

Osagaiz

Osasun-zientzien aldizkaria



4. bolumena
1. zenbakia
2020ko ekaina
ISSN 2530-9412
LG: BI-2101-2017



Osasungoa
Euskalduntzeko
Erakundea

www.osagaiz.eus



Aurkibidea

Editoriala

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

Jatorrizko artikulak

Zitoeskeletoaren konplexutasuna espermiogenesisian Eurne Alonso Arana eta Maider Bizkarguenaga Uriarte	7
Immunoterapian aurrerapenak melanoma metastasikoaren aurka Olatz Crende Arruabarrena eta Patricia García-Gallastegi.....	19
Online farmazia-arreta onkologiaren arloan: eredu pilotu berriak garatzen Mikel Urretabizkaia, Pilar Bachiller, Josune Garcia de Andoin, Koro Andueza, Laura Basterretxea, Miren Ercilla, Maitane Umerez, Larraitz Leunda, Aitziber Lizardi, June Landa, Garbiñe Lizeaga	29
Parkinson gaixotasunaren biomarkatzaile klinikoaren paperaren azterketa, ikuspegi epidemiologiko batetik Haizea Ribera Sorazu, Javier Ruiz Martínez,, Vicente Olasagasti Calzacorta	39
Bigarren mailako lesioen birbaskularizazioa ST segmentuaren igoera duen sindrome koronario akutuan Nerea Mora Ayestaran, Felix Zubia Olaskoaga, Ignacio Roy Añón.....	51
Hiperkolesterolemia Familiarra: patofisiologia, diagnostikoa eta tratamendua Unai Galicia-Garcia, Jone Amuategi, Shifa Jebari, Asier Larrea-Sebal, Kepa B. Uribe, Helena Ostolaza, Cesar Martin, Asier Benito-Vicente	69

Itzulpen eta moldaketak

Gulloren Sindromea (Pankreako Hiperentzimemia Onbera): Euskal Herriko lehen bi kasuen aurkezpena Beñat de Alba Iriarte*, Noelia Lopez Barba, Alexia Rubio Peral, David Monzon Casado, Miguel Artemio Zarco Fernandez, Luis Bujanda Fernandez de Pierola ...	81
--	----

Dosi txikitan

Euskarazko arreta espezializatuaren aktibazioa Osakidetzako Barrualde-Galdakao Erakunde Sanitario Integratuan Leire Sagastizabal Bidarte, Txema Aritzeta Iraola	89
--	----

KAT (Kritikoki Aztertutako Testuak)

Badirudi protoi-ponparen inhibitzaileek hipomagnesemia eragin dezaketela Asier Mitxelena Bengoetxea	92
Txertoek ez dute autismorik eragiten Asier Mitxelena Bengoetxea	95

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	97
Nutrizioaren garrantzia alboko esklerosi amiotrofikoan: arreta nutrizionala Importance of nutrition in Amyotrophic lateral sclerosis: nutritional care Larraitz Leunda Eizmendi, June Landa Alberdi, Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Mikel Urretavizcaya Anton, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Aitziber Lizardi Mutuberria	101

Editoriala



Felipe Aizpuru Barandiaran gogoan!

Gasteizen jaio zen 1957an, Valladoliden medikuntza-ikasketak egin ondoren urte batzuetan Arabako osasun-zentroetan mediku-lanak egin zituen. Hala ere, zenbait urte geroago Eskoziako Glasgowra joan zen eta Osasun Publikoari buruzko masterra egin zuen. Handik Gasteiza bueltatu zen eta Arabako Osasun Institutua sortzeko aukera izan zuen eta koordinatzaile-lanak egitekoa. Epidemiologo bezala trebea izan zen eta ikerketarako zaletasuna zabaldu zuen bere inguruan. Zaletasun hori bera parte batean familiarik etorriko zitzaion, osaba izan baitzuen Jose Migel Barandiaran antropologo eta etnografo ezaguna. Euskal Herritik kanpoko ikerlariekin ere lankidetzan jardun zuen.

Euskal Herriko Unibertsitateko irakaslea izan zen medikuntza prebentiboaren arloan. Gaindiagnostikoa, gaintratamendua eta asistentzia ezegokiari buruz ikertzea gustukoa zuen. Ikerketari esker bildutako datuek sortutako ebidentzia praktika klinikoa hobetzeko berrerabiltzea defendatu zuen, guztia etenik gabeko hobekuntza baten mesedetan.

