuneko funtzio baten edo batzuen asaldura akutua da, iraunkorra zein iragankorra. Zirkulazioaren arazo horiek bi talde handitan bana daitezke: iskemia eta hemorragia. Iktusen % 85 iktus iskemikoak dira, % 15 iktus hemorragikoak (1,2).

Maiztasun garrantzitsua duen asaldura da: Euskal Autonomia Erkidegoan 6.000 pazienteri baino gehiagori eragiten die urtero, Espainiako estatuan 100.000 ingururi. Mundu mailan, berriz, Osasunaren Mundu Erakundearen arabera, urtean 15 milioi pertsonari eragiten die. Eta intzidentziak goranzko joera du: European, proiektio demografikoen arabera, 2000-2025 urteetan, intzidentzia % 27 areagotuko da (1-3).

Olatz Alberdi, Beatriz Pereda, Nerea Elisabethe Liceaga, Maria Isabel Elorza, Joseba Xabier Huitzi

Halaber, iktusaren larritasuna azpimarratu behar da. Espainian, emakumezkoen heriotzen lehenengo arrazoia da, eta gizonezkoen heriotzen hirugarren arrazoia. Eta heriotza-sortzaile izateaz gain, desgaitasun-sortzaile ere bada (4).

Jasandako desgaitasunaren maneia eta errehabilitazioa egiteko, pazientearen, familiaren eta osasun-profesionalen arteko kolaborazioa behar da, bai ospitalean, bai lehen mailako arretan baita pazientearen etxean ere. Helburu nagusia desgaitasuna duten pertsonen fisikoki, mentalki, eta sozialki maila funtzional onena lortzea izango da. Parte hartzen duten osasun-profesionalen artean daude medikua, erizaina, erizaintzako laguntzailea, zeladorea, fisioterapeuta, logopeda, terapeuta okupazionala eta gizarte-langilea (5,6).

Erizainak paziente bakoitzaren balioespena egin ohi du, eta, ondoren, dagozkion erizaintza-diagnostikoak ondorioztatu. Gurean *North American Nursing Diagnosis Association*-ek (NANDA) proposatutako erizaintza-diagnostikoen sailkapena da erabiltzen dena (7). NANDArentzat erizaintza-diagnostikoak juizio klinikoak dira, egungo nahiz etorkizuneko osasun-arazo edo bizi-prozesu baten aurrean indibiduoak, familiak nahiz komunitateak ematen duten erantzunari buruzkoak (8,9). NANDAren sailkapenean ez da agertzen iktusaren diagnostikoa bere horretan, baina bai agertzen dira zenbait diagnostiko patologia horren ondorioekin eta konplikazioekin zerikusia dutenak. Diagnostiko edo juizio kliniko horiei jarraiki, erabakitzen du erizainak zeintzuk behar duten izan erizaintza-jarduerak paziente bakoitzarekin.

Jarraian, iktusa jasan duen pazientearen etxeratzean ohikoak diren erizaintza-diagnostiko batzuk adieraziko dira.

## 2. Erortzeko arriskua

Iktusa izan ondoren, pazienteen % 50ek baino gehiagok erorketaren bat jasaten du lehenengo 6 hilabeteetan, gehienetan etxe barruan. Gaixotasun hori da erorketak izateko arrisku-faktore garrantzitsuenetakoa bat, pazienteak duen oreka-, ibilera-, mugimenduaren kontrol-, pertzepzio- eta ikusmen-gaitasunak gutxiagotzea baitakar. Bestalde, pazienteak erortzeko izan dezakeen beldurra aipatu behar da. Paziente askok beldur hori izan ohi dute. Horrek ariketa fisikoaren gutxiagotzea ekar dezake, eta, ondorioz, independentziaren galera eta komunitatearekin interakzioa murriztea (3,10).

Erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00155] *Erortzeko arriskua* da (11). Honela definitzen da: kalte fisikoak eragin ditzaketen erorketak izateko arriskua areagotzea (8,9).

Honakoak gomendatzen dira erorketa-arriskua gutxitzeko (2,3,6,12,13):

- Arrisku-faktoreak identifikatzea. Honen baitan, erorketa-arriskua neurtzea. Horretarako, hainbat tresna daude eskuragai. Gehien erabiltzen direnak Morseren erorketa-eskala eta Berg eskala dira.
- Arrisku-faktore konpongarriak konpontzea: lotu gabe dauden alfonbrak ekiditea, etxeko ibilgunean dauden trabak kentzea, gainazal irristakorrak saihestea, argiztapen egokia bermatzea, zola ez-labaingarria duten oinetakoak erabiltzea.
- Ikusmenaren ebaluazioa egitea.
- Horren inguruko osasun-heziketa egitea.
- Teknologia lagungarriak sustatzea, adibidez, higienea bainugelaren egiterakoan dutxarako aulkia, alfonbra edo zoru irristagaitza zein bainuontzirako edo komunerako heldulekuak erabiltzea.
- Ariketa egitea, indarra, oreka, malgutasuna eta erresistentzia lantzeko.

### 3. Mugikortasun fisikoaren narriadura

---

Mugitzeko gaitasunaren murriztea izan daiteke iktusaren beste ondorio bat. Hemiplegia edo hemiparesia (gorputzaren erdialde baten paralisi osoa edo partziala) ohikoa izan ohi da. Gertatzen denean, eguneroko bizitzako oinarrizko jarduerak egiteko zailtasunak ager daitezke. Halaber, mugikortasunik eza hainbat arazoren sortzaile izan daiteke, horien artean, flebitisa, presio-ultzerak eta arazo neurobaskularrak (6).

Erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00085] *Mugikortasun fisikoaren narriadura* da (3,11). Honela definitzen da: gorputza edo gorputz-atal bat edo gehiago nork bere kasa nahita mugitzeko muga (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (2,3):

- Ariketak egitea, mugikortasunik ezak sor ditzakeen konplikazioak saihesteko eta funtzionaltasun-maila handiena lortzeko. Ahal den neurrian, pazienteak bere kabuz egin behar ditu ariketak. Zailtasuna dagoen kasuetan, zaintzaileak lagunduta egingo ditu. Ariketak askotarikoak izan daitezke, adibidez, mobilizatzekoak (ukondoa, eskumuturra, hatzak, aldaka, belauna, orkatila...), objektuak heltzekoak, oreka lantzekoak, trebetasun eta motrizitate fina areagotzekoak, pertzepziozkoak edo kogniziozkoak.
- Sorbaldako minaren agerpena prebenitzeko neurriak hartzea. Pazienteen % 72k sorbaldako mina adierazi ohi du iktusa izan ondorengo lehen urtebeteko aldiren batean. Hemiplegia duen aldeko sorbaldan agertu ohi da, eta paralisi-egoerarekin nahiz ustekabeko subluxazio batekin zerikusia izan dezake. Agertzen denean, errehabilitazio-prozesua atzeratzeko arrazoa izan daiteke. Min horren agerpena prebenitzeko, sorbaldako mobilizatzeko ariketak egitea eta goiko gorputz-adarra jarrera egokian edukitzea komeni da.

### 4. Larruazalaren osotasunaren narriadura jasateko arriskua

---

Mugikortasun fisikoaren narriadura agertzen denean, mugikortasunik ezak, gorputz-jarrera berean denbora luzez egoteak nahiz maindireen igurtziek larruazalean zauriak edo presio-ultzerak sor ditzakete. Halaber, zauri-sortzaile izan daitezke pazienteak ipinita izan ditzakeen zundak (sudur-urdailetako zunda, gernu-zunda...) eta maskara, ukitzen duten larruazala kaltetu baitezakete (2).

Erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00047] *Larruazalaren osotasunaren narriadura jasateko arriskua* da (3). Honela definitzen da: larruazalak asaldura bat jasateko arriskua izatea, osasuna baldintzatu dezakeena (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (2):

- Presio-ultzerak garatzeko arriskua neurtzea. Hori egiteko, hainbat eskala daude erabilgarri, horien artean Braden eskala zein Norton eskala dira erabilienetakoak.
- Larruazala garbi eta lehor mantentzea eta krema hidratatzailearekin hidratatzea.
- Arrastaka mugitzea ekiditea eta, oheratuta egonez gero, gorputz-jarrera maiz aldatzea.
- Teknologia lagungarriak sustatzea, adibidez, presio-ultzerak prebenitzeko, koltxoi bereziak (aire aldakorreko koltxoiak) ipintzea.

## 5. Nork bere burua zaintzeko zailtasuna

---

Esan da mugikortasun fisikoaren narriadura agertzen denean, eguneroko bizitzako oinarrizko jarduerak egiteko zailtasunak ager daitezkeela. Kalkulatzen da iktusa jasan dutenen ia erdiek laguntza behar izaten dutela oinarrizko jarduera horiek egiteko garaian (14).

Erizainak egin ditzakeen diagnostikoak ondorengo laurak dira (3,14): [00102] *Nork bere burua elikatzeko gaitasunaren urritasuna*, [00108] *Nork bere burua bainatzeko gaitasunaren urritasuna*, [00109] *Nork bere burua jantzeko gaitasunaren urritasuna* eta [00110] *Komunera bakarrik joateko gai ez izatea*.

Honela definitzen dira, hurrenez hurren (8,9): nork bere elikatzeko-jarduerak egiteko edo osatzeko gaitasuna narriatua izatea; nork bere burua bainatzeko/garbitzeko jarduerak egiteko edo osatzeko gaitasuna narriatua izatea; nork bere burua jantzeko edo apaintzeko jarduerak egiteko edo osatzeko gaitasuna narriatua izatea; nork bere kabuz komuneko zereginak egiteko edo osatzeko gaitasuna narriatua izatea.

Gomendioetako batzuk ondorengoak dira (2,3):

- Ahalik eta autonomia gehiena sustatzea.
- Pazienteak bere kabuz egin ezin duen horretan laguntzea.
- Jantzeko, hemiplegiak erasandako gorputz-adarretik hastea, eta erantzeko, berriz, gorputz-adar osasuntsutik.
- Oinetakoak itxiak eta belkrodunak erabiltzea.
- Teknologia lagungarriak sustatzea, adibidez, elikatzeko, azalera zabaleko koilarak eta estalkidun basoak erabiltzea; higiene pertsonala egiteko, komunerako jasogailuak eta aulki geriatrikoa erabiltzea.

## 6. Idorreria

---

Iktusa izan ondorengo lehen hilabeteen pazienteen % 50ean idorreria agertzen dela ikusi da. Mugikortasunik ezarekin eta hesteetako mugimendu peristaltikoen gutxiagotzearekin lotuta dago. Maiztasun gutxiko defekazioak nahiz gorotzak kanporatzeko zailtasuna adierazteko erabiltzen da idorrieriaren terminoa. Gorozkiak lehorrak eta gogorak izan ohi dira. Kontuan izan behar da maiztasun normala pertsona batetik bestera aldatzen dela: egunean hiru aldiz nahiz astean hiru aldiz normalizat har daiteke. Pertsonak duen ohiko maiztasunean aldaketak gertatzen direnean eta aldaketa hori maiztasun gutxiagora denean, idorrieriaz hitz egiten da (15,16).

Egoerak horrela eskatzen badu, erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00011] *Idorreria* da (15). Honela definitzen da: sabela husteko ohiko maiztasuna murriztea, eta, ondorioz, eginkari guztiak ez kanporatzea edota eginkari gogorregiak eta lehorregiak izatea (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (15):

- Zuntzean aberatsa den dieta egitea. Barazkiak, fruta, ogi integrala... egunero jatea komenigarria da. Zuntzak ez dira xurgatzen, eta hesteetako peristaltismoa areagotzen dute. Gainera, ura gordetzen laguntzen dute, eta, horrela, gorozkiak malguagoak izan ohi dira.
- Ahal den neurrian, ariketa egitea.
- Oheratuta badago, gorputz-jarreraren aldaketak egitea.
- Likidoak hartzea.
- Lasai jatea, elikagaiak ondo murtxikatuz. Otorduak ordu jakinetan egitea.



## 7. Gernu-inkontinentzia funtzionala

---

Iktusa izan eta ospitaleratuta daudenen artean % 40-60k gernu-inkontinentzia eduki ohi du. Behin etxeratzean, % 25ek eduki ohi du. Maskuriaren tonu muskularra gutxiagotzearekin eta esfinterrak kontrolatzeko gaitasuna gutxiagotzearekin zerikusia du. Komunera iritsi aurretik gernuak ihes egitea da ezaugarrietako bat (12).

Erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00020] *Gernu-inkontinentzia funtzionala* da (3). Honela definitzen da: eskuarki inkontinentzia-arazorik ez duen pertsona bat gernu-galerarik ez izateko behar besteko denboraz komunera iristeko gai ez izatea (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (2):

- Komuna gertu eta eskura izatea.
- Txizagura sentitzean, itxaron gabe, komunera joatea.
- Gogorik ez izan arren, txizontzia 2-3 ordutik behin eskaintzea nahiz komunera joatea.
- Ibiltzeko ahalmena duenak komuna erabiltzea, eta, ez duenak, konpresak, pixoihalak edo kolektoreak (gizonen kasuan) erabiltzea, txiza biltzeko.
- Sexu-organoen larruazala behar bezala garbitzea, lehortzea eta hidratatzea, narritadura, gorrituak eta hezetasunak eragindako lesioak ekiditeko. Kontuan izan hezetasunak bakterioak eta onddoak haztea eragin dezakeela.

## 8. Irensteko gaitasunaren narriadura

---

Iktus bat izan dutenen artean erdiek elikagaiak eta likidoak irensteko zailtasuna izaten dute lehenengo egunetan. Askotan, lehenengo asteetan arazoa konpondu egiten da. Hala ere, kasuen % 15ean disfagia horrek iraun egiten duela kalkulatu da. Ahotsaren tonuan aldaketak izatea, jaterakoan edo jan ondoren eztula nahiz eztarriko trabak izatea, likidoak ahotik nahiz sudurretik irtetea eta jatekoa masailetan pilatzea dira disfagiaren ezaugarrietako batzuk (2,3).

Disfagiaren ondorioz, janarien xurgapena eman daiteke. Xurgapen horrek xurgapen-pneumonia sor dezake. Bestalde, jateko zailtasunak desnutrizioa, deshidratazioa, pisuaren galera nahiz bizikaltatearen gutxiagotzea ekar dezake (12,13).

Erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00103] *Irensteko gaitasunaren narriadura* da (3). Honela definitzen da: irenste-mekanismoaren funtzionamendu anormala, ahoaren, faringearren edo hestegorriaren egitura- edo funtzio-akatsekin zerikusia duena (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (3,6,12,17,18):

- Disfagia detektatzeko probak egitea. Hainbat proba daude, horien artean, ura edanaraztea, bideofluoroscopia, biskositate-probak eta galdetegiak.
- Eztula egiteko gaitasuna baloratzea.
- Elikagai egokiak aukeratzea: jaten errazak direnak, testura homoginoa dutenak, pure modukoak direnak, gogorrak, lehorrak nahiz itsaskorrak ez direnak eta erabat likidoak ez direnak.
- Kantitate gutxiko jatorduak egitea, eta jateko zailtasuna dagoen kasuetan, dieta hiperkalorikoa egitea.
- Janarien irensketa egoki bat sustatzea eta aspirazioa saihesteko neurriak hartzea: jan bitartean ez hitz egitea, jaterakoan pazienteak Fowler gorputz-jarreran edo eserita ipintzea, irenste-mugimendua lepoa flexionatuta egitea, lepoaren hiperestentsioa ekiditea eta jan ondoren, berehala etzanda ipintzea saihestea.
- Familia edo zaintzaile nagusia horren inguruan hezteak.
- Ahoaren higiene egokia bermatzea. Halaber, ahoa heze mantentzen saiatzea.

Olatz Alberdi, Beatriz Pereda, Nerea Elisabethe Liceaga, Maria Isabel Elorza, Joseba Xabier Huitzi

- Aho bidezko elikadura eraginkorra ez denean, elikadura enterala hobestea. Horretarako, sudur-urdailetako zunda nahiz gastrostomia-zunda erabil daitezke.

## 9. Hitzeko komunikazioaren narriadura

---

Pazienteak duen komunikatzeko gaitasuna gutxiagotzea izan daiteke iktusaren beste ondorio bat. Arreta mantentzeko zailtasuna, aurpegiko espresioa erabiltzeko eragozpena nahiz gauzak hitzez adierazteko ezintasuna (hitzak osatzeko nahiz hitz egiteko gai ez izatea) ager daiteke (9).

Kasuak horrela eskatzen duenean, erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00051] *Hitzeko komunikazioaren narriadura* da (3,11). Honela definitzen da: sinbolo-sistema bat jasotzeko, prozesatzeko, transmititzeko edota erabiltzeko gaitasuna murriztua edo atzeratua izatea edo horretarako gaitasunik ez izatea (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (2,3):

- Pazienteari atentzioarekin entzutea.
- Pazientearekin hitz egitean, esaldi motzak eta garbiak erabiltzea.
- Marrazkien bidez zein eskuen keinuekin komunikatzen ikastea.
- Aurpegiko eta ahoko organoekin ariketak egitea, adibidez, musu ematea, txistu egitea, irribarre egitea zein putz egitea. Modu horretara mintzamen-muskuluak hobetzen dira.
- Egoerak horrela eskatuz gero, logopedaren laguntza baliatzea.

## 10. Egoeraren araberako autoestimu baxua

---

Ikusi da gogo-aldartearen alterazioak oso ohikoak direla iktusa izan duten pazienteengan, gaixotasunaren eta sortu diren desgaitasunak onartzeko zailtasunaren arteko interakzioagatik. Gerta liteke pazienteak bere burua gai ez ikustea egoera berriari aurre egiteko eta etsipena adieraztea. Norberari buruzko adierazpen negatiboak egitea zein ezereztasun-sentimenduak adieraztea izan daitezke beste ezaugarrietako batzuk. Egoera okertu daiteke, eta antsietatea nahiz depresioa agertu. Hori guztia kaltegarria izango da pazientearen errehabilitazio-prozesuan (2,6,9,11).

Erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00120] *Egoeraren araberako autoestimu baxua* da (3,11). Honela definitzen da: norberaren balioari buruzko pertzepzio negatiboa izatea, iktusaren ondorengo egoerari emandako erantzun gisa (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (2,4,12,19,20):

- Pazientearekin komunikazio egokia izatea, pazienteari sentitzen duena adierazten utziz.
- Pazientea bere egoeraren errudun ez egitea.
- Pazientea animatzea, baikorra izatea berarekin.
- Aurrerapen txiki bakoitza aitortzea.
- Laguntza-programetan zein terapia ezberdinetan parte hartzera animatzea: bizitzaren berrikuspenaren terapia, motibatze elkarriketa, entzute aktiboa eta abar.
- Depresioa detektatzeko tresnak erabiltzea. Hainbat daude, adibidez, *Patient Health Questionnaire-2* zein *Patient Health Questionnaire-9*. Pazienteak komunikazio-arazoak dituen kasuan, tresna egokituak erabiltzea aholkatzen da, *Visual emoticon scale*, esaterako.

## 11. Sexu-disfuntzioa

---

Disfuntzio sexualaren prebalentzia altua izan ohi da iktusa izan berri duten pazienteen artean. Gizonezkoetan disfuntzio ohikoenak eiakulazio- eta erekzio-arazoak eta libidoaren jaitziera izaten dira, eta emakumezkoetan, lubrikazio- eta orgasmo-arazoak eta norbere irudiaren eta rolaren

aldaketak. Hori horrela, lehenengo asteetan edo hilabeteetan sexu-gogorik ez izatea ohikoa da. Dena den, arazo gehienak asteak edo hilabeteak igaro ondoren konpontzen dira (2,12).

Egoerak horrela eskatzen badu, erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00059] *Sexu-disfuntzioa* da (3). Honela definitzen da: desiraren, kitzikapenaren edota orgasmoaren aldietako sexu-funtzioaren aldaketa; ez-gogobetekotzat, desatsegintzat eta desegokitza hartzen da (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (3,12):

- Sexua praktikatzeko kontraindikaziorik ez dagoela jakinaraztea.
- Pazienteei zein bikotekideei sexuari buruz dituzten kezka nahiz arazoez galdetzea.
- Horrela badagokio, arlo horretako adituarekin harremanetan jartzea.

## 12. Osasunaren kudeaketa ez eraginkorra

---

Iktus bat jasan duen pazienteak asaldura hori berriro izateko arriskua dauka: 5 urte igaro baino lehen pazienteen % 30-43k beste iktus bat jasango duela estimatzen da. Iktus errepikakorrek hilkortasun-tasa handiagoa, instituzionalizazio luzeagoa eta desgaitasun handiagoa dakarte. Horiek prebenitzeko, osasun-profesionalek hainbat neurri ipintzen dituzte tratamenduan, pazienteak bete ditzan. Gerta daiteke pazienteak behar bezala ez betetzea neurri horiek (13,21,22).

Kasuak horrela eskatzen duenean, erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00078] *Osasunaren kudeaketa ez eraginkorra* da (3,11). Honela definitzen da: gaixotasun bat eta haren ondorioak tratatzeko erregimen terapeutiko bat arautzeko eta eguneroko bizitzan integratzeko patroia, osasun-helburu espezifikoak lortzeko egokia ez dena (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (23):

- Tratamendua zergatik ez den bete aztertzea.
- Iktus bat berriz izateko arriskuaz ohartaraztea.
- Iktusa pairatzeko arrisku-faktoreak zeintzuk diren azaltzea. Arrisku-faktoreak ez-aldagarriak zein aldagarriak izan daitezke, horietan esku hartzeko dugun aukeraren arabera. Arrisku-faktore ez-aldagarrien artean daude adina, sexua, familiako aurrekariak, arraza eta iktus bat jada jasanda izatea. Arrisku-faktore aldagarrien artean daude hipertentsio arteriala, diabetes mellitusa, fibrilazio aurikularra, hiperkolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesitatea, ariketa fisikorik ez egitea, alkoholaren kontsumoa eta tabakoaren kontsumoa.
- Arrisku-faktore aldagarriak kontrolatzeko ahalegina egitearen garrantzia azpimarratzea.
- Arrisku-faktore aldagarriak kontrolatzeko ipini den tratamendua betetzea.

## 13. Familian aurre-egitea hobetzeko prestutasuna

---

Hainbat kasutan, familia edo zaintzaile nagusi bat arduratzen da iktusa jasan duen pazienteari laguntzeaz. Garrantzitsua izaten da pertsona horiek gogo onez eta jakinaren gainean aritzea. Bestela, gerta daiteke gehiegizko zama bihurtzea, eta, ondorioz, familiak edo zaintzaile nagusiak nekea, mina, insomnia, isolamendu soziala, osasunaren okerragotzea nahiz depresioa pairatzea (3,6,12).

Erizainak egin dezakeen erizaintza-diagnostikoa [00075] *Familian aurre-egitea hobetzeko prestutasuna* da (3). Honela definitzen da: bezeroaren osasun-erronkan parte hartzen duen eta orain bere eta bezeroaren osasuna eta garapena hobetu nahi dituen kidearen moldatze-zereginen kudeaketa eraginkorra (8,9).

Honakoak gomendatzen dira (2, 24):

- Iktusari buruzko informazioa eskaintzea, gaixotasuna, ondorioak eta errehabilitazio-prozesua uler daitezen.
- Ahal den neurrian, familiari zein zaintzaile nagusiari pazientearen errehabilitazio-prozesuan parte hartzea aholkatzea.

Olatz Alberdi, Beatriz Pereda, Nerea Elisabethe Liceaga, Maria Isabel Elorza, Joseba Xabier Huitzi

- Familiaren edo zaintzaile nagusiaren gaitasunak neurtzea, adibidez, *Capacity Scale for Informal Caregivers of Dependent Elderly Stroke Victims* tresnaren bidez.
- Pazientea zaintzeko erantzukizuna zaintzaile bakar baten gainean egon beharrean, beste senide eta/edo lagun batzuekin partekatzea.
- Erakunde ezberdinek bai osasunaren arloan, bai gizarte-arloan eskaintzen dituzten baliabideen berri ematea.
- Antzeko egoeran egon den jendearekin harremanetan jartzea.

#### 14. Oharrak

---

Artikulu hau Olatz Alberdi Olaizolaren Erizaintzako Gradu Amaierako Lanetik eratorria izan da. Gradu Amaierako lan hori 2019ko ekainean aurkeztu zen.

#### 15. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Muñoz Lopetegi A, Martínez Zabaleta M. Iktusa: aro berri bat. Bilbo: Udako Euskal Unibertsitatea. Euskal Herriko Unibertsitatea; 2018. 135 or.
2. Altuna Azkargorta M, Arenaza Basterrechea N, Barrientos Herrero R, Beistegui Alejandro I, Belarrinaga Oyanguren, B, Carbajal De la Red Margarita, Delgado González J, Domaica Aguinaco I, Gómez de Balugera Fernández de Trocóniz A, Isidro Diego BS, Jiménez de Vicuña Marín S, Larreina De la Torre E, Martín Alutiz Y, Pérez Ramos JM, Puelles Asarta O, Soto Martínez V, Timiraos Fernández J, Cruz Núñez A. Iktusa duten pazienteen eta haien zaintzaileen zaintzeko gida [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza, Araba Unibertsitate Ospitalea, Neurologia Unitatea; 2018 [Kontsulta: 2020-10-16]. 54 or. Eskuragarri: <http://osaraba.eus/infoberrriak/wp-content/uploads/2019/09/iktusa-duten-pazienteen-zaintzeko-gida-eus.pdf>
3. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-2.
4. Gibbon B, Gibson J, Lightbody CE, Radford K, Watkins C. Promoting rehabilitation for stroke survivors. *Nurs Times* 2012;108(47):12-5.
5. Yan LL, Li C, Chen J, Miranda JJ, Luo R, Bettger J, Zhu Y, Feigin V, O'Donnell M, Zhao D, Wu Y. Prevention, management, and rehabilitation of stroke in low- and middle-income countries. *eNeurologicalSci*. 2016 Mar 2;2:21-30.
6. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, Billinger SA; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010 Urr;41(10):2402-48.
7. Huitzi-Egilegor JX, Elorza-Puyadena MI, Urkia-Etxabe JM, Zubero-Linaza J, Zupiria-Gorostidi X. Uso del proceso de enfermería en los centros públicos y privados de un área de salud. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2012; 20(5):903-908.
8. NANDA International. Diagnósticos enfermeros : definiciones y clasificación 2018-2020. Barcelona: Elsevier España; 2019. XX, 497 or.



9. NANDA International. Erizaintza-diagnostikoak : definizioak eta sailkapena 2009-2011. Bilbo: Euskal Herriko Unibertsitateko Argitalpen Zerbitzua; 2010. XXV, 435 or.
10. Costa AGS, Oliveira-Kumakura ARS, Araujo TL, Castro NB, Martins VS, Lopes MVO. Stroke and risk factors for falls in elderly individuals. *Rev Rene*. 2017 Ira-Urr;18(5):663-70.
11. Lima A, Silva A, Guerra D, Barbosa IV, Bezerra K, Oriá M. Diagnósticos de enfermagem em pacientes com acidente vascular cerebral: revisão integrativa. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(4):785-92.
12. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, Deruyter F, Eng JJ, Fisher B, Harvey RL, Lang CE, MacKay-Lyons M, Ottenbacher KJ, Pugh S, Reeves MJ, Richards LG, Stiers W, Zorowitz RD; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016 Eka;47(6):e98-e169.
13. An M, Shaughnessy M. The effects of exercise-based rehabilitation on balance and gait for stroke patients: a systematic review. *J Neurosci Nurs*. 2011;43(6):298-307.
14. Oliveira-Kumakura ARS, Sousa CMFM, Biscaro JA, Silva KCRD, Silva JLG, Morais SCR, Lopes MVO. Clinical Validation of Nursing Diagnoses Related to Self-Care Deficits in Patients with Stroke. *Clin Nurs Res*. 2019 Urr 23:1054773819883352
15. Hidayati N, Sukartini T, Padoli. Comparison of two turning regimens (1 versus every 2 hours) in the prevention of constipation in patients with stroke. *Belitung Nurs J*. 2019;5(5):192-196.
16. Pasin Neto H, Borges RA. Visceral mobilization and functional constipation in stroke survivors: A randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *Cureus*. 2020;12(5): e8058.
17. Diaz AI, González MA. Prevalencia de disfagia tras ictus. Visión desde atención primaria. *RqR Enfermería Comunitaria*. 2017;5(1):38-56.
18. Perry L, Hamilton S, Williams J, Jones S. Nursing interventions for improving nutritional status and outcomes of stroke patients: descriptive reviews of processes and outcomes. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2013;10(1):17-40.
19. Ginkel J, Gooskens F, Schuurmans MJ, Lindeman E, Hafsteinsdóttir TB. A systematic review of therapeutic interventions for poststroke depression and the role of nurses. *J Clin Nurs*. 2010;19:3274-90.
20. Mitchell PH. Nursing assessment of depression in stroke survivors. *Stroke*. 2016;47(1):e1-e3.
21. Sierra C, Castilla-Guerra L, Masjuan J, Gil-Nuñez A, Álvarez-Sabín J, Egocheaga MI, Armario P; en representación del Grupo de Estudio sobre Hipertensión y Cerebro (GEHYC) de la Sociedad Española de Hipertensión Arterial (SEHLEHA). Recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión arterial en la prevención secundaria del ictus. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018 Oct-Dec;35(4):e11-e18.
22. Mackay-Lyons M, Thornton M, Ruggles T, Che M. Non-pharmacological interventions for preventing secondary vascular events after stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD008656.



Olatz Alberdi, Beatriz Pereda, Nerea Elisabethe Liceaga, Maria Isabel Elorza, Joseba Xabier Huitzi

23. Bridgwood B, Lager K, Mistri A, Khunti K, Wilson A, Modi P. Interventions for Improving Modifiable Risk Factor Control in the Secondary Prevention of Stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD009103.
24. Pizzol FLFD, Vieira LF, Bierhals CCBK, Azzolin KO, Paskulin LMG, Low G, Rosa NGD, Lucena AF. Relationship between elderly stroke patient caregivers scale and nursing diagnoses. *Rev Bras Enferm.* 2019 ;72(suppl 2):251-258.

## Taxus baccata intoxikazioa

### *Taxus baccata* intoxication

Beñat de Alba Iriarte<sup>1\*</sup>, Eva Lorea Gil Rodriguez<sup>1</sup>, Edurne Bereciartua Urbieta<sup>1</sup>, Maria Elena Redin Sarasola<sup>1</sup>, Txoan Ormazabal Zabala<sup>2</sup>, Mikel Diez Bengoechea<sup>2</sup>, Maria Asuncion Vives Almandoz<sup>1</sup>, Adolfo Garrido Chercoles<sup>1</sup>, Oscar Quintela Jorge<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzua

<sup>2</sup>Donostia Unibertsitate Ospitaleko Zainketa Intentsiboen Unitatea

<sup>3</sup>Espainiako Toxikologia eta Zientzia Forentseen Institutu Nazionala, Madrilgo Departamentua, Kimika Zerbitzua

*benat.dealbairiarte@osakidetza.eus*

### Laburpena

*Taxus baccata* munduko zuhaitz toxikoenetako bat da. Taxanoak eta alkaloide toxikoak dauzka: taxina da arriskutsuena. Landare ohikoa da gurean eta erabat arriskutsua izan daiteke; haatik, hagin-intoxikazioa nahiko bakana da. Kasuak nahita edo ezbeharrez gerta daitezke. Hortaz, gertaera susmagarrien orientazio eta diagnostiko azkarra egitea garrantzitsua da, arin artatzeko.

Kasu baten berri izan genuen. Gizonezko batek hagin-hosto ugari irentsi zuen suizidatzeko asmoz eta sintomarik gabe ospitaleratu zuten. Arnas alkalosia, konorte-galera eta takikardia bentrularra jasan zituen ondoren. Urgentziaz tratatu zuten eta astebetean guztiz suspertu zen.

Ez dago intoxikazio hau orienta dezakeen alterazio analitiko espezifikorik. Laborategi klinikoetan ez da taxinaren konposatuen analisisa egiten. Behin betiko diagnostikoa 3,5-dimetoxifenola (taxinaren metabolitoa) neurtuz konfirmatu zen, gas-kromatografia eta masa-espektrometria bidez. Laginak Toxikologia Institutuan analizatu ziren.

Gako-hitzak: 3,5-dimetoxifenola, hagina, intoxikazioa, kardiotoxikotasuna, taxina, *Taxus baccata*

### Abstract

*Taxus baccata* is one of the most poisonous trees in the world. It contains taxanes and toxic alkaloids: the most dangerous one is the taxine. It is a fairly common plant in our environment and could be extremely dangerous; however, yew poisoning is quite rare. Cases may occur by voluntary or accidental form. Therefore, the rapid orientation and diagnosis of suspected episodes are important, in order to treat it quickly.

A man was transferred to the hospital with no symptoms after autolytic attempt by abundant yew leaves ingestion. He presented respiratory alkalosis, reduced consciousness and ventricular tachycardia. He was treated urgently and fully recovered in a week.

There are no specific analytical alterations in this intoxication. Taxine compound analysis is not made in clinical laboratories. The final diagnosis was confirmed by the detection of 3,5-dimethoxyphenol (a taxine metabolite), by gas chromatography-mass spectrometry. Samples were analyzed by the Institute of Toxicology.

Keywords: 3,5-dimethoxyphenol, yew, intoxication, cardiotoxicity, taxine, *Taxus baccata*

Bidalia: 2020.05.18

Onartua: 2020.07.18

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2020.308>

Beñat de Alba, Eva Lorea Gil, Edurne Bereciartua, Maria Elena Redin, Txoan Ormazabal, Mikel Diez, Maria Asuncion Vives, Adolfo Garrido, Oscar Quintela

## 1. *Taxus baccata*: Heriotzaren zuhaitza

Hagina (*Taxus spp.*) Taxaceae familiako zuhaitza da eta gune menditsu, fresko eta hezeetan ageri da. Espezie mota ugari daude eta horietako bat *Taxus baccata* da (1, 2).

Hagin arrunta (*Taxus baccata*) konifero bat da, jatorriz Europako mendebalde, hegoalde eta erdialdekoa eta Afrika iparraldekoa. Euskal Herrian 'hagin' izen soilaz ezaguna bada ere, *Taxus* generoko beste espezieetatik bereizteko 'europar hagin' izena ere erabiltzen da. Generoaren izena, *Taxus*, grekozko *taxis* hitzetik omen dator, eta hostoak ilaretan jartzeko erari egiten dio erreferentzia. Izen espezifikoa, *baccata*, latinezko *bacca* (baia) hitzetik dator, eta adierazten du baiak ematen dituela fruitutzat zuhaitzak.

Hosto iraunkorreko zuhaitza da, kono-itxura du eta 10-20 metro garai izan daiteke. Ale batzuk emeak dira eta besteak arrak. Enbor lodia eta leuna du, kolore arre-purpurakoa, eta 4 metroko diametroa izan dezake. Hostoak linealak eta puntazorrotzak dira, berde ilunak gainaldean eta argiagoak azpialdean. Loreak txikiak eta horiak dira. Egitura mamitsu gorri bizi batez (ariloa) inguratutako haziak dira fruituak (1. eta 2. irudiak). Haginaren atal guztiak (enborra, hostoak, loreak, haziak...), ariloa izan ezik, pozoitsuak dira.

### 1. eta 2. irudiak. *Taxus baccata*.



Munduko zuhaitz toxikoenetako bat da eta erabat arriskutsua izan daiteke: taxanoak eta alkaloidetoxikoak dauzka. Taxanoetatik paclitaxel edo taxol gisako medikamentu antineoplasikoa lortzen da; alkaloidetoxikoen artetik taxina da arriskutsuena, sodio- eta kaltzio-kanalen antagonista, eta efektu kardiotoxikoa du. Haatik, hagin-intoxikazioa nahiko arraroa da. Kasuak nahita edo ezbeharrez gerta daitezke. Hortaz, gertaera susmagarrien orientazio eta diagnostiko azkarra egitea garrantzitsua da, arin artatzeko.

Landare ohikoa da gurean. Ereku karstikoetan eta baso mistoetan ageri da. Arraroa da basoak osatzea, ohikoagoa da zuhaitz bakar gisa ikustea. Kasu gutxitan sortzen ditu benetako hagin-basoak, baina badaude mota honetako hainbat baso gure inguruan. Hagin izena sarri agertzen

da Euskal Herriko leku izenetan, garai batean ugariagoa zen seinale. Espezieak garrantzi handia hartzen du toponimian, ez bakarrik Euskal Herrian, baita Iberiar Penintsula guztian ere. Ezagunak dira Asturiasko Sueveko hagin-basoa, Palentziako Tosandekoa edo Zamorako “El tixeduelo”. Euskal Herrian Pagoetako natura-parkekoak dira handienak, baina badaude gehiago esate baterako Aralarren, Izkin, Trebiñun eta Gorbeian.