Felipek euskara asko maite zuen eta arlo guztietan defendatu zuen. Osasungoa Euskalduntzeko Erakundeak urtero antolatzen duen biltzarretako batean ezagutu nuen. Araban antolatzen zenean hor aritzen zen beti antolaketa-lanetan. Gogoratzen naiz orain dela urte asko, orduan Txagorritxu izena zeraman ospitalean lanean aritu nintzenean, berak ere bertan lan egiten zuela, eta ikerketa txiki batean datuen azterketa estatistikoa egiten lagundu zidala. Ordutik beti harreman onak izan genituen.

2017an OSAGAIZ osasun-zientzien aldizkaria sortzeko prozesuan izan genituen bileretan parte hartu zuen ilusio handiz, baina ondoren ezin izan zion aldizkariaren garapenari nahi adinako denbora eman. 2019an buru-belarri aritu zen OEEko beste kideekin batera Gasteizen egin zen urteroko biltzarra

Editoriala

antolatzen, bere besoetako biltzarra izan zela jakiteko izenburua aipatzearekin nahikoa da “Osasungintza berria? Bere jardunetik ikasten duen osasun-sistema”.

2020ko otsailaren 6an zendu zen gaixotasun baten ondorioz. Osasunaren arlo ezberdinetan euskararen erabilera bultzatzen dugunon izenean OSAGAIZ aldizkariaren ale honen editoriala izan dadila merezi zenuen omenaldia, mila esker egin zenuen guztiagatik eta besarkada maitekor bat Felipe.

Jose Ramon Furundarena Salsamendi

Zitoeskeletoaren konplexutasuna espermiogenesisian

The complexity of the cytoskeleton in spermiogenesis

Edurne Alonso Arana eta Maider Bizkarguenaga Uribiarte

EHU. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Zelulen Biologia eta Histologia Saila.

edurne.alonso@ehu.eus

Laburpena

Espermatidaren zitoeskeletoak egitura oso konplexuak eratzen ditu. Egitura iraunkorrak zein iragankorrak izanda, guztien koordinazioa eta elkarlana ezinbestekoa da zelula helduaren garapen morfofuntzionalerako. Espermatida gameto maskulinoa edo espermatozoidearen aurreko zelula mota da. Espermatozoidea zelula oso espezializatua da, hozi-zelulen murrizketa genetiko eta berrantolaketa zitoplasmatiko konplexu baten emaitza. Prozesu bi horien inguruan asko dakigu, meiosiari buruz, bereziki. Baina, zitoplasmaren berrantolaketan, nahiz eta prozesuan parte hartzen duten egitura zitoesletikoak deskribatuta egon, gutxi dakigu haren garraio, polarizazio, eraketa eta elkarren arteko harremanaren inguruan. Mikrotubulu eta mikropiruzko egiturak dira, hots; akrosomaren eraketarako beharrezkoa den sare trans-Golgi, *manchette*-a, akroplaxoma, buru-isatsa loturarako aparatua eta axonema dira. Guztiak egitura eta mekanismo erabat garrantzitsuak espermatozoide bideragarriak; mugikorrek, ernaltzeko gaiak, eta azkenbatean, beharrezkoak gure espeziaren iraunkortasunerako, alegia.

Ernalezintasuna osasun publikoaren lehentasuna bihurtu da eta haren ikerketa interes handikoa da egun, zientifikoa zein soziala. Gizonezkoen ernalezintasun-kasu gehienak espermatogenesiaren akatsen ondorio dira. Egoera horietan Laguntza Bidezko Ugalketa Teknikak (LBUT) erabiltzen dira eta haien arrakasta espermatozoidearen aukeraketan dago. Gizonezkoaren ernalezintasun askoren zergatiak ezezagunak direnez eta terapiaren ondorioak LBUT eta hormonon kontrolaren haratago doazenez, zergatien bide asoziatuak eta ernalezintasunean inplikaturako molekulen identifikazioak erabateko garrantzia dauka egun. Espermatogenesiaren azkenengo etapa, non espermatida biribila gameto maskulino funtzionala bilakatzen den, gakoa izan daiteke espermatozoidea aukeratzeko teknikak garatzean. Horren inguruko ezagutza oso tresna erabilgarria izan daiteke LBUTetarako beharrezkoa den gameto maskulinoa aukeratzeko metodoen diseinurako.