Antzina espezie desiratua zen, kalitate handiko zura eta propietate medizinalak eta pozoitsuak dauzkalako. Paleolitoan jada erabiltzen zen haginaren egurra hainbat lanabes eta tresna egiteko: orraziak, aizkora-kirtenak eta lantzak. Ezaguna da arkuak egiteko erabiltzen zela hagina, horretarako aparteko ezaugarriak baitzituen haren egurrak. Haren zura oso gogorra da eta zurgintzan oso estimatua izan da. Dirudenez, intentsiboki ustiatu denez egin du horrenbeste atzera zuhaitz honen populazioak eta, motel hazten denez, asko kostatzen da berreskuratzea. Dena den, munduan luzaroen bizi den zuhaitzetako bat da: 5.000 urte inguru iraun dezake.

“Heriotzaren zuhaitza” gisa ezagutzen zen greziar eta erromatar zibilizazioetan eta haginaren pozoiaz suizidatzea ohitura nahiko hedatua zen garai haietan. Euskal Herriko mitologiari nahiz mitologia zeltari estu loturiko zuhaitza da. Euskal Herriak zuhaitz sakratutzat hartu izan du hagina, eta hilen munduarekin lotu. Erritual batzuen parte zen, ziurrenik bere bizitza-luzera zela eta, hilezkorra baitirudi. Horregatik, Europako zati askotan hagin zahar bakarrak naturaren monumentu kontsideratzen dira eta babestuta daude.

Bitxikeria gisa, Gipuzkoako armarrarian ageri diren ur gaineko hiru zuhaitzak hagin arruntak dira, gurean landare honek daukan garrantziaren seinale.

## 2. Hagin-intoxikazioa

Hagin (*Taxus baccata*) intoxikazioa oso arraroa da, baina gertatuz gero, oso larria edo hilgarria izan daiteke. Haginak taxina deritzon substantzia toxikoa dauka, zeharo arriskutsua: urdail-hesteetako narritadura eta efektu kardiotoxikoak eragiten dituen alkaloide toxikoa da eta miozitoen sodio- eta kaltzio-kanalen antagonista izanik, bihotz-geldiketa ekar dezake dosi altutan (3). Dosi hilgarria 50-100 gramo hostotan neurtu da, eta zuhaitzetik eroritako adartxoak eta hostoak landare freskoa bezain toxikoak dira.

Hagin-intoxikazioaren sintomak orokorrean irenstetik ordubetera gertatu ohi dira eta neurologikoak (zorabioak, gihar-ahulezia, bertigoa) eta urdail-hesteetakoak (goragalea, beherakoa, sabeleko mina) izaten dira. Beranduago, midriasia, konbultsioak eta letargia ager daitezke, eta azkenik, alterazio kardiobaskularrak izateko arriskua dago, irenstetik hiru ordu pasa eta gero gutxi gorabehera (takikardia bentrikularra, fibrilazio bentrikularra eta bihotz-geldialdia). Heriotza kardiotoxikotasun akutuagatik gertatzen da. Hala ere, taxina bizkor xurgatzen denez, kasu batzuetan heriotzaren aurretik ez da sintomarik antzematen eta ez da hagin-intoxikazioaren susmorik ere izaten (4).

Ez dago intoxikazio hau orienta dezakeen alterazio analitiko espezifikorik. Diagnostikatzen zaila da, landare honen irensketa susmatzen ez bada (5). Diagnostiko diferentziala bihotzeko gaixotasunekin, eritasun neurologikoekin edo beste intoxikazio batzuekin egin behar da. Kasua orientatzeko garrantzitsuak dira anamnesi zorrotza eta pazientearen edo laguntzaileen aitortza, baita, intoxikazioaren benetako kausa zehazteko helburuz, laborategian taxinaren alkaloideak ikertzeko proba analitikoak egitea ere. 3,5-dimetoxifenol taxinaren metabolitoaren neurketa da behin betiko diagnostikoa konfirmatzeko era bakarra. Gas-kromatografia eta masa-espektrometria bidez eduki gastriko, gerneru- edo odol-laginetan bila daiteke (6, 7, 8). Taxinaren lotura glukosidikoaren hausturagatik eratzen da eta haginaren edozein zatiren ondoriozko pozoitze-kasutan adierazle biokimiko erabilgarria dela frogatu da.

Harrigarriki, istripuz gertatzen diren irensketa gehienak asintomatikoak dira eta interbentzio txikia behar izaten dute bakarrik, edo ezer ez. Suizidio-saiakeretan, ordea, taxinak bihotz-toxikotasun hilgarria sor dezake eta tratamendu zorrotzagoa behar izaten da. Literaturan

Beñat de Alba, Eva Lorea Gil, Edurne Bereciartua, Maria Elena Redin, Txoan Ormazabal, Mikel Diez, Maria Asuncion Vives, Adolfo Garrido, Oscar Quintela

agertzen diren kasu ezberdinetan aipatzen diren terapietarako dagokienez onura oso txikia ikusi da; beraz, intoxikazio hauen aurrean erabil behar den tratamenduaren inguruan zalantza nabarmenak daude oraindik. Hagin-intoxikazioaren maneia honetan datza gutxi gorabehera: oinarritzko neurri sintomatikoak, euste-terapia (oxigenoterapia eta bizi-zeinuen kontrola), urdail-hustutze azkarra (oka eraginez edo urdaileko garbiketa bidez), katartikoak edo libragarriak eta ikatz aktibatua. Bihotz-arritmiak zaintzea ere garrantzitsua da eta kasu larrietan aldi baterako taupada-markagailua ipintzen da (9).

Pronostikoa hartutako toxiko kopuruaren, anamnesi zuzenaren eta tratamendua ezarri arte irauten den denboraren arabera da.

### 3. Kasuaren aurkezpena

48 urteko gizonezkoak hagin-hosto ugari irentsi zuen bere buruaz beste egiteko asmoz. Egindakoaz damutu zen ordea, eta Larrialdi Zerbitzura deitu zuen. Anbulantzian eraman zuten ospitalera.

Sintomarik gabe ospitaleratu zuten eta Larrialdietako Zerbitzuan artatu zuten. Bertan miaketa egin zioten eta odol-analisiak eskatu zituzten. Azterketa fisikoa normala izan zen eta lehen odol-analisan arnas alkalosia soilik antzeman zioten.

Ustekabean, konorte-galera eta takikardia bentrakularra jasan zituen, eta kardiobertsio elektrikoa eta intubazio orotrakeala egin ondoren, Zainketa Intentsiboen Unitatera (ZIU) eraman zuten larri. Bigarren odol-analisan, parametro batzuen balioen igoera nabarmendu zen: leukozitoak ( $20,96 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$  [3,8-10]), laktatoa (4,66 mmol/L [ $<2$ ]), troponina (19,3 ng/L [0-14]) eta kreatina kinasa (237 U/L [0-189]). Gainerako emaitzak normalak izan ziren.

Tratamenduan ikatz aktibatua, magnesio sulfatoa, amiodarona, euskarri basoaktiboa eta taupada-markagailua erabili ziren. 24 ordura egonkortasun klinikoa eta hemodinamikoa lortu zituen eta astebetean ondoriorik gabe guztiz suspertu zen.

Gizonezko honen odol-analisen ez zen intoxikazioa ziurtatzeko alterazio espezifikorik aurkitu eta hortaz, hortaz ospitaleko laborategi klinikoan ez genuen haren diagnostikoa baieztatzerik izan. Horretarako haginaren taxina toxikoaren 3,5-dimetoxifenol metabolitoaren neurketa egin behar da eta toxikologia-gaietan espezializatuak diren erakundeetan egiten dituzte analisi horiek. Odolean metabolito hori aurkitzea nahikoa da hagin-intoxikazioa gertatu dela ziurtatzeko.

Kasuaren behin betiko diagnostikoa 3,5-dimetoxifenola neurtuz konfirmatu zen, gas-kromatografia eta masa-espektrometria bidez. Laginak Madrilgo Toxikologia Institutuan analizatu ziren eta 3,5-dimetoxifenola detektatu zen.

### 4. Ondorioak

Euskal Herriak zehar sakratutzat hartu izan du hagina. Landare ezaguna da gurean eta hilen munduarekin lotu izan da. Hagin-intoxikazioa arrunta ez bada ere, erabat arriskutsua izan daiteke alkaloide toxikoengatik eta haren hostoak jatea hilgarria izan daiteke. Autolisi-kasuak egoteaz gain, ezbeharrez gertatutakoak ere badira: haginarekin jolasean aritutako haurrak (10), haginaren magalean egondako animaliak (11), haginaren zura landutako arotzak (12), etab. Orokorrean, autolisi-kasuak hilgarriak izan ohi dira; ezbeharrez gertatutakoetan, berriz, sintoma arinagoak izaten dituzte. Ohikoa da hagina gure inguruko parkeetan eta basoetan ikustea eta beraz, kontuz ibiltzea komeni da.

Ez dago intoxikazio hau orientatu dezakeen alterazio analitiko espezifikorik. Diagnostikatzen zaila da, landare honen irensketa susmatzen ez bada. Taxinak urdail-hesteetako narritadura, ondorio



neurologikoak eta kardiotoxikotasuna eragiten ditu, eta dosi altuetan bihotz-geldialdia eta heriotza. Kasua orientatzeko anamnesi zorrotza egitea garrantzitsua da eta diagnostikoa konfirmatzeko 3,5-dimetoxifenolaren neurketa egin behar da. Hagin-intoxikazio kasuak urriak direnez, proba hau ez da ospitaletako laborategi klinikoan egiten eta, susmoa egiaztatzeko, laginak Toxikologia Institutuan analizatzen dira. Arin artatu ezean, klinikak bilakaera tamalgarria izan dezake ordu gutxitan. Zorionez, gure pazienteak onik atera zen.

## 5. Eskerrak eta oharrak

---

Lan hau Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzuaren eta Zaintza Intentsiboen Unitatearen eta Espainiako Toxikologia eta Zientzia Forentseen Institutu Nazionalako Madrilgo Departamentuko Kimika Zerbitzuaren arteko lankidetzari esker egin da.

## 6. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Arrizurieta I, Tubia I. Haginari balioa ematen [Internet]. Andoain: berria. 2014 [Kontsulta: 2020-04-23]. Eskuragarri: [https://www.berria.eus/paperekoa/1812/046/001/2014-09-30/haginari\\_balioa\\_ematen.htm](https://www.berria.eus/paperekoa/1812/046/001/2014-09-30/haginari_balioa_ematen.htm)
2. Thomas PA, Polwart A. *Taxus baccata* L [Internet]. J Ecol. 2003 [Kontsulta: 2020-04-23]; 91:489-524. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2003.00783.x>
3. Piskač O, Střbrný J, Rakovcová H, Malý M. Cardiotoxicity of yew [Internet]. Cor et Vasa. 2015 [Kontsulta: 2020-04-23]; 57(3):234-238. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.11.003>
4. Labossiere AW, Thompson DF. Clinical toxicology of yew poisoning [Internet]. Ann Pharmacother. 2018 [Kontsulta: 2020-04-23]; 52(6):591-599. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1177/1060028017754225>
5. Reijnen G, Bethlehem C, vanRemmen JMBL, Smit HJM, vanLuin M, Reijnders UJL. Post-mortem findings in 22 fatal *Taxus baccata* intoxications and a possible solution to its detection [Internet]. J Forensic Leg Med. 2017 [Kontsulta: 2020-04-23]; 52:56-61. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.08.016>
6. Frolidi R, Croci PF, Dell'Acqua L, Farè F, Tassoni G, Gambaro V. Preliminary gas chromatography with mass spectrometry determination of 3,5-dimethoxyphenol in biological specimens as evidence of taxus poisoning [Internet]. J Anal Toxicol. 2010 [Kontsulta: 2020-04-23]; 34(1):53-56. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1093/jat/34.1.53>
7. Grobosch T, Schwarze B, Stoecklein D, Binscheck T. Fatal poisoning with *Taxus baccata*. Quantification of paclitaxel (taxol A), 10-deacetyltaxol, baccatin III, 10-deacetylbaccatin III, cephalomannine (taxol B), and 3,5-dimethoxyphenol in body fluids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [Internet]. J Anal Toxicol. 2012 [Kontsulta: 2020-04-23]; 36(1):36-43. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1093/jat/bkr012>
8. Kobusiak-Prokopowicz M, Marciniak A, Ślusarczyk S, Ściborski K, Stachurska A, Mysiak A, Matkowski A. A suicide attempt by intoxication with *Taxus baccata* leaves and ultra-fast liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry, analysis of patient serum and different plant samples: case report [Internet]. BMC Pharmacol Toxicol. 2016 [Kontsulta: 2020-04-23]; 17(1):41. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0078-5>
9. Hernández Hernández JL, Quijano Terán F, González Macías J. Intoxicación por tejo [Internet]. Med Clin (Barc). 2010 [Kontsulta: 2020-04-23]; 135(12):575-576. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.06.036>
10. Riaño Galán I, Cobo A, López I, Garijo MG, Orejas G, Díaz C. Probable intoxicación por taxina: Presentación de dos casos [Internet]. An Esp Pediatr. 1998 [Kontsulta: 2020-04-23]; 49(2):211. Eskuragarri: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/49-2-25.pdf>

Beñat de Alba, Eva Lorea Gil, Edurne Bereciartua, Maria Elena Redin, Txoan Ormazabal, Mikel Diez, Maria Asuncion Vives, Adolfo Garrido, Oscar Quintela

11. Cortinovis C, Caloni F. Alkaloid-Containing Plants Poisonous to Cattle and Horses in Europe [Internet]. *Toxins* (Basel). 2015 [Kontsulta: 2020-04-23]; 7(12):5301-5307. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3390/toxins7124884>
12. Álvarez M. Inhalé tejo puliendo una rama y pasé las de Caín [Internet]. Santander: El Diario Montañés. 2013 [Kontsulta: 2020-04-23]. Eskuragarri: <https://www.eldiariomontanes.es/v/20130115/cantabria/inhale-tejo-puliendo-rama-20130115.html>

## Canavan gaixotasuna (aspartoazilasaren gabezia): Euskal Herriko lehen kasuaren eta Europako mutazio berri baten aurkezpena

### *Canavan Disease (Aspartoacylase Deficiency): Report of the First Case in Basque Country and a Novel Mutation in Europe*

Beñat de Alba Iriarte<sup>1\*</sup>, Maria Letona Luqui<sup>2</sup>, Ainhoa Igarzabal Irizar<sup>2</sup>, Maria Unceta Suarez<sup>3</sup>, Miren Lacasta Esain<sup>4</sup>, Raquel Muguerza Iraola<sup>4</sup>, Julien Swen Crettaz<sup>4</sup>, Otilia Martinez-Mugica Barbosa<sup>2</sup>, Itxaso Marti Carrera<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>*Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzua*

<sup>2</sup>*Donostia Unibertsitate Ospitaleko Pediatria Zerbitzua*

<sup>3</sup>*Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzua*

<sup>4</sup>*Donostia Unibertsitate Ospitaleko Genetika Zerbitzua*

*benat.dealbairiarte@osakidetza.eus*

#### Laburpena

---

Canavan gaixotasuna haurtzaroko eritasun neurodegeneratibo genetiko eta metaboliko arraroa da eta ikusmen-nahasmenduak, akats neurologikoak eta ondorio larriak eragin ditzake. Ez dago tratamendu sendagarririk, baina litio zitratoa ikertzen ari dira. Euskal Herrian diagnostikatu den Canavan gaixotasunaren lehen kasuaren eta Europan lehenbizikoz aurkitutako mutazio berri baten aurkezpena egin dugu.

Gako-hitzak: aspartoazilasa, Canavan, leukodistrofia, N-azetil-aspartatoa, neurodegeneratiboa

#### Abstract

---

*Canavan disease, a rare genetic and metabolic neurodegenerative disorder, occurs at early ages, causing visual, neurological alterations, and fatal consequences. There is no curative treatment, although lithium citrate is being investigated. The authors report the first case of Canavan disease in Basque Country associated to a novel mutation which is identified for the first time in Europe.*

*Keywords: aspartoacylase, Canavan, leukodystrophy, N-acetylaspartate, neurodegenerative*

Bidalia: 2020.04.14

Onartua: 2020.06.28

#### 1. Sarrera

---

Canavan gaixotasuna edo aspartoazilasaren gabezia eritasun neurodegeneratibo genetiko eta metaboliko arraroa da (1:100.000) eta herentzia autosomiko errezesiboz transmititzen da (1). Gaixotasun hau aspartoazilasa entzima kodetzen duen ASPA geneko (17p13.2) mutazioen ondorio da (2). Entzima horren gabeziak N-azetil-aspartatoa (NAA) metatzen du garunean, eta oligodendrozitoen disfunzioa, aldaketa esponjiformeak eta mielinaren gabezia eragiten ditu. Haurtzaroan gertatzen da eta ikusmen-asaldurak eta akats neurologikoak sortzen ditu. Normalean, sintomak hirugarren eta seigarren hilabeteen artean hasi ohi dira agertzen.

Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

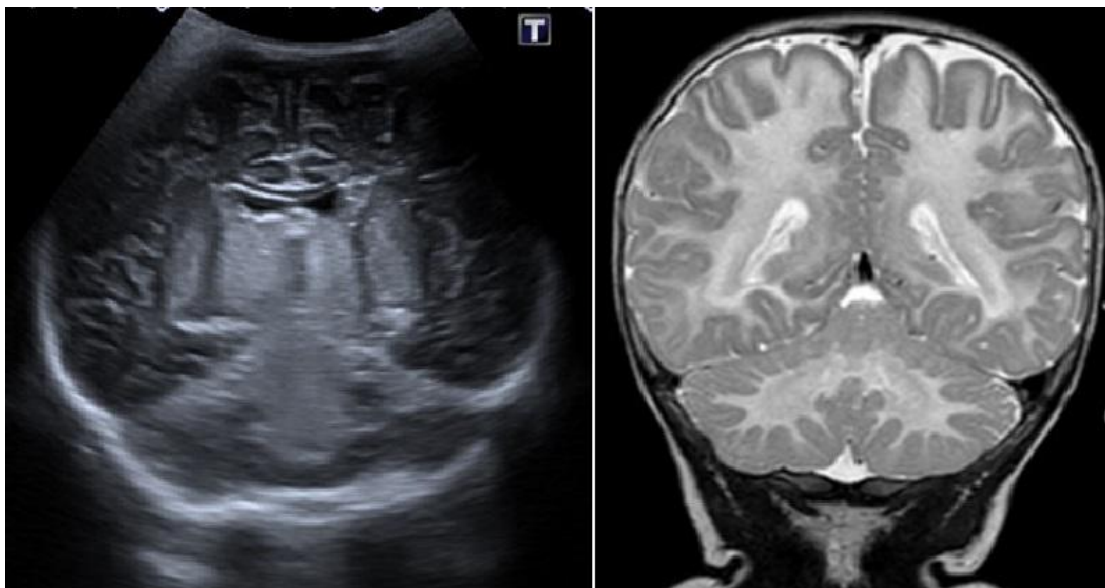
Gaixoeak hipotonia, makrozefalia, begirada galdua, garapenaren atzerapen larria eta beste nahasmen neurologiko batzuk izan ditzakete (3, 4, 5, 6). Bilakaera txarra dute, eta horregatik diagnostiko goiztiarra egitea funtsezkoa da. Proba erradiologiko, analisi metaboliko eta azterketa genetikoetan bildutako informazioak diagnostiko zuzena egitea ahalbidetzen du (7). Eskuarki haurtzaroan hil ohi dira, orain arte ez baita tratamendu eraginkorrik aurkitu gaixotasun honentzat.

Garuneko eritasun degeneratibo arrunta da haurtzaroan. Askenazi juduengan ohikoagoa da (1:6.400-13.500), baina beste populazioetan ere badira kasuak (1). Hala ere, ez da datu nahikorik bildu oraingoz prebalentzia zehazteko (3). Europar kontinentean eta gure ingurunean ere ezezaguna da. Hauxe da Euskal Herrian diagnostikatu den Canavan gaixotasunaren lehen kasuaren eta Europar lehenbizikoz aurkitutako mutazio berri baten aurkezpena.

### 2.1. Proba erradiologikoak

Garezur-ekografian garunaren oinaldeko eta entzefaloaren enborreko nukleo grisen ekogenizitatearen handitzea antzeman zioten eta garezur-erresonantzia magnetikoan substantzia zurian alterazioa ikusi zioten. Leukodistrofiaren ezaugarri tipikoak dira horiek (1. irudia). Aurrekari hipoxiko-iskemikoen gabezia eta buruko aldeko kalte simetrikoak zirela eta, lehen aukera gisa sortzetiko metabolopatia batean pentsatu genuen.

1. irudia. Garezur-ekografia (ezkerrekoa) eta garezur-erresonantzia magnetikoa (eskuinekoa).

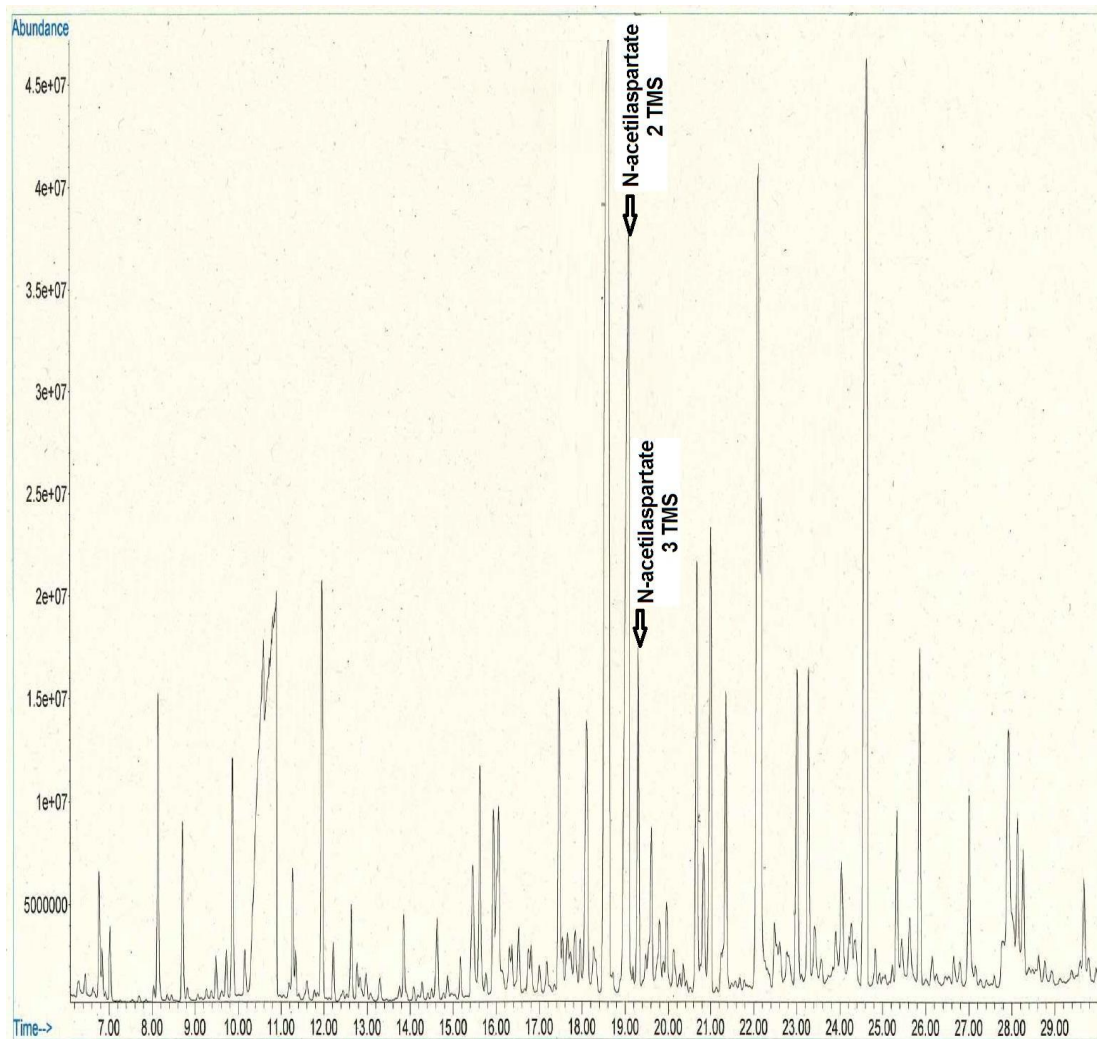


### 2.2. Analisi metabolikoa

Laborategiko biokimika, hemograma, gasometria eta serologiako odol-laginen emaitzetan ez zen datu aipagarririk aurkitu. Era berean, plasman, gernuan eta likido zefalorrakideoan aztertutako aminoazidoen emaitzak normalak izan ziren.

Gas-kromatografia eta masa-espektrometria (GC-MS) teknikaren bidez, gernu-laginean azido organikoen azterketa egin zen eta N-azetil-aspartatoaren (NAA) bi erpin handi neurtu ziren, balioa 1.527 mmol/mol kreatinina izanik (erreferentzia-balioa < 36 da) (2. irudia). Emaitza Canavan gaixotasunaren diagnosiarekin bateragarria izan zen.

**2. irudia.** NAA handituta, bi erpin ageri dira, GC-MS teknikaz neurtuta. Emaiza Canavan gaixotasunaren diagnostikoarekin bateragarria da.



### 2.3. Azterketa genetikoa

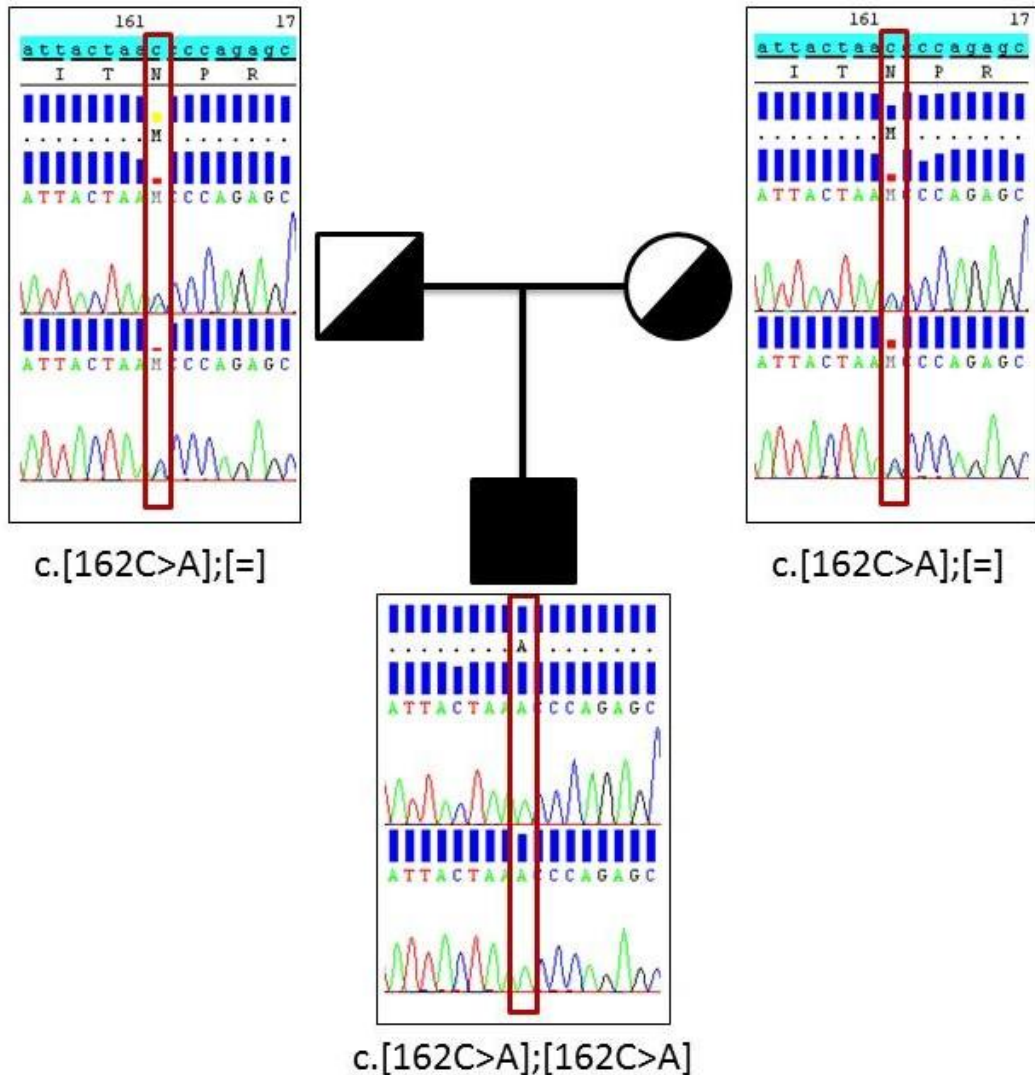
Diagnostikoa *ASPA* geneko mutazioen analisisiaz konfirmatu zen. Odol periferikoko leukozitoen DNA genomikoa erauzi zen MagNA Pure LC (Roche) sistema automatizatu erabiliz, fabrikatzailearen jarraibideei segituz. *ASPA* geneko (NM\_000049.3) exon guztiak eta alboetako intron eskualdeak polimerasaren kate-erreakzio (PCR) teknikaren bidez amplifikatu ziren. PCRaren produktuak BigDye Terminator v3.1 ziklo-segida erabiliz sekuentziatu ziren, bi noranzkoetan, aurrerantz eta atzerantz. “Variant calling” prozesua egin zen sekuentziaren base-aldaerak identifikatzeko, SeqScape v2.5 softwarea (Applied Biosystems, Foster City, California) baliatuz.

Haurrak c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioa du homozigotik *ASPA* geneko 2. exonean. Itxurazko homozigotia *ASPA* geneko kopiaren bateko delezio baten ondorio ez zela ziurtatzeko, gurasoen eramaile-izaera egiaztatu zen. Gurasoek aldaera berbera dute heterozigotik. Sanger sekuentziazio-metodoaren bidez egiaztatu zen gurasoen heterozigoto eramaile-izaera, eta horrela haurra mutazio horretarako homozigotoa zela frogatu zen (3. irudia).



Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

**3. irudia.** ASPA genean zentzu-aldaketa mutazioa (missense mutation) (c.162C>A) Sanger sekuentziazioaren bidez egiaztatuta. Mutazio horretarako gurasoak heterozigotoak dira eta haurra homozigotoa da.



### 3. Eztabaida

Canavan gaixotasuna eritasun neurodegeneratibo metaboliko eta autosomiko bakana da, errezesiboki heredatzen da eta prebalentzia ezezaguna du gure herrialdean eta europar kontinentean (3). Europar gaixotasunari buruzko zenbait ikerketa egin dira, baina c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioa ez da orain arte informatu.

Canavan gaixotasuna haurtzaroko garuneko eritasun degeneratibo arruntenetakoa da eta ikusmen-nahasmenduak eta akats neurologikoak sortzen ditu. Ondorio larriak eragin ditzake gaixoengan. Jaiotzean haur hauek normalak izan arren, hazkundera zehar zenbait ezaugarri hasten zaie antzematen. Garapenaren atzerapena bizitzako hirugarren eta seigarren hilabeteen artean hasten da eta zeinu deigarrienak honakoak dira: begirada galdua, gihar-tonuaren galera eta eskuen eta buruaren kontrol falta (4). Makrozefalia eta leukodistrofia ezaugarri dituen gaixotasun neurologiko larria da (8). Jaiotzean buruaren zirkunferentzia normala ohi da, baina seigarren hilabetearen eta lehen urtearen artean buruaren neurria 90. pertzentiletik gora igotzen da. Hazten doazen heinean, espastizitateak hipotonia ordeztzen du, gorputz-enbor eta -adarrak gogortuz. Sarritan haserrekorrak dira, komunikazio-gaitasun urria dute eta elikatzearen eta loaren nahasmenduak, konbultsioak eta begi-atrofiak eragindako itsutasuna pairatzen dituzte. Gehienetan ez da entzumena kaltetzen.

Bereziki garuna kaltetzen duten Metabolismoaren Sortzetiko Akatsen barne den Aziduria Organiko Zentralen multzoan dago eritasun hau (3). N-azetil-aspartatoa (NAA) garunean metatu eta aziduria N-azetil-aspartikoa eta neuroirudian hautematen den garuneko substantzia zuriaren endekapen larri eta progresiboa eragiten ditu. Irudi hori Canavan gaixotasunaren diagnosian espezifikoa eta baliagarria da (8, 9, 10). Nerbio-sistemako gai zurian alterazioa duen leukodistrofia ezaugarri bereizgarria da garezur-erresonantzia magnetikoan. Anormaltasun larrienak kortex azpiko gai zurian daude eta garunaren gainerako egiturek ez dute kalterik izaten. Diagnostiko diferentzian haurtzaroko beste eritasun neurodegeneratibo batzuk aintzat hartu behar dira, garunaren endekapena eta buruaren tamaina normala edo handia dutenak: Alexander gaixotasuna, Tay-Sachs gaixotasuna, leukodistrofia metakromatikoa, 1. motako azidemia glutarikoa, Leigh sindromea, hipergluzemia ez-zetosikoa eta entzefalopatia eta entzefalitis birikoak (10). Iraganean, Canavan gaixotasunaren diagnostikoa larruazaleko fibroblastoetan aspartoazilasa entzima neurtuz ezartzen zen, baina, gaur-gaurkoz, gas-kromatografia eta masa-espektrometria teknikaren bidez gerneru-laginean azido organikoen azterketa egitea eta NAA balioaren gorakada detektatzea azkarragoa eta hobea dela frogatu da, eta datu patognomonikoa da (11, 12).

Gaixotasun hau aspartoazilasa entzima kodetzen duen *ASPA* geneko (17p13.2) mutazioen ondorio da (2), eta horregatik aspartoazilasaren gabezia gisa ere izendatzen da. Kasuak mundu osoan eta edozein talde etnikotan daude, askenazi juduengan ohikoagoa den arren (1). *ASPA* geneko mutazioak identifikatzeko azterketa genetikoa askenazi juduen familiei eskaini behar zaie. Orain arte, *ASPA* genean 100 aldaera patogenikoa baino gehiago aurkitu dira eta horietatik 78 nukleotido bakarreko aldaerak dira (HGMD® Professional 2019.1 datu-basea). Hiru aldaera dira ohikoenak (10). p.Glu285Ala eta p.Tyr231Ter mutazioek aldaera patogenikoen % 98 osatzen dute askenazi juduengan eta % 3 ez-askenazi juduengan. Beste mutazio batek, p.Ala305Glu, aldaera patogenikoen % 30-60 osatzen du ez-askenazi juduengan eta soilik % 1 gutxi gorabehera askenazi juduengan. Aurkitutako beste mutazioak ezezagunagoak dira.

Gure kasuko haurrak c.162C>A (p.Asn54Lys) aldaera du homozigosian eta gurasoak aldaera berberaren eramaile heterozigotoak dira. *ASPA* geneko 2. exoneko nukleotido-aldaketan, antza denez, 54. kodonean lisinak asparagina ordeztzen du. Aldez aurretik patogenikoa gisa sailkatua izan da aldaera hori. Aurkikuntza horrek Canavan gaixotasunaren Euskal Herriko lehen kasuaren diagnostikoa konfirmatu zuen eta mutazio ezezagun bat identifikatu zen, ordura arte munduko beste bi lekutan, bi kasutan soilik, azaldu zena. Bibliografia aztertu eta gero, europar kontinentean eritasun honen kasu batzuk aurkitu diren arren (13), batek ere ez du gure kasuko mutazioa pairatzen, hortaz hemen aurkeztutakoa Canavan gaixotasunaren c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioaren lehen kasua da Europan.

Mutazio hau, lehenago, 2004. urtean Australian informatu zen, askenazi judu kasu batean (14), eta 2012. urtean Pakistango Punjab probintziako jatorri ez-judutarreko bikote odolokide bateko 2 urteko haur baten kasuan (12). Gure kasuak aipatutako bigarren kasu horren antzekotasunak dauzka, gurasoen jatorri pakistandarra esaterako.

Askenazi juduak Europako erdi eta ekialdean, Ipar Amerikan eta Ozeanian sakabanatutako populazioa dira. Gure ikerketako kasuan identifikatutako mutazioa Asian ohikoa da, baina nazioarteko immigrazioaren gorakada dela medio, batzuetan odolkidetasun-maila handia izanda gainera, lehenago deskribatutako sintomak agertzen diren kasuetan era honetako patologia susmatu behar da eta kontuan hartu c.162C>A (p.Asn54Lys) mutazioa Canavan gaixotasunaren kausa izan daitekeela.

Gaur-gaurkoz, ez dago eritasun honentzat sendabiderik eta gaixo hauen tratamendua sintomen zaintza egitean datza batez ere. Sarritan heriotza 18 hilabete bete baino lehen gertatu arren, paziente batzuk helduarora arte bizi daitezke laguntza-terapieie esker. Egun, gaixotasunaren aurka ez dago tratamendu ezagun edo eraginkor sendagarririk (12), baina terapia genikoa (15, 16), entzima-ordezkatze terapia (17) edo beste sendagai batzuen erabilera ikertzen ari dira etorkizunean erabili ahal izateko. Ikertutako botiken artetik glizerol triazetatoak ez du hobekuntzarik erakutsi (18). Lizio zitratoak, ordea, kontaktu bisuala eta interakzio soziala hobetzen ditu hainbat adibidetan (19, 20). Urtebetez lizio zitrato tratamendua bete duten kasu

Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

batzuk deskribatu dira eta NAA kontzentrazioa murriztea lortu dute, garuneko NAA % 20 eta gernuko NAA % 80, gaixoen begien mugimendua eta jarraipen bisuala hobetuz. Terapiaren nahi gabeko ondorioak arinak edo ezohikoak dira, baina gertatzekotan sistema organiko asko izan daitezke kaltetuak, hala nola nerbio-sistema zentrala (buruko mina, dardara eta zorabioa eragin ditzake), gernu-sistema, digestio-sistema eta sistema endokrina bereziki. Albo-ondorioen gehien-gehienak dosiaren araberakoak dira, hortaz litioaren dosia hurbiletik zaindu behar da eta bihotzeko, gibekeko, giltzurruneko eta tiroideko funtzioak periodikoki aztertu behar dira.

Horrenbestez, tratamendu-aukera mugatua denez eta albo-ondorio gutxi dituen, litio zitratoa hautu terapeutiko egokia izan daitekeela frogatu da gaixotasunaren progresioa atzeratzeko eta gaixoaren bizi-kalitatea hobetzeko, etorkizun hurbilean terapia genikoa erabilgarri izan bitartean.

Kasu honetako pazienteari 18 hilabetez litio zitratoa eman diogu eta aldi horretan egonkor mantendu da, mintzairan hobekuntza txikiak erdietsiz. Bi hilabeterik behin azterketa neurologikoa egin diogu. Tratamenduaren lehen hilabeteetan begizko kontaktua apur bat hobetu du, baina berriz ere okerrera egin eta norabiderik gabeko begi-mugimenduak egiten segitu du. Funtzio motorrean ez du apenas hobera egin, eta hipotonia eta espastizitate zerbikoaxiala eta gorputz-adarretan hipertonia dauzka. Ez du konbultsiorik pairatu. Irensteko arazoak zituenez, gastrostomia egin diogu eta kortikoide inhalatuak ematen dizkiogu bronkitis errepikaria dauka eta. Gaixo honetan ez da tratamenduaren osteko NAA gutxitzea neurtu.

Haur honen organismoak litio zitratoa ongi onartu du. Tratamenduak iraun duen bitartean odoleko litio-maila tarte terapeutikoan mantendu da, albo-ondoriorik gabe. Ez da eragozpenik izan gibekeko, giltzurruneko eta tiroideko funtzioetan. Terapia farmakologikoa jasotzeaz gain, garuneko paralisia duten haurrentzako zentro espezializatu batean artatzen dute erregulartasunez, eta fisioterapia eta lanbide-terapia jasotzen ditu, besteak beste.

Canavan gaixotasuna lehenbailehen diagnostikatzea, familiako mutazio-eramaileen estudio bat egitea eta aholku genetikoa eskaintzea beharrezkoak dira, hurrengo haurdunaldi batean jaio aurreko diagnostikoa egiteko aukera barne. Aholku genetikoa gomendatzen da Canavan gaixotasunaren familiako aurrekariak dituzten guraso izan nahi duten bikoteetan, batez ere bi gurasoek askenazi judutar jatorria badute.

#### 4. Ondorioak

---

Euskal Herrian diagnostikatu den Canavan gaixotasunaren lehen kasuaren aurkezpena egin dugu. Jatorri pakistandarrekoak diren guraso odol-kide batzuen haurraren kasua da. Gaixoaren zeiniek eta sintomek eta proba erradiologikoan, analisi metabolikoan eta azterketa genetikoan bildutako datuek diagnostiko ziurra egitea ahalbidetu digute. Ikerketa genetikoan Europan aurretik ezaguna ez zen mutazio bat aurkitu dugu. Tratamendu-aukera mugatua dela eta, eritasun hau duten gaixoetan begizko kontaktua eta interakzio soziala hobetzeko, litio zitrato terapia hastea aintzat hartu behar da, albo-ondorio gutxi dituelako.

#### 5. Eskerrak eta oharrak

---

Ikerketa Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzuaren, Pediatria Zerbitzuaren eta Genetika Zerbitzuaren eta Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzuaren arteko lankidetzari esker egin da.

Lan hau nazioarteko aldizkari batean argitaratutako artikulu batetik eratorria da (21).

## 6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Paris: Rare Disease Platform; c1997-2020. Canavan disease; 2012 [Kontsulta: 2020-04-14]; [1 or.]. Eskuragarri: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=141&lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=141&lng=EN)
2. Kaul R, Balamurugan K, Gao GP, Matalon R. Canavan disease: genomic organization and localization of human ASPA to 17p13-ter and conservation of the ASPA gene during evolution [Internet]. Genomics. 1994 [Kontsulta: 2020-04-14]; 21(2):364-370. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1278>
3. Bokhari MR, Samanta D, Bokhari SRA. Canavan disease [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [Kontsulta: 2020-04-14]; [3. or.]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430816/>
4. Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: clinical features and recent advances in research [Internet]. Pediatr Int. 2014 [Kontsulta: 2020-04-14]; 56(4):477-483. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1111/ped.12422>
5. Adachi M, Schneck L, Cara J, Volk BW. Spongy degeneration of the central nervous system (van Bogaert and Bertrand type; Canavan's disease): a review [Internet]. Hum Pathol. 1973 [Kontsulta: 2020-04-14]; 4(3):331-347. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(73\)80098-X](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(73)80098-X)
6. Gascon GG, Ozand PT, Mahdi A, Jamil A, Haider A, Brismar J, al-Nasser M. Infantile CNS spongy degeneration – 14 cases: clinical update [Internet]. Neurology. 1990 [Kontsulta: 2020-04-14]; 40(12):1876-1882. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1212/WNL.40.12.1876>
7. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology [Internet]. Prog Neurobiol. 2007 [Kontsulta: 2020-04-14]; 81(2):89-131. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003>
8. van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders, 3rd edn [Internet]. Berlin: Springer; 2005 [Kontsulta: 2020-04-14]. 326 or. Eskuragarri: <https://www.springer.com/gp/book/9783540222866>
9. Matalon RM, Michals-Matalon K. Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: biochemical and molecular findings [Internet]. Front Biosci. 2000 [Kontsulta: 2020-04-14]; 5:D307-311. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704428>
10. Matalon R, Michals-Matalon K. Canavan disease 2018 [Eguneratuta: 2018-09-13; Kontsulta: 2020-04-14]. Hemen: GeneReviews® [Internet]; Seattle (WA): University of Washington. 2020. [7 or.]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1234/>
11. Bartalini G, Margollicci M, Balestri P, Farnetani MA, Cioni M, Fois A. Biochemical diagnosis of Canavan disease [Internet]. Childs Nerv Syst. 1992 [Kontsulta: 2020-04-14]; 8(8):468-470. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/bf00274411>
12. Bijarnia S, Kohli S, Puri RD, Jacob RJ, Saxena R, Jalan A, Sistermans EA, Mahmood S, Verma IC. Molecular characterisation and prenatal diagnosis of Asparto-acylase deficiency (Canavan disease) – report of two novel and two known mutations from the Indian subcontinent [Internet]. Indian J Pediatr. 2013 [Kontsulta: 2020-04-14]; 80(1):26-31. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0862-1>
13. Kaul R, Gao GP, Matalon R, Aloya M, Su Q, Jin M, Johnson AB, Schutgens RB, Clarke JT. Identification and expression of eight novel mutations among non-Jewish patients with Canavan disease [Internet]. Am J Hum Genet. 1996 [Kontsulta: 2020-04-14]; 59(1):95-102. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659549>
14. Howell VM, Proos AL, LaRue D, Jensen CH, Beach F, Burnett L. Carrier screening for Canavan disease in Australia [Internet]. J Inher Metab Dis. 2004 [Kontsulta: 2020-04-14]; 27(2):289-290. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000028837.63607.f0>
15. Ahmed SS, Gao G. Gene therapy for Canavan's disease takes a step forward [Internet]. Mol Ther. 2013 [Kontsulta: 2020-04-14]; 21(3):505-506. Eskuragarri:

Beñat de Alba, Maria Letona, Ainhoa Igarzabal, Maria Unceta, Miren Lacasta, Raquel Muguerza, Julien Swen Crettaz, Otilia Martinez-Mugica, Itxaso Martí

<https://doi.org/10.1038/mt.2013.25>

16. McPhee SW, Janson CG, Li C, Samulski RJ, Camp AS, Francis J, Shera D, Lioutermann L, Feely M, Freese A, Leone P. Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease [Internet]. *J Gene Med*. 2006 [Kontsulta: 2020-04-14]; 8(5):577-588. Eskuragarri:  
<https://doi.org/10.1002/jgm.885>
17. Zano S, Malik R, Szucs S, Matalon R, Viola RE. Modification of aspartoacylase for potential use in enzyme replacement therapy for the treatment of Canavan disease [Internet]. *Mol Genet Metab*. 2011 [Kontsulta: 2020-04-14]; 102(2):176-180. Eskuragarri:  
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.10.012>
18. Segel R, Anikster Y, Zevin S, Steinberg A, Gahl WA, Fisher D, Staretz-Chacham O, Zimran A, Altarescu G. A safety trial of high dose glyceryl triacetate for Canavan disease [Internet]. *Mol Genet Metab*. 2011 [Kontsulta: 2020-04-14]; 103(3):203-206. Eskuragarri:  
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.03.012>
19. Janson CG, Assadi M, Francis J, Bilaniuk L, Shera D, Leone P. Lithium citrate for Canavan disease [Internet]. *Pediatr Neurol*. 2005 [Kontsulta: 2020-04-14]; 33(4):235-243. Eskuragarri:  
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.04.015>
20. Solsona MD, Fernández LL, Boquet EM, Andrés JL. Lithium citrate as treatment of Canavan disease [Internet]. *Clin Neuropharmacol*. 2012 [Kontsulta: 2020-04-14]; 35(3):150-151. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182515c9d>
21. de Alba Iriarte B, Letona M, Igarzabal A, Unceta M, Lacasta M, Muguerza R, Crettaz JS, Martínez-Mugica O, Muguruza A, Rocancio B, Martí I. Canavan disease (aspartoacylase deficiency): Report of the first case in Basque Country and a novel mutation in Europe [Internet]. *J Paediatr Neonatal Dis*. 2019 [Kontsulta: 2020-04-14]; 4(1):106. Eskuragarri:  
<http://www.annepublishers.com/journals/journal-of-paediatics-and-neonatal-disorders/current-issue.php>

## Bakardadeak, COVID-19aren sintomez haragoko sufrimendua

### *Feelings of loneliness, suffering beyond the symptoms of covid-19*

Nahikari Gabilondo Mendizabal

Erizaintzan diplomatua eta itzultzailea

*nahikari.gabilondo@gmail.com*

#### Laburpena

---

Bidelagun ankerra da Covid-19a. Pazienteei eragiten dizkien sintomez eta osasun-ondorioez gainera, badu beste ondorio bat, gogorra eta sendaezina: bakardadea. Gaixoaren bakardadea eta familiarena, gaixoarengana hurbiltzerik ez duelako. Askok dira bakarrik joandakoak. Gu ere zauritu gaitu bakardade horrek, baina zauriak ixteko aukera izan dugu.

#### Abstract

---

*Covid-19 is a cruel companion. In addition to its symptoms and health effects, it has another effect, severe and incurable: loneliness. The patient's loneliness and the loneliness of the family, because they can't be close to the patient. Many people have passed on alone. We have also suffered that loneliness, but we were able to heal the wounds.*

#### Artikulua

---

2020ko martxoaren 20a. Konfinamenduko lehen astea. Emaztea eta biok ondoezik gaude. Ez dugu inoiz gripearen kontrako txertorik hartzen, baina, hau gripea bada, aurten gogor jo gaitu, eta, zalantzarik gabe, udazkenean txertoa hartuko dugu.

Emazteak egunak daramatza sukar pixka batekin eta erabat jota, eta ni ere sukarrarekin hasi naiz gaur. Beharbada, alabari esan behar nioke nola gauden, egunero bezala zer moduz gauden galdetzeko deitzen digunean.

Eguerdian deitu du alabak, eta egia esan diot. Haserretu egin da, Covid-19ari buruzko deietarako jarri duten zenbaki horretara deitu ez dudalako aste osoan. Beraz, deitu dugu. Behin; bitan; hirutan... baina ez dago haiekin hitz egiteko modurik. Arratsaldea aurrera doa, eta geroz eta okerrago gaude biok. Alabari esan diot ez digutela telefona hartzen, eta gure osasun-zentrora deitzeko esan dit. Halaxe egin dut. Protokolo berriaren arabera, gure sintomengatik positibotzat jo gaituzte biok, inork ikusi ez gaituen arren. Ostiral iluntzea da, eta astelehenean deituko omen digu gure medikuak, zer moduz gauden galdetzeko.

Patxadaz hartu dugu konfinamendua, nolabait zerbait ona izan behar zuela-eta orain arte egin ezin izan ditugun gauzak egiteko; batez ere, umeei presarik gabeko denbora eskaintzeko. Lehenengo egun hauek lasaiak izan dira. Egunero deitzen diet gurasoei zer moduz dauden jakiteko, eta ondo moldatu gara gaur arte. Gaur, ordea, dena aldatu da. Eguerdian deitu diedanean, aitak esan dit biak ondoezik



Nahikari Gabilondo

daudela, sukarrarekin, aste osoan ia ezer jan gabe... Osakidetzak emandako telefono-zenbakira deitzeko esan diot. Haserre nagoela pentsatuko zuen ziurrenik, baina ez nago haserre, beldurtuta baizik. Haiek ondoezik daude, biak bakarrik, eta nik ezin dut zaintzera edo, besterik gabe, ikustera joan. Izuak erabat irentsi nau.

*Asteburua gogorra izaten ari da. Bihar deituko digu medikuak, baina ez dugu hobera egiten. Igandearratsaldea da, eta, ahul nagoen arren, sukalderainoko joan-etorria egiten saiatu naiz, ibiltzean arnasesturik ba ote dudan ikusteko. Asmo horrekin abiatu naiz, eta iritsi naiz sukaldera. Bat-batean, begiak ireki ditut, eta sukaldeko lurrean nago. Zorabiatu eta erori egin naiz antza, eta badirudi zenbait segundoz korderik gabe egon naizela. Emaztea ondoan dut, ahul bezain izutua, lagundu nahi eta ezinean. Saihetsetan hartu dut kolperik handiena, eta minez nago. Kostata, baina iritsi naiz berriz ohera.*

Aita erori egin dela esan dit amak. Saihetsetan hartu du kolpea, eta kezkatu egin nau horrek, arnasketan eragina izan dezakeela uste baitut. Hizketan oso ahul nabari ditut biak, baina zaila da telefonoz haien balioespen egokia egitea. Ea bihar zer esaten digun medikuak.

*Deitu dit medikuak, eta esan dit zorabiatzea sukarraren ondorioa izango dela ziurrenik. Asteazkenean deituko omen dit berriz, zer moduz gauden jakiteko.*

Telefono-dei bat. Hori da birus madarikatu honek ahalbidetzen duen balorazioa. Inork ez ditu gurasoak ikusi, eta niri ere ez didate uzten haiek ikustera joaten. Ostiralaz geroztik lo egin ezinik nabil, 8-10 egun lehenbailehen pasa daitezen irrikaz. Gaur, gainera, ama oso-oso baxu ikusi dut animoz. Oso ahul dago, aita ez du ondo ikusten, eta etsipenak erabat hartu ditu haren ahotsa eta hitzak. Gure ama indartsua da, ez dut inoiz etsita ikusi eta hau berria da niretzat. Urduritasuna eta beldurra sentitzen nituen orain arte. Amorrua piztu zait gaur. Lagundu ezinak eragindako amorrua.

*Asteazkena da. Gaur berriz deitu digu medikuak. Sukarrarekin jarraitzen dut. Arnasesturik ba ote dudan galdetu dit, eta ezetz esan diot. Ez naiz gai ohetik jaikitzeke oso-oso ahul nagoelako, eta arnasa ezin dut sakon hartu, kolpearen ondorioz saihetsetako minez nagoelako. Baina ez dut arnasesturik nabari.*

Denbora oso motel doa. Aitak ez du hobera egiten, eta amak oso ahul jarraitzen du, sukarrak ez duen arren. Gaur animoz pixka bat hobeto dagoela iruditu zait.

*Ostirala da. Bart hobeto egin dut lo. Buelta ematen hasi ote naiz? Sukarrarekin 8. eguna dut, eta erabat jota nago egia esan.*

*Medikuak deitu dit, eta esan dit egun asko daramatzadala sukarrarekin eta badaezpada Donostiara eramango nautela biriketako erradiografia bat egitera. Arratsaldean etorriko omen da anbulantzia nire bila.*

Oso urduri nago aita ospitalera daramatelako, baina lasaitu ere egiten nau horrek, azkenean medikuren batek ikusiko baitu. Esan diot ziurrenik gaur gaua han pasatu beharko duela oso ahul dagoelako eta oxigeno-asetasuna ere behar baino baxuago izango duelako. Handik deituko digula esan dit.

Orduak aurrera doaz eta oraindik ez da iritsi anbulantzia aitaren bila. Amak esan dit aita geroz eta okerrago ikusten duela. Iritsi da anbulantzia. Gidariak behar besteko babes-ekiporik ez duela-eta, gurasoei esan die amak lagunduta jaitsi beharko duela aitak. Ama oso-oso ahul dago. Aita are ahulago. 1,87 m. 95 kg. Ohetik jaiki eta logelatik irteten hasi orduko, zorabiatu eta lurrera erori da; hormaren ertza jo du eta zauri bat egin du buruan. Azkenean, eraman du anbulantziak. Amak erabat

izututa deitu dit. *Aita beldurtuta joan da. Bakarrik dago. Odola. Bakarrik dago. Betaurrekoak hemen utzi ditu. Bakarrik dago. Mugikorra ia bateriarik gabe du.* Ama beldurtuta ikusten dudan lehen aldia da hau. Laguntza eskatzen ari zait nolabait. Ulertu dut niri dagokidala egoera hau kudeatzea. Aita bakarrik dago, eta horrek izugarritzko ezinegona sortzen dit, ondoezik, beldurtuta eta ospitalean egoteak zenbat urduritu dezakeen ondo dakidalako. Eta ama etxean bakarrik dago. Hura ere ondoezik eta beldurtuta, eta inguruan inor gabe. Bakarrik. Arratsaldea luze joango da...

*Beldurtuta nago. Oxigenoa behar dudala esan didate. Lokartu egingo omen naute, oxigenoa jartzeko. Emazteari deitu diot hori esateko. Esan diot bihar goizean deituko diodala berriz.*

Iluntzean deitu dit amak. Aitak oxigenoa baxu duela-eta, lokartu egingo omen dute eta bihar goizean deituko omen dio. Ez du zentzurik hark esandakoak. Felixekin hitz egin dut, eta hark eman dit egoeraren berri: aita oso-oso larri dago. Sedazioa jarri diote eta intubatu egin dute, arnasmailu bati konektatzeko. Birrikak erabat hartuak ditu. Borrokari eustea lortuko balu ere, dozena bat egun egingo ditu, gutxienez, lokartuta eta arnasmailuarekin. Hori onenean. Baina txarrena ere gerta liteke lehenago. Agindua garbi eman digute: *ezin zarete bisitan etorri, ama ezin da kalera irten eta zuek ezin zarete harengana joan.* Negartia naiz oso, baina ez dut malkorik isuri. Horren ordez, izugarritzko dardara dut gorputz osoan. Ez naiz gai dardara kontrolatzeko. Eta amari eta anaiari deitu behar diet. Gaua da, eta bakarrik dago ama. Ondoezik, beldurtuta, bakarrik eta nire deiaren zain. Dardara pixka bat kontrolatzea lortu dudanean, amari deitu diot eta Felixek esandakoa kontatu diot. Bazekien egoera larria zela, baina ez zuen kolpe hori espero. Hondoan jota geratu da. Ni nola geratu naizen ezin dut deskribatu. Ideia asko datozkit burura arrapaladan: aita hil egingo da ziurrenik; nire aita; hil; horrela; bakar-bakarrik; agurtu gabe; familia; haustura; bakardadea; ama; beldurra; alaba txarra naiz; ama bakarrik utzi dut; aita badoa; bakarrik; aita badoa; bakarrik; aita badoa; bakarrik; huts egin diot...

Amarekin eta anaiarekin hitz egin ostean, umeak gelara etorri dira. 9 urteko semeak galdetu dit aitona hil egingo den. Ez dakidala esan diot. Norbait lasaitzeko eman litekeen erantzunik txarrena. Baina hori da egia: ez dakit; medikuek ere ez dakite; inork ez daki.

Gaua luze joan da, ospitaletik iristerik nahi ez nukeen deia iritsiko ote den beldurrez. Larunbata arraroa izan da: ospitaleko deia noiz jasoko zain nago aitaren berri izateko, baina telefonoak jotzen duen bakoitzean dardaraka, zer esango didaten beldurrez. Batetik, esna egon nahi dut berriren bat iristen bada ere; bestetik, lo egin nahi dut, denbora azkarrago pasatzeko eta pentsatu beharrik ez izateko. Baina, begiak itxi orduko, aita irudikatzen dut, bakarrik, intubatuta eta hodiz josita, eta dardarak hartzen nau berriz. Jasanezina da egoera hau.

Egunak aurrera doaz tantaka. Aitak eusten jarraitzen du, eta guri itxaropena pizten hasi zaigu. Eusten ari dela eta sedazioaren eraginez egoeraz ez dela jabetzen eta lasai dagoela jakiteak indarra ematen dit borrokarako eta etxekoen animoei eusten jarraitzeko.

12 egun dira aita lokartu zutela. Gorabehera batzuk izan ditu egun hauetan, baina eusten jarraitu du eta analisisetan hobera egin du pixkanaka. Sedazioa kendu diote gaur. Datozen orduak esanguratsuak izango dira haren eboluzioa eta erreakzioa ikusteko. Arnasmailurik gabe bere kabuz arnasa hartzeko indarririk ez badu, trakeotomia egin beharko diote. Ama prestatu behar dut horretarako. Pozik nago aitak orain arte ondo eutsi diolako egoerari, baina urduri ere bai: orain arte ez da egoeraz jabetu; orain, esnatzen denean, ez da erraza izango haren urduritasuna kudeatzea: ZIU, bakartuta, profesionalak babes-ekipoekin dabiltzala... Ez dut pentsatu ere egin nahi harentzat zer izan litekeen bere onera etortzen denean trakeotomia bat duela jabetzea. Guk asko sufritu dugu egun hauetan, aita bizirik egotea da gehien inporta zaiguna, baina hark ez du prozesu hau bizi, eta traumatikoa izan liteke esnaera hori.

Nahikari Gabilondo

Egunak aurrera doaz. Aitak ondo hartzen du arnasa, eta ez du trakeotomiarik behar. Eldarnio izugarriak ditu ordea. Denbora-kontua omen da...

*Nafarroan nago bilobekin. Erreka batean arrantzan ari gara. Bat-batean, ez nago han. Ospitalean nago. Emaztea ondoan eseria dut. Hitz egin diot, baina ez dit erantzun. Kasu egiteko erregutzen diot, baina ez dit begiratu ere egiten. Orain alaba dago ondoan. Hark ere ez dit kasurik egiten. Zer egiten dut hemen? Nafarroan nago berriz. Orain, ospitaleko ohean. Egarri naiz. Jendeari deitzen diot baina inor ez da etortzen. Aitaginarrebakidearekin nago orain. Mexikarra da eta ez nuen ezagutzen. Urrea du eskuartean; ezkutatzeko esaten diot eta ez dit kasurik egiten. Arriskuan gaude...*

*Hemen ez dit inork kasurik egiten. Hara! Felix etorri da. Astronauta bat dirudi horrela jantzita. Egoera azaldu dit. Egunak daramatzat hemen. Emazteari deitu behar diot. Baina ideia bitxiak ditut buruan. Ametsak dira? Zer gertatzen zait? Zergatik nago hain ahul? Logura naiz.*

Felixek deitu dit. Aita lasai ikusten badu, haren telefonotik deituko digu gaur, harekin hitz egin dezagun. Amari deitu diot, prest egon dadin. Baina, bat-batean, nire mugikorrera aitaren bideo-dei bat iritsi da. Pantailan ikusten dut aita, ahul, burua nahastuta, hitz egiteko indarrik gabe, baina bizirik. Hau poza! Berehala deitu diot amari, eta indarra eman dio hori jakiteak.

Azken egunetan zurrumbilo batean gaude. Aitari burua egonkortzen ari zaio, pixkanaka indartzen hasi da, eta laster aterako dute ZIUtik. 25. egunean iritsi da albistea. Aita arriskuz kanpo dago, burua ondo du eta solairu batera daramate.

Bi egun egin ditu han, eta solairu garbi batera pasatu dute. Bisitak jaso ditzake. Baina hor etorri da hurrengo kolpea. Ez joateko eskatu digu; ondo zainduta dagoela eta lasai egoteko.

*Etxeok ikusteko irrikaz nago, baina ez dut nahi ospitalera etortzerik. Beldur naiz hona etorri eta kutsatu egingo ote diren. Animoz nahiko ondo nago, gelakidea baino askoz hobeto, eta hari laguntzeak indartu egiten nau. Etxera itzuli nahi dut emaztearekin, baina oraindik ez naiz zutik egoteko edo bakarrik mugitzeko gai.*

Hirugarren egunean joateko eskatu dit aitak, animoz baxu samar. Amak etxean bakartuta jarraitzen du. Aitak eta biok negar egin dugu besarkatuta. Negar asko. Polita izan da. Bizitza berri baten hasiera, harentzat ez ezik, etxeko guztientzat ere.

Solairu garbian egin dituen bi aste hauetan aurrerapen handiak egin ditu aitak. Gogor ari da lanean. Maiatzaren 6a da gaur, eta aita etxera ekarri dut bueltan. Igogailuko ispiluan bizilagunen ongietorri-mezuak daude. Etxean, amaren besarkada. Bide luzea geratzen zaigu oraindik, baina hasiera berri bat da hau. Beste aukera bat dugu.

*Etxean nago berriz. Inoiz ez bezala saiatuko naiz indartzen eta lehen nintzenera itzultzen. Familiari zor diot. Etxean dudan familiari eta ospitalean familia izan ditudan profesional guztiei. Baita bizitzari ere; beste aukera bat eman dit, eta eutsi egin behar diot aukera horri. Borrokarako prest nago. Dena aldatu da orain. Beste bat naiz. Beste aukera bat dugu.*

## Gernu-erretentzioan maskuria zundatzean deskonpresio azkarrak ez dauka pixkanakako deskonpresioak baino konplikazio-arrisku gehiagorik

Gernu-erretentzio akutuan maskuria zundatzea eta deskonpresioa azkar egitea metodo segurua, azkarra eta eroso da. Konplikazioei dagokienez, deskonpresio azkarraren eta pixkanakakoaren artean ez dago estatistikaren aldetik esanguratsua den desberdintasunik.

Gako-hitzak: gernu-erretentzioa, zundatzea, deskonpresio azkarra, pixkanakako deskonpresioa, konplikazioak.

*In urinary retention, bladder catheterization and fast decompression doesn't have more complication risk than gradual decompression.*

*When an acute urinary retention happens, making a catheterization and a fast decompression is a safe, fast and comfortable method. About complications, there aren't statistically significant differences between fast and gradual decompression.*

*Keywords: Urinary retention. Catheterization. Fast decompression. Gradual decompression. Complications.*

### Jatorrizko erreferentzia

Boettcher S., Brandt A.S., Roth S., Mathers M.J., Lazica D.A. Urinary Retention: Benefit of Gradual Bladder Decompression - Myth or Truth? A Randomized Controlled Trial. Urol Int 2013, 91, 140-144. <https://doi.org/10.1159/000350943>

### Kritikoki aztertutako testuaren egilea

Asier Iraeta Tena, Donostia Unibertsitate Ospitalea  
[airaeta005@ikasle.ehu.eus](mailto:airaeta005@ikasle.ehu.eus)

### Galdera

- Pazientea: Gernu-erretentzio akutua duen gaixoa (Maskuriko edukia > 500 mL).
- Interbentzioa: Maskuria zundatzea eta maskuriaren deskonpresio azkarra egitea (gernu guztia aldi batean ateratzea).
- Konparazioa: Maskuria zundatzea eta maskuriaren pixkanakako deskonpresioa egitea (gernua pixkanaka ateratzea, aldi bakoitzean 200 mL aterata).
- Emaizak: Ondorio kaltegarriak: Hematuria, hipotentsioa edota shocka, takikardia, hidronefrosia.

Asier Iraeta Tena

### Bilaketa

(urinary retention [Title/Abstract]) AND (gradual\*[Title/Abstract]) AND (decompression [Title/Abstract]) AND (rapid\*[Title/Abstract])

Medline, Epistemonikos, UpToDate

### Azterketa

Konplikazioen maiztasuna aztertzen duen entsegu kliniko aleatorizatu (EKA), gernu-erretentzioan maskuriaren deskonpresio azkarra eta pixkanakakoa konparatuz. Gizon helduetan egina, aurretik gernubidean gaixotasunik edota hematuriarik ez dutenak.

### Balorazio kritikoa

Ikerketa galdera zehatz batera bideratzen da (PICO). Proba aleatorizatu egin zen. N=294. Ez ziren emakumeak sartu. Ez ziren gaixo guztiak aztertu (20) datu faltagatik. Ikerketa kliniko ez zen izan itsu bikoitzekoa. Ikerketaren hasieran taldeak parekoak ziren. Taldeak berdin tratatu ziren. Erretentzioaren kausa ez zen barneratu ikerketan. Ez ziren sartu konfiantza-tarteak.

### Probak

Konplikazioen maiztasunei dagokienez, deskonpresio azkarraren eta pixkanakako deskonpresioaren arteko desberdintasunak honakoak izan ziren:

#### Hematuria:

Odoljarioaren maiztasunean, larritasunean eta odol-ateratzearen denboran ez dago estatistikaren aldetik esanguratsua den desberdintasunik.

**Table 2.** Details on hematuria in 294 men undergoing catheterization

Hematuria	GD	RD	P
Present	16 (11.3%)	16 (10.5%)	1
Absent	126 (88.7%)	136 (89.5%)	
Severity			0.892
Mild	7 (43.8%)	9 (56.3%)	
Moderate	3 (18.8%)	3 (18.7%)	
Strong	6 (37.4%)	4 (25%)	
Timing			0.269
Initial	2 (12.4%)	2 (12.5%)	
Terminal	12 (75.0%)	8 (50.0%)	
Permanent	1 (6.3%)	1 (6.3%)	
Late	1 (6.3%)	5 (31.2%)	

#### Hipotentsioa:

Presio arterialaren murrizketan ez zen estatistikaren aldetik esanguratsua den desberdintasunik aurkitu.

Zundatu baino lehen: batezbestekoak

- Pixkanakako desk.: 163/92
- Desk. azkarra: 157/90

Zundatu eta gero: batezbestekoak

- Pixkanakako desk.: 146/84
- Desk. azkarra: 142/82

Zundatu eta gero 294 gaixoen artean inork ez zuen zirkulazio-shockik pairatu.

### Takikardia:

Bihotz-maiztasunaren murriztapenean ez zen estatistikaren aldetik esanguratsua den desberdintasunik aurkitu.

Hasierakoa:

- Pixkanakako deskonpresioa. Batezbestekoa: 87 t/min
- Deskonpresio azkarra. Batezbestekoa: 84 t/min (p=0,203)

20 minutu igaro eta gero:

- Pixkanakako deskonpresioa. Batezbestekoa: 78 t/min
- Deskonpresio azkarra. Batezbestekoa: 78 t/min (p=0,756)

### Hidronefrosia:

Zundatu baino lehen aurkitutako hidronefrosiak:

- Pixkanakako deskonpresioaren taldea: % 48,6.
- Deskonpresio azkarraren taldea: % 42,1.

Esku-hartzea egin baino lehenago ez zen estatistikaren aldetik esanguratsua den taldeen arteko desberdintasunik aurkitu (p=0,916).

Zundatu eta gero aurkitutako hidronefrosiak:

- Pixkanakako deskonpresioaren taldea: % 28,2.
- Deskonpresio azkarraren taldea: % 23,0.

### **Iruzkina**

Ikerketan ez zen emakumerik barneratu. Bi sexuak barnean hartzen dituen EKA bat interesgarria izango litzateke.

Tratatzeke intenzioz egindako eta generorik baztertzen ez duen ikerketa bat interesgarriagoa izango litzateke.

Ez dira ez konfiantza-tarteak, ez arrisku-zatidurak(RR) agertzen.

Gutxiagotasunik eza erakusteko ikerketa bat aproposagoa izango litzateke.

Bi prozeduren artean segurtasunari dagokionez desberdintasun esanguratsurik ez dagoenez, deskonpresio azkarrak aproposagoa dirudi, osasun-langileentzat erosoagoa baita.



## **Covid-19 gaixotasuna: tratamenduaren bilaketa eta azterketa sistematikoa**

**Aztertu diren farmakoek ez dute PCR konbertsioa positibotik negatibora azkartzen.**

Gako-hitzak: Koronabirus 19, tratamendua, berrikuspen sistematikoa

### ***Coronavirus 19 Disease: treatment search and systematic review***

The drugs studied do not accelerate the conversion of PCR from positive to negative.

*Keywords: Coronavirus 19, treatment, systematic review*

#### **Jatorrizko erreferentzia**

Siordia JA Jr, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, Bergin E. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials. SN Compr Clin Med. 2020 Jul 15:1-12. doi: 10.1007/s42399-020-00399-6.

#### **Kritikoki aztertutako testuaren egilea**

Aitor Alberdi Azkue. Medikua. Hernaniko Osasun Zentroa.

[aitor.alberdiazkue@osakidetza.eus](mailto:aitor.alberdiazkue@osakidetza.eus)

Amaia Ramos Garro. Erizaina. Emergentziak.

[amaia.ramosgarro@osakidetza.eus](mailto:amaia.ramosgarro@osakidetza.eus)

#### **Galdera**

-Pazientea: COVID-19 positiboa.

-Interbentzioa: tratamendu medikoa.

-Konparazioa: ezer ez, plazeboa edo beste farmako batzuk.

-Emitzak: birusa negatibizatzea, negatibizatzeke egun kopurua, hobekuntza klinikoa.

#### **Bilaketa**

Aurretik bilaketa bibliografikorik egin gabe, zuzenean artikuluen azterketa kritikoa egin dugu.

#### **Ikerketaren ezaugarriak**

Berrikuspen sistematikoa da. Bilaketa: Google Scholar eta Pubmed. Hizkuntza-murrizketarekin (ingeleza bakarrik).

- Aurkitutako artikulua: 57
- Sartutako artikuluen kopurua: 26

### Terminoak

COVID-19, SARS-CoV2, randomized, controlled, human, retrospective, prospective, trial, hydroxychloroquine, lopinavir, ritonavir, arbidol, umifenovir, tocilizumab, favipiravir, steroids, dexamethasone, glucocorticoids, interferon, ivermectin, remdesivir, azithromycin, heparin, and low-molecular weight heparin.

### Balorazio kritikoa

Bi datu-basetan baino ez dituzte bilatu. Bilaketa estrategia osatu gabe egin dute eta beraz, ezin da bilaketa errepikatu. Ez dakigu berreskuratutako ikerketen erreferentzia bibliografikoak kontrolatu diren. Ez dakigu zenbat ikertzailek egin duten artikuluen aukeraketa, kalitate-ebaluazioa eta datu-erazketa. Ageriko kalitate-irizpiderik gabe. Ez dakigu argitaratze-alboratzearen inguruko daturik. Berrikuspun sistematikoa diseinu desberdinekin egin dago, emaitzen konbinazioa egin da.

### Emaitzak

Aztertutako farmakoek ez dute birusaren negatibizatzea azkartzen. Hobekuntza klinikoa berbera da lopinavir / erritonavir, arbidol, hidroxiklorokina eta erremdesibirrekin. Fabipirabirrek birusa negatibizatzeke eta hobekuntza kliniko azkarragoa erakusten du lopinavir / erritonavir eta arbidolarekin alderatuta. Heparinak onura ona erakusten du COVID-19 infekzio larriak dituzten gaixoetan.

#### PCR konbertsioa positibotik negatibora 14 egunetan lopinavir/erritonavir kontrolarekin alderatuta.

Ikerketa edo azpitaldea	lopinavir/erritonavir		Kontrola		Pisua	Odds Ratioa % 95KT
	Gertakariak	Guztira	Gertakariak	Guztira		
Cao 2020	32	59	40	71	% 90,3	0,92 (0,46-1,84)
Li 2020	16	21	5	7	% 1,28	1,28 (0,19-8,78)
Guztira	48	80	45	78	% 100	0,95 (0,50-1,83)

KT: Konfiantza-tartea. Heterogeneotasuna: % 0

#### PCR konbertsioa positibotik negatibora 7 egunetan arbidol eta lopinavir/erritonavir alderatuta.

Ikerketa edo azpitaldea	arbidol		lopinavir/erritonavir		Pisua	Odds Ratioa % 95KT
	Gertakariak	Guztira	Gertakariak	Guztira		
Li 2020	13	35	12	34	% 74,9	1,08 (0,41-2,89)
Zhu 2020	8	16	8	34	% 25,1	3,25 (0,92-11,46)
Guztira	21	51	20	68	% 100	1,63 (0,76-3,50)

KT: Konfiantza-tartea. Heterogeneotasuna: % 45

#### PCR konbertsioa positibotik negatibora 14 egunetan arbidol eta lopinavir/erritonavir alderatuta

Ikerketa edo azpitaldea	arbidol		lopinavir/erritonavir		Pisua	Odds Ratioa % 95KT
	Gertakariak	Guztira	Gertakariak	Guztira		
Li 2020	32	35	29	34	% 59,7	1,84 (0,40- 8,38)
Zhu 2020	16	16	19	34	% 40,3	26,23 (1,46-472,67)

<b>Guztira</b>	48	51	48	68	% 100	5,37 (0,35-83,30)
----------------	----	----	----	----	-------	-------------------

KT: Konfiantza-tartea. Heterogeneotasuna: % 66

**PCR konbertsioa positibotik negatibora 6-7 egunetan hidroxiklorokina kontrolarekin alderatuta.**

Ikerketa edo azpitaldea	hidroxiklorokina		Kontrola		Pisua	Odds Ratioa
	Gertakariak	Guztira	Gertakariak	Guztira		
<b>Chen J 2020</b>	13	15	14	15	% 8,6	0,46 (0,04-5,75)
<b>Chen Z 2020</b>	25	31	17	31	% 15,1	3,43 (1,10-10,70)
<b>Tang 2020</b>	43	75	39	75	% 76,3	1,24 (0,65-2,36)
<b>Guztira</b>	81	121	70	121	% 100	1,50 (0,88-2,57)

KT: Konfiantza-tartea. Heterogeneotasuna: % 38

**Mugak**

Artikulu honek oso egunean eta berria den gaixotasun bat aztertzen du. Argitaratze-alborapena dauka, berrikuspen sistematikoa osatzen duten ikerketak oso paziente gutxirekin egin dira eta ikerketa desberdinen emaitzak nahastu egin dira emaitza konbinatu bat lortzeko. Metodologia aldetik arazo batzuk planteatzen ditu, beraz, emaitzak zuhurki aplikatu behar dira. Artikulu honek frogan berehalako beharra adierazten du. Jarraipena egiten jarraitu behar dugu.

## Talidomidak hobetu dezake hesteetako arteria-zainetako malformazioek eragindako odoljarioro kroniko errefraktarioa

Burdinarekin konparatuz talidomidak % 67 gutxitu dezake odoljarioroen kopurua, % 37 transfusio-beharra, % 54 ospitaleratzea, eta gaixoen % 46ri odoljarioroa gelditzea lortu du. Gaixo kopurua txikia denez, saiakuntza gehiago behar dira emaitzak baieztatzeko.

Gako-hitzak: hesteetako arteria-zainetako malformazioak, hesteetako odoljarioroa, anemia, talidomida.

*Thalidomide can reduce refractory gastrointestinal bleeding from gastrointestinal arteriovenous malformation*

Comparing to iron alone Thalidomide can reduce gastrointestinal bleeding (–67%), red blood cell transfusion (–37%), hospitalizations (–54%) and active gastrointestinal bleeding (–46%). Because the number of patients is small further research is needed.

Key words: gastrointestinal arteriovenous malformation, gastrointestinal bleeding, anemia, thalidomide

### Erreferentzia

Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1629-37.e374. doi:10.1053/j.gastro.2011.07.018

### Kritikoki aztertutako testuaren egileak

Angela Vallejo Sagaseta de Ilúrdoz  
Donostia Unibertsitate Ospitalea  
[angela.vallejosagasetadeilurdoz@osakidetza.eus](mailto:angela.vallejosagasetadeilurdoz@osakidetza.eus)

Asier Mitxelena Bengoetxea  
Donostia Unibertsitate Ospitalea  
[asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus](mailto:asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus)

### Galdera

- Pertsonak (nori): behin eta berriro hematie-kontzentratuen transfusioak behar dituen gaixoa, hesteetako arteria-zainetako malformazioek eragindako odoljarioro kroniko eta errefraktarioarengatik.
- Interbentzioa (zer): talidomida.
- Konparazioa: plazeboa.
- Helburua (zertarako): hilkortasuna; odoljarioroa gutxitzea; ospitalizazioa; albo-kalteak.

Angela Vallejo, Asier Mitxelena

### Bilaketa

Gastrointestinal bleeding AND thalidomide.

UpToDate; TripDataBase; Pubmed.

### Ikerketaren ezaugarriak

40-85 urte bitarteko gaixoak. Emakumeen kasuan menopausia izan behar dute (thalidomida teratogenoa baita). Hesteetako arteria-zainetako malformazioak dituztela ziurtatu da. Endoskopia edo hormona bidez tratatzeko saiakera egin da lehenago.

Saiakuntzatik kanpo geratu dira: zirrotikoak, gaixotasun kroniko larriak dituztenak, neuropatia larria dutenak, gaixotasun tronboenbolikodunak eta antiagregazioa edo antikoagulazioa dutenak.

Tratamenduak paraleloan egin dira. Interbentzio-taldeak talidomida hartu du, 100 mg (25 mg-ko 4 dosi) egunean, eta konparazio-taldeak burdina 400 mg (100 mg-ko 4 dosi) egunean. Bi taldeek tratamendua 4 hilabetez hartu dute, eta, ondoren, urtebeteko jarraipena egin zaie. Bi gaixok utzi dute tratamendua talidomidaren taldean eta batek burdinarenean.

Helburu nagusia odoljario kopurua % 50 baino gehiago jaitea da.

### Balorazio kritikoa

Ikerketaren metodologia egokia da. Ausazko saiakuntza kontrolatua da. Arazo nagusia izan da gaixok eta medikuek bazekitela zein tratamendu hartzen zuten.

2 erizainek jaso dituzte datuak. 2 medikuk egin dituzte azterketa fisikoak, tratamenduak eta jarraipenak. Analisia tratatzeko helburuarekin eta protokoloz egin da. Sentikortasun-analisia ere egin da, porta-hipertentsio gastropatiadun gaixoak kenduta.

### Probak

	Talidomid a (n=28)	Burdina (n=27)	AAG	% 95eko KT
<b>Helburu nagusia:</b>				
Odoljario kopurua % 50 gutxitzea	20 (% 71)	1 (% 4)	% 67	55-86
<b>Bigarren mailako helburuak:</b>				
Odoljarioa gelditzea	13 (% 46)	0 (% 0)	% 46	28-65
Transfusio-beharra	3 (% 11)	13 (% 48)	-% 37	(-59)-(-15)
Ospitaleratzeak	13 (% 46)	27(% 100)	-% 54	(-72)-(-35)

AAG: arrisku absolutuaren gutxiagotzea. KT: konfiantza-tartea.

### Iruzkinak

- Egindako analisi guztietako emaitzetan diferentziak estatistikoki esanguratsuak izan dira helburu nagusiari dagokionez.
- Metodologia egokiko ikerketa, baina gaixo oso gutxirekin egina, eta gaixok eta medikuek bazekiten zer tratamendu hartzen ari ziren.
- Talidomida burdinarekin alderatzea erabaki da, plazeboarekin beharrean.
- Tratamendua 4 hilabetez bakarrik hartu dute, eta jarraipena urtebetez egin da.
- Ondorioz, emaitzak tentuz hartu behar dira.
- Galdera berari buruzko hainbat saiakuntza martxan daude memento honetan.

## INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak (2020ko urtarriletik azarora)

INFAC erredakzio-batzordea, Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordea eta i-botika batzordea

### Laburpena

---

INFAC buletina hilean behin argitaratzen da, eta haren helburua osasun-arloko profesionalen farmakoterapiaren alorreko ezagutza eguneratzea da.

«Aztertuko den medikamentu berria» izeneko fitxaren helburua merkaturatzen diren medikamentu berriei buruzko informazio objektiboa, ebaluatua, independentea eta zehatza eskaintzea da.

i-botika: Osasun Sailak eta Osakidetzak hiritarrei zuzenduta botikei buruzko informazio objektiboa, fidagarria, independentea eta konparatiboa ematen dute beren web orrialdean.

INFAC buletinak, botika berrien ebaluazioak eta i-botika egiten dituzten batzordeetako partaideak Osasun Saileko, Osakidetzako eta Euskal Herriko Unibertsitateko osasun-arloko diziplina anitzeko profesionalak dira.

Honexek dira azken hilabeteetan argitaraturiko aleak:

INFAC buletina:

<http://www.osakidetzak.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/r85-pkcevi04/eu/>

### 1. Erorikoekin lotutako medikamentuak

---

Erorikoak arazo handia dira osasun publikorako, kausa multifuntzionaleko sindrometat har ditzakegu, eta mendekotasun funtzionala izateko, ospitaleratzeko, instituzionalizatzeko eta hiltzeko arrisku handia eragiten dute. Euskadin, 2012an, 74 urtetik gorako pertsonen izandako istripuen % 92 erorikoak izan ziren. Gainera, komunitatean gertatutako eroriko horien herena eta ospitalean dauden pazienteek izandakoen % 20 prebenitzeko modukoak dira.

Hipotentsioa, sedazioa, somnolentzia, zorabioa, hipogluzemia, ikusmen-arazoak, mugimendunahasmenduak, aldaketa kognitiboak eta abar eragin ditzakeen edozein medikamentu lagun dezake eroriko-arriskua handitzen. Horregatik, medikazioa berrikustea funts-funtsezkoa da erorikoak prebenitzeko faktore anitzeko esku-hartzeak erabakitzeke.

Medikamentu batzuk eta erorikoak izateko arriskua lotuta daudela frogatuta badago ere, osasun-profesionalak ez dira kontzientziatuta egoten, ezta adineko pertsonak eta horien zaintzaileak ere. Normalean, erorikoak ez direnez medikamentuen ondorio kaltegarritzat jotzen, gutxitan jakinarazten dira. Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) deritzonaren datu-basean, farmakoekin lotutako erorikoen 232 kasu baino ez daude jasota.

Buletin honen helburua adineko pertsonen erorikoekin lotutako medikamentuei buruzko informazioa berrikustea da, bai eta medikazioa berrikusiz erorikoak gutxiagotzeko har daitezkeen neurriak ere.



## 2. D bitamina helduengan: gainbaloratuta dago?

---

D bitamina (edo kaltziferola) kaltzioaren homeostasi eta hezuraren metabolismorako funtsezkoa den bitamina lipodisolbagarri bat da. Duela urte gutxi arte, D bitaminaren gehigarriak osteomalaziaren edo errakitismoaren tratamenduan erabiltzen ziren ia soilik, baina EAEn 2013. urtetik, ia bikoiztu egin dira odolaren serumeko D bitaminaren determinazioak, eta gehigarriak ematea orokortu egin da. 2019an, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) informazio-ohar bat argitaratu zuen, zenbait helduk eta hurrek hiperkaltzemia-kasu larriak izan zituztelako D bitaminaren gaindosifikazioaren ondorioz.

Buletin honen helburua 2012. urtean D bitaminaren ebidentziei eta eztabaidei buruzko INFAC buletina argitaratu zenetik eskuragarri dagoen ebidentzia eguneratzea da.

Ez dago adostasunik D bitaminaren maila egokien definizioan. D bitamina, gehienbat, larruzalean sortzen da, eta, beraz, haren mailak handitzeko neurriak eraginkorrena eguzki-argiaren esposizio egokia da (denbora gutxian eta maiz).

25-hidroxi D bitaminaren determinazioak arrisku bereziko biztanle taldeetara murriztu behar dira, eta haien urritasuna berretsi eta zuzendu beharko litzateke.

Gehigarria beharrezkoa denean, D bitaminaren posologia eta pautak berrikusi behar dira pazienteekin, gaindosifikazioagatiko akatsak saihesteko. Kolekaltziferola dosi baxuetan eta eguneroko pautan gomendatzen da.

## 3. Gisa gidaren aldaketak asma arinaren tratamenduari dagokionez: egokiak paziente guztientzat?

---

Asmarako Ekimen Globala (GINA) 1993an sortu zen, mundu mailan asma tratatzeko eta prebenitzeko estrategia bat emateko asmoz. 2019an argitaratutako aldaketa azken 30 urteetako garrantzitsuena izan zen, eta 2020ko eguneraketan mantendu egin da.

Asma arina da ongi kontrolatuta dagoenean premiaren araberako medikazioarekin edo intentsitate txikiko mantentze-tratamendu kontrolatzailearekin —esaterako, inhalatutako kortikoideekin (IK) dosi txikietan—. Ikerketen arabera, heldu asmatikoen % 50-75ek asma arina du, sintoma ez oso problematikoekin edo bakanekin, baina aire-bideetako inflamazioa dela eta, krisi larriak, edo hilgarriak ere izateko arriskua dute.

GINAren gomendio berriek erantzuna eman nahi diote paziente eta profesionalak «asma arin» gisa definitutako asma-exazerbazio larrien arriskua gutxiesteari, bai eta iraupen laburreko beta-agonistak erabiltzean dagoen gehiegizko konfiantzari eta IK gutxiegi erabiltzeari ere.

Tratamendu-modalitate berri horretaz balia daitezkeen pazienteen kasuan, hezkuntza eta jarraipen erregularra ezinbesteko osagaiak dira, eta elkarrekin hartu behar dira erabakiak.

GINAren gomendioek nolabaiteko eztabaida eragin dute eta INFAC buletin honen helburua da GINAk gomendio berriak proposatzeko erabili dituen arrazoiak eta ebidentziak azaltzea, bai eta horien abantailak, eragozpenak eta alderdi eztabaidagarriak baloratzea ere.

#### **4. Plaketen agregazio-contrako tratamendu bikoitzaren (patb) iraupen egokiena: eztabaidak jarraitzen du**

---

Plaketen agregazio-contrako tratamendu bikoitza (PATB) aspirinaren (AAS) eta P2Y12 adenosina difosfatoaren plaketa-hartzailearen inhibitzaile baten (klopidogrela, prasugrela edo tikagrelorra) konbinazioari deritzo, eta medikuntza kardiobaskularrean gehien ikertutako tratamendu-aukeretako bat da. Gaur egun, PATBa funtsezko ataltzat hartzen da sindrome koronario akutua duten pazienteen tratamenduan, edo stent koronarioa ezartzeko ebakuntza koronario perkutaneo baten ondoren (EKP/stent). PATBak stentaren tronbosi-arriskua eta horri lotutako arrisku iskemikoak murrizten ditu, eta, ebidentziak erakusten duenez, stentarekin lotuta ez dauden gertakari kardiobaskularrak ere murrizten ditu (miokardio-infartu akutua, iktusa). Hala ere, onura horri kontrajarrita, odoljario-arrisku handiagoa eragiten du, eta hori heriotza-tasa handiagoarekin lotzen da.

2020ko otsailean, EAEn, 4.304 pazienteek zuten gutxienez antiagregatzaileen 2 tratamendu aktibo urtebete baino gehiagoan.

PATBaren iraupen egokienak eztabaidagai izaten jarraitzen du. Gomendio orokorrak daude, batzuetan ebidentzia-maila txikikoak, indikazioaren, erabilitako stent motaren, pazientearen arrisku iskemiko eta hemorragikoaren eta abarren arabera, eta gomendioetako batzuk ez dira berdinak gida guztietan.

Buletin honen helburua da PATBaren iraupen egokienari buruzko egungo gomendioak European Society of Cardiology-aren gidaren (ESC 2017) arabera berrikustea, paziente horiek lehen mailako arretan maneiatzean kontuan hartu beharreko alderdi praktikoak txertatuz; izan ere, gure artean gida hori erabiltzen da.

#### **5. Aztertuko den medikamentu berria**

---

<http://www.osakidetza.euskadi.eus/informazioa/lehen-mailako-atentzioko-medikamendu-berrien-ebaluazioa/r85-pkcevi02/eu/>

Lehen mailako atentzioko medikamentu berrien ebaluazioak

#### **6. Semaglutida (254. Fitxa)**

---

Semaglutida (SEMA) 1 motako glukagoiaren (GLP-1) antzeko peptidoaren analogo bat da, DM2aren tratamendurako onartuta dago terapia konbinatuan (ez monoterapiari) dieta eta ariketaren bidez behar bezala kontrolatuta ez badago. SEMA DM2aren tratamendurako finantzatuta dago beste antidiabetiko batzuekiko terapia konbinatuan, 30 kg/m<sup>2</sup>-tik gorako gorputz-masaren indizea duten pertsonentzat soilik. SEMA larrazalpetik ematen da, astean behin, egunaren edozein orduan, bakarrik edo elikagaiekin batera.

Terapia konbinatuan eginiko saiakuntza klinikoek erakutsi dute SEMA bidezko tratamenduetan (0,5 mg eta 1 mg astean) HbA1c-aren gutxitze adierazgarri handiagoak daudela oinarritzko balioarekin alderatuta (aldagai subrogatua) sitagliptina, exenatida, dulaglutida eta intsulina glargina erabiliz baino. Ez da azterketarik egin SEMA eta sulfonilureak konparatzeko. Gainera, SEMAri dagokionez bi urteko saiakuntza kliniko bat egin da arrisku kardiobaskular handiko pazienteekin, eta saiakuntza horretan frogatu da ez duela eraginkortasun eskasagorik, plazeboarekin alderatuta, gertaera kardiobaskular handien aldagai konbinatuari dagokionez. Emaitzek ez dute adierazten SEMAk eragin onuragarririk edo kaltegarriarik duen heriotza kardiobaskular edo ez-kardiobaskularraren ganean, liraglutidak ez bezala, azken horrek hilkortasun kardiobaskularraren murrizketa estatistikoki adierazgarria frogatu baitu.

INFAC erredak.-batz., Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordea eta i-botika batzordea

SEMAk agertzen duen segurtasun-profila talde bereko beste farmako batzuenaren antzekoa da, erretinopatia diabetikoarekin lotutako konplikazioak izan ezik, aurretik erretinopatia diabetikoa duten eta intsulina darabilten pazienteetan, horrelakoetan pazienteak estuki zaindu beharra baitago; gainera, urdail-hesteetako ondorio kaltegarrien intzidentzia handiagoa da SEMAren gainerako konparatzaileekin baino, eta tratamendua etetera eraman dute horiek.

Eskura dauden datuak ikusita, semaglutida GLP-1aren beste analogo batzuen aldean, ez da aurrerapen terapeutiko bat DM2aren tratamenduan.

## 7. Ertuglifozina (255. Fitxa)

---

Ertuglifozina (ERTU) laugarren 2 motako sodio-glukosa kogarraiatzailearen inhibitzaile (iSGLT-2) antidiabetikoa da. 2 motako diabetes mellitusa duten 18 urtetik gorako helduetan baimenduta dago, dietaren eta ariketaren osagarri gisa, kontrol glukemikoa hobetzeko: 1) Intolerantzia edo kontraindikazioak direla kausa metforminaren erabilera egokitzat jotzen ez den pazienteen monoterapia izateko. 2) Diabetesa tratatzeko beste sendagai batzuei erantsita.

ERTUak giltzurrun-glukosaren kanporatze areagotuak diuresi osmotikoa eragiten du. Konparatzaile aktiboekin alderatuta, metformina duen biterapian, ERTU 15 mg-k ez dute glimepiridak baino emaitza txikiagorik eman. ERTU metformina+sitagliptina konbinazioari gehituta,  $-0,46$  eta  $-0,47$ ko HbA1c-aren murrizketak hauteman dira, ERTU 5 mg eta ERTU 15 mg-rekin hurrenez hurren. Giltzurrun-gutxiegitasun moderatua duten pazienteetan, IGT 30 eta 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ERTUa ohiko tratamenduari gehitzea ez da eraginkorragoa izan HbA1c-aren murrizketan.

Beste iSGLT-2 batzuen antzera, zetoazidosiarekin lotu izan da, baita beheko gorputz-adarren anputazioarekin ere. Giltzurrun-funtzioaren jarraipena egin behar da, hasieran eta aldiari behin.

Ez dago ERTUaren eta beste iSGLT-2 batzuen arteko konparaziorik. Ikerlanen arabera, efikazia eta segurtasun antzekoak ematen ditu beste iSGLT-2 batzuen aldean. Seguritate kardiobaskularra erakutsi du, baina beste iSGLT-2 batzuk ez bezala, ez da plazeboa baino hobea. Ez dakar aurrerapen terapeutikorik.

## 8. i-Botika

---

<https://www.euskadi.eus/informazioa/ibotika-medikamentuen-informazioa/web01-a2botika/eu/>

Azken hilabeteetan honako fitxa hauek argitaratu dira herritarrei zuzenduta:

- Ke txarrak stop! (Vareniclina Champix®)
- Ke txarrak stop! (Bupropion Zyntabac®)
- Ai! Zomorro batek ziztatu nau!
- Antibiotikoen erabilera geroratua
- Lehen tantak galduta, kontsultatu!
- AIEEekin ez ibili jolasean!

## Farmazia-prestazioa, zer sendagai ordainduko dira eta zer preziotan?

*Pharmaceutical-provision, which medicines will be paid and to what price?*

Maitane Umerez Igartua<sup>1</sup>, Larraitx Leunda Eizmendi<sup>2</sup>, June Landa Alberdi<sup>2</sup>, Miren Ercilla Liceaga<sup>2</sup>, Mikel Urretavizcaya Anton<sup>3</sup>, Aitziber Lizardi Mutuberria, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mendaro Ospitaleko Farmazia Zerbitzua,

<sup>2</sup> Donostia Unibertsitate Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

<sup>3</sup> Onkologikoa Fundazioko Farmazia Zerbitzua

*maitane.umerezigartua@gmail.com*

### Laburpena

---

Osasun-sistema publikoko farmazia-prestazioaren barruan biztanleriaren behar klinikoak aseko dituzten eta funts publikoekin ordainduko diren sendagaiak jasotzen dira. Hego Euskal Herrian, sendagai horien aukeraketan zenbait organismok parte hartuko dute, hala nola Sendagai eta Osasun Produktuen Espainiar Agentziak (SOPEA) medikamentuen baimentzean; Farmazia eta Osasun Sistema Nazionaleko Zerbitzuen Zorro Erkidearen Zuzendaritza Nagusiak (FOSNZZEZN) finantzatuko diren sendagaien zerrendaren zehaztapenean eta Sendagaien Prezioen Ministerio Arteko Batzordeak (SPMAB) prezioen finkapenean. Organismo horien erabakiak publikoak dira eta online kontsulta daitezke zenbait web-orrialdetan.

*Gako-hitzak: Farmazia-prestazioa, sendagaien finantziazioa, sendagaien prezioa*

### Abstract

---

The pharmaceutical-provision of the public health system includes the medications that will satisfy the populations` clinical needs and will be paid with public funds. In the southern Basque Country, different organizations will participate in the selection of these medicines: the Spanish Agency for Medicine and Medical Devices in drug authorisation, the General Directorate of the Common Services Portfolio of the National Health System and Pharmacy, in specifying the list of medicines to be funded and the Interministerial Price Commission for medicines in price fixing. The decisions of these organisations are public and can be consulted online on different websites.

*Keywords: Pharmaceutical-provision, medicines financing, medicines price*

### 1. Sarrera

---

Paziente baten behar klinikoak asetzeko sendagaiak eta produktu sanitarioak osasun-sistema publikoko farmazia-prestazioaren barruan jaso eta ordaintzen dira, betiere zentzuzko erabilera sustatzen duten irizpideak oinarri hartuta. Hori dela eta, entitate kliniko jakin baterako eskuragarri dauden aukeren artean eraginkorrenak diren eta paziente zein komunitatearentzat kosturik txikiena duten medikamentuak aukeratu beharra dago, kostu-eraginkortasun irizpideari jarraituz.

Maitane Umerez I, Larraitz Leunda, June Landa, Miren Ercilla, Mikel Urretavizcaya, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin

Prozesu konplexua izanik, organismo desberdinek hartuko dute parte aukeraketan, lehenik eraginkorrak eta seguruak diren sendagaiak indikazio zehatzetan eskuragarri jartzeko, eta, ondoren, funts publikoen kontura modu jasagarrian finantzatu diren haiek aukeratzeko.

## 2. Estatuaren eskumenak farmazia-arloan (1)

Hego Euskal Herriko farmazia-arloko eskumenak Espainiako Estatuko Osasun Ministerioak (OM) kudeatzen ditu Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (SOPEA) deritzon erakunde autonomoaren eta Farmazia eta Osasun Sistema Nazionaleko Zerbitzuen Zorro Erkidearen Zuzendaritza Nagusiaren (FOSNZZEZN) bitartez.

- SOPEAk, erakunde tekniko espezializatu gisa, bere gain hartzen ditu sendagaiak ebaluatzeko, baimentzeko, erregistratzeko, ikuskatzeko eta kontrolatzeko jarduerak (1).
- FOSNZZEZNri dagokio farmazia-politika zuzendu, garatu eta gauzatzea; finantzaketa publikoaren eta sendagaien prezioa finkatzearen arloan Estuari dagozkion eginkizunak betetzea, baita sendagaiak Osasun Sistema Nazionalean (OSN) preskribatzeko eta emateko baldintza bereziak arautzea ere.

Era berean, OMk autonomia-erkidegoekin elkarlanean, biztanleria orokorrari zuzendutako osasun-hezkuntza programak eta profesionalen etengabeko prestakuntzarako ekintzak garatuko ditu sendagaiak zentzuz erabil daitezten.

Bestalde, transferentzia-akordioei eta autonomia-erkidegoen egungo finantzaketa-sistemari jarraiki farmazia-prestazioen finantzaketa autonomia-erkidegoen erantzukizuna da.

## 3. Sendagaien ebaluazioa, merkaturatze-baimena eta erregistroa (2,3)

Industrialki egindako sendagai orok, biztanleriarentzat eskuragarri egon dadin, ezinbestean SOPEAk (edo prozedura zentralizatu bidezko baimenen kasuan Europako Batzordeak) baimendua eta sendagaien erregistroan inskribatua egon behar du (2,3).

Merkaturatze-baimena eskuratzeko, laborategiak baimen-eskaeraren espediente bat helaraziko dio SOPEAri sendagaiaren ebaluazio xehatua gauzatzeko. Espediente horretan sendagaiaren ikerketa-faseetako emaitza guztiak, fabrikazioari buruzko datuak, arriskuak kudeatzeko plan bat eta, oro har, baimentzeko behar diren baldintza guztiak betetzen direla frogatzen duen dokumentazio guztia jasotzen da (3).

SOPEAk informazio guztia berrikusten du eta ebaluazioa mesedegarria denean, merkaturatzeko baimena ematen du sendagaiaren erabilera egoki baterako baldintzak (indikazioak, dosifikazioa, neurriak, kontraindikazioak, etab.) ezarri. Onartutako baldintza guztiak jasota gelditzen dira osasun-profesionalentzat fitxa teknikoan eta pazienteentzat prospektuan. Informazio hori eskuragarri dago SOPEAren medikamentuei buruzko [online informazio-zentroan](#).

### Sendagaiak preskribatzeko eta dispentsatzeko baldintzak

Sendagaia baimentzean, SOPEAk preskripzio-baldintzak zehaztuko ditu, eta mediku-preskripzioari lotutako sendagaien edo mediku-preskripziorik gabeko sendagaien kategorietan sailkatuko ditu.

**A) Mediku-preskripzioari lotutako sendagaia:** talde honetan jasoko dituzte medikuak aginduta bakarrik har daitezkeen sendagaiak. Orokorrean hemen sailkatuko dituzte onartutako baldintzen arabera erabilia ere medikuaren gainbegiratzerik gabe osasunerako arriskutsuak gerta daitezkeen sendagaiak edota salbuespenezko kasu batzuetan izan ezik bide parenteraletik administratu behar direnak.

Horrez gain, kategoria honetan honako azpikategoria hauek ezarri ahal izango ditu:

- Preskripzio berriztagarria edo berriztaezina duten sendagaiak.
- Preskripzio berezia behar duten sendagaiak.

- Preskripzio mugatuko sendagaiak, eremu espezializatu jakin batzuetan bakarrik erabiltzekoak.

**B) Mediku-preskripziorik behar ez duen sendagaia:** SOPEAK atal honetan jasoko ditu norbere buruaren zaintzarako erabil daitezkeen sendagaiak, baldin eta oinarrian dagoen gaixotasunak diagnostiko zehatzik behar ez badu eta sendagaiaren segurtasun-datuek mediku-preskripziorik eskatzen ez badute. Sendagai horiek farmazialari batek farmazia-bulegoan eman ahal izango ditu mediku-preskripziorik gabe, behar bezala erabiltzeko dagozkion informazioa, aholkuak eta jarraibideak emanez.

#### **4. Sendagaien finantziaketa eta prezioa (2,4)**

---

Sendagai batek merkaturatzeko baimena eskuratu duenean bi pauso garrantzitsu datoz; alde batetik, sendagai hori osasun-sistema publikoaren barruan finantzatzeko den erabakitzea, beharrezkoa den kasuetan baldintza bereziak ezarriz, eta, bestetik, zer preziotara finantzatzeko den zehaztea.

##### Sendagai bat osasun-sistema publikoan finantzatzea

Sendagai eta osasun-produktuen bermeei eta erabilera arrazionalari buruzko uztailaren 26ko 29/2006 legeak (89. artikulua) ezartzen duenaren arabera, OMk ez ditu farmazia-prestazioan sartuko errezetarik gabeko sendagaiak, ezta larritasun txikiko sindrome edo sintomak tratatzeko sendagaiak ere.

Gainerakoan, medikamentu berri bat merkaturatzera doanean, edo modu bertsuan, finantzaketan indikazio berri bat sartu nahi denean, laborategi titularrak finantziaketa-eskaera bat aurkeztu behar dio OSNri.

Eskaera horien balorazioa, OMri atxikitako **Sendagaien Prezioen Ministerio arteko Batzordeak (SPMAB)** egingo du hileroko bilkuretan. Batzorde horren parte dira honakoak: Ekonomia, Industria edota Ogasun ministerioetako zenbait ordezkari eta txandakatuko diren autonomia-erkidego desberdinetako hiru ordezkari. Erabakiak hartzeko farmakoekonomian esperientzia eta ibilbide egiaztatua duen talde baten aholkularitza zientifiko-teknikoa jasotzen dute (5).

SPMABk OSNren barruan sendagaia finantzatzeko edo ez finantzatzeko proposamena aurkeztuko dio **Farmazia eta Osasun Sistema Nazionaleko Zorro Erkidearen Zuzendaritza Nagusiari (FOSNZZEZN)**. Bere erabakia 2015/1 errege-dekretu legislatiboan jasotako irizpide hauetakoren batean oinarrituko du (6):

- a) Sendagaiak indikazioa duen patologiaren larritasuna, iraupena eta ondorioak.
- b) Zenbait kolektiboren behar espezifikoak.
- c) Sendagaiak dakarren balio terapeutiko eta soziala, kostu-eraginkortasun erlazioa kontuan hartuta.
- d) Farmazia-prestaziora bideratutako gastu publikoa arrazionalizatzea eta OSN-n izango duen aurrekontu-eragina.
- e) Patologia bera tratatzeko kostu txikiagoa duten sendagaiak edo bestelako aukera terapeutikoak egotea.
- f) Sendagaiaren berrikuntza-maila.

SPMABren proposamena aztertuta, sendagai bat OSNko farmazia-prestazioaren barruan ordainduko den ala ez zehazteari buruzko azken erabakia FOSNZZEZNri dagokio. [BIFIMED](#) online bilatzailean kontsulta daitezke finantziaketa-erresoluzioa eta finantziaketa-baldintzak edo -murriztapenak, hala nola bisatuaren beharra.

##### Prezio-finkapena

Prezio-finkapenari dagokionez, bi egoera aurki genitzake:



Maitane Umerez I, Larraitz Leunda, June Landa, Miren Ercilla, Mikel Urretavizcaya, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin

- 1) Mediku-preskripzioa beharrezkoa izanik finantzatzen ez diren medikamentuak edota errezetarik behar ez duten sendagaiak: gobernuak ez du prezioa erabakitzen, baina legediak ezartzen du prezio jakinarazien araubidean merkaturatu behar direla, hau da, laborategiak prezioa OMri jakinarazi behar dio, interes publikoko arrazoiak direla-eta sailak horren aurka egin ahal izan dezan (2).
- 2) Mediku-preskripzioa behar duten eta funts publikoen kontura finantzatuko diren sendagaiak: gehieneko prezio industrial, praktikan Laborategiaren Salmenta Prezio (LSP) gisa ezagutzen dena, SPMABk finkatuko du. Prezio hori definitu ahal izateko, laborategi farmazeutikoek OMren eskura jarri beharko dute sendagaiari buruzko alderdi tekniko, ekonomiko eta finantzarioen inguruko informazio guztia. SPMABren erabakiak, finantziario-proposamenari zein prezioari dagozkienak, publikoki kontsultagarriak dira OMren [web orrialdean](#) eta 2019ko bigarren seihilekoaz geroztik dokumentuan finantzaketari buruzko erabakia hartzeko zein irizpidetan oinarritzen diren xehatzen dute. Beraz, eta distribuzioari eta banaketari dagozkien tartekak ere legez ezarrita daudenez (7), finantzatutako sendagaiaren publikoarentzako salmenta-prezioa (PSP) OMk ezartzen du:

$$\text{PSP} = \text{LSP} + \text{distribuzio-marjina} + \text{dispentsazio-marjina}$$

OSNren farmazia-prestazioan sartuta dauden eta farmazia-bulegoetan dispentsatzen diren medikamentuen prezioa (PSP+BEZ) ezagutzeko hurrengo esteka kontsulta daiteke: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do?metodo=buscarProductos>

Aipatzekoa da biztanleriaren oinarritzko osasun-beharrak asetzeko premiazkoak diren sendagaien finantziarioa eta prezioa denboran zehar berrikusi eta berrikuspen-prozesuan kontuan hartuko direla ezagutza zientifiko eguneratuaren argitalpena, erabilgarritasun terapeutiko handiagoko sendagai berrien merkaturatzea edo onura/arrisku erlazioa aldarazten duten kontrako efektuen agerpena.

Honenbestez, eta azaldu bezala, sendagaien azterketan behar-beharrezkoa da osasun- zein ekonomia-arloetan adituak diren organismoen elkarlana, farmazia-prestaziora bideratutako baliabideak amaigabeak ez direlako eta haien banaketa zentzuzkoa eta orekatua lortu behar delako.

## 5. Erreferentzia bibliografikoak

1. España. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2003 [Kontsulta 2020-10-8]; 1-46. Eskuragarri: <https://www.boe.es/eli/es/l/2003/05/28/16/con>
2. España. Ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2006 [Kontsulta 2020-10-7]; 178: 1-99. Eskuragarri: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29/con>
3. AEMPS. Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014 [Kontsulta: 2020-10-10]. 46 or. Eskuragarri: [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/v2/docs/reg\\_med-PS-v2-light.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf)
4. España. Real Decreto 735/2020, de 4 de agosto, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, y se modifica el Real Decreto 139/2020, de 28 de enero, por el que se establece la estructura orgánica básica de los departamentos min [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2020 [Kontsulta: 2020-10-07]. 211: 63885-906. Eskuragarri: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/08/04/735>

5. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Reglamento interno de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIMP) [Internet]. 2019 [Kontsulta: 2020-10-12]. 11 or. Eskuragarri: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO\\_CIMP\\_30\\_09\\_2019.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO_CIMP_30_09_2019.pdf)
6. España. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Boletín oficial del estado. 2015 [Kontsulta: 2020-10-11]. 96 or. Eskuragarri: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1>
7. España. Real Decreto 823 / 2008 , de 16 de mayo , por el que se establecen los márgenes , deducciones y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de medicamentos de uso humano [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2012 [Kontsulta: 2020-10-12]. 5 or. Eskuragarri: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2008-9291&p=20121227&tn=1>

**Zuzendaria**

Jose Ramon Furundarena

**Erredakzio Batzordea**

Karlos Iburguren  
Eukene Ansuategi  
Maria del Mar Ubeda  
Angel Bidaurreazaga  
Izaskun Elezgarai  
Jose Ramon Arriandiaga  
Iker Villanueva

**Batzorde Zientifikoa**

Iker Badiola  
Rafael Aldabe  
Juanjo Aurrekoetxea  
Nagore Arza  
Larraitz Gaztañaga  
Itxaso Bengoetxea

**Terminologia Adituak**

Itziar San Martin  
Jabier Agirre  
Jon Jatsu Azkue

**Euskara Zuzentzailea**

Ander Altuna

**Idazkaritza Teknikoa**

Iberba

**OJS Kudeatzailea**

Emilio Delgado  
Marije Bidaguren

**Maiztasuna**

Urtean bi ale

**Harremanetarako**

info@osagaiz.eus  
944 00 11 33

**Babeslea**

**GIPUZKOAKO SENDAGILEEN ELKARGO OFIZIALA**  
**COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE GIPUZKOA**