Gako-hitzak: espermiogenesisia, zitoeskeletoa, akrosoma, akroplaxoma, *manchette*-a

Abstract

The spermatid cytoskeleton forms intricate structures. Spermatogenesis is a complicated process that combines proliferation, meiosis and finally differentiation of the haploid cell, called round spermatid. The last part of this process or spermiogenesis is the transformation of the round spermatid into elongated spermatid by several structural modifications: the biogenesis of the acrosome, the nuclear compaction, the formation of the flagellum, the mitochondrial reorganization and the elimination of almost the entire cytoplasm. The cytoskeleton of the spermatid is key in this total reorganization; a network of microtubules and microfilaments whose assembly, organization and interaction is crucial for obtaining the functional male gamete. These are described structures, but, today, there are many unknown aspects about the transport, polarization, organization and relationship that they establish

Edurne Alonso Arana, Maider Bizkarguenaga Uribiarte

among themselves. They are the trans-Golgi network for the formation of the acrosome, the manchette, the acroplaxoma, the head-tail coupling apparatus (HTCA) and the axoneme of the spermatid. Infertility has become a priority of public health and its study is of huge interest, both scientific and social. Male infertility is due to defective spermatogenesis, caused by one or more failures during the biogenesis of the male gamete. Since assisted reproduction techniques are the most chosen options for cases of male infertility and since in most cases the success of the technique lies in the success of sperm selection, focusing on understanding the pathways associated with the causes themselves, as well as the identification of molecules involved with infertility itself, has become a social priority.

Keywords: spermiogenesis, cytoskeleton, acrosome, acroplaxome, manchette

Bidalia: 2019ko urriaren 7an

Onartua: 2020ko otsailaren 7an

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020.274>

1. Sarrera

Espermatozoidea zelula oso berezia da. Garrantzitsua guztiz, eta gure espezieak jarraipena izan dezan ezinbestekoa. Gameto maskulinoa funtzionala izateko; hau da, bere eginkizuna bete ahal izateko, urrats batzuk igaro behar ditu. Behin meiosis bukatua, beraz, gametoaren oinarri genetikoa den premisa behin ezarrita dagoenean, espermatida deritzon zelula haploideak desberdintzapen-prozesu oso konplikatuak du. Haren zitoeskeletoak egitura berezi oso antolatuak eraikitzen ditu. Horietako batzuk egonkorak (espermatozoidearen isatsa izango den oinarria, esaterako), beste batzuk iragankorak (*manchette*-a esaterako), baina mota bien arteko koordinazioa eta elkarlana ezinbestekoa da zelula helduaren morfologiaren eta funtzioaren garapenerako. Gaur egun, egitura horiek deskribatuta daude, baina gutxi dakigu haien garraio, polarizazio, antolakuntza eta haien arteko elkarlanari buruz. Mikrotubuluzko eta mikropiruzko egiturak dira: hain zuzen, akrosoma eratzeko sare trans-Golgi, *manchette*-a, akroplaxoma, buru-isatsa loturarako aparatua eta axonema. Guztiak beharrezkoak dira espermatozoide bideragarriak lortzeko; hau da, mugikorak eta ernalgarriak.

Bikoteen % 15ek ernalezintasun-arazoak ditu, eta horietatik % 50en arazoa gizonezkoarena da (1). Munduko Osasun Erakundeak (MOE) ernalezintasuna osasun-arazo globala kontsideratzen du, ez soilik mundu-mailako jaiotza-tasa murrizten ari delako, baizik eta seme-alabak izateko arazoak dituzten pertsonen osasun mentalean daukan eraginagatik ere (2). Gaur egun zenbait teknika erabiltzen dira, Laguntza Bidezko Ugalketa Teknikak (LBUT) dira: *In vitro* ernalketa (IVE) eta espermaren injekzio intrazitoplasmatikoa (ICSI; Intra Cytoplasmic Sperm Injection).

Munduko Osasunaren Erakundearen arabera, hordixka seminiferoetara askatzen diren espermatozoideen % 85 morfologiaren aldetik akastunak dira eta azpipopulazio horren ezaugarriak adierazgarriak dira espermatozoideak prestatzeko; guztiz esanguratsua, beraz, LBUT metodoen aukeraketan.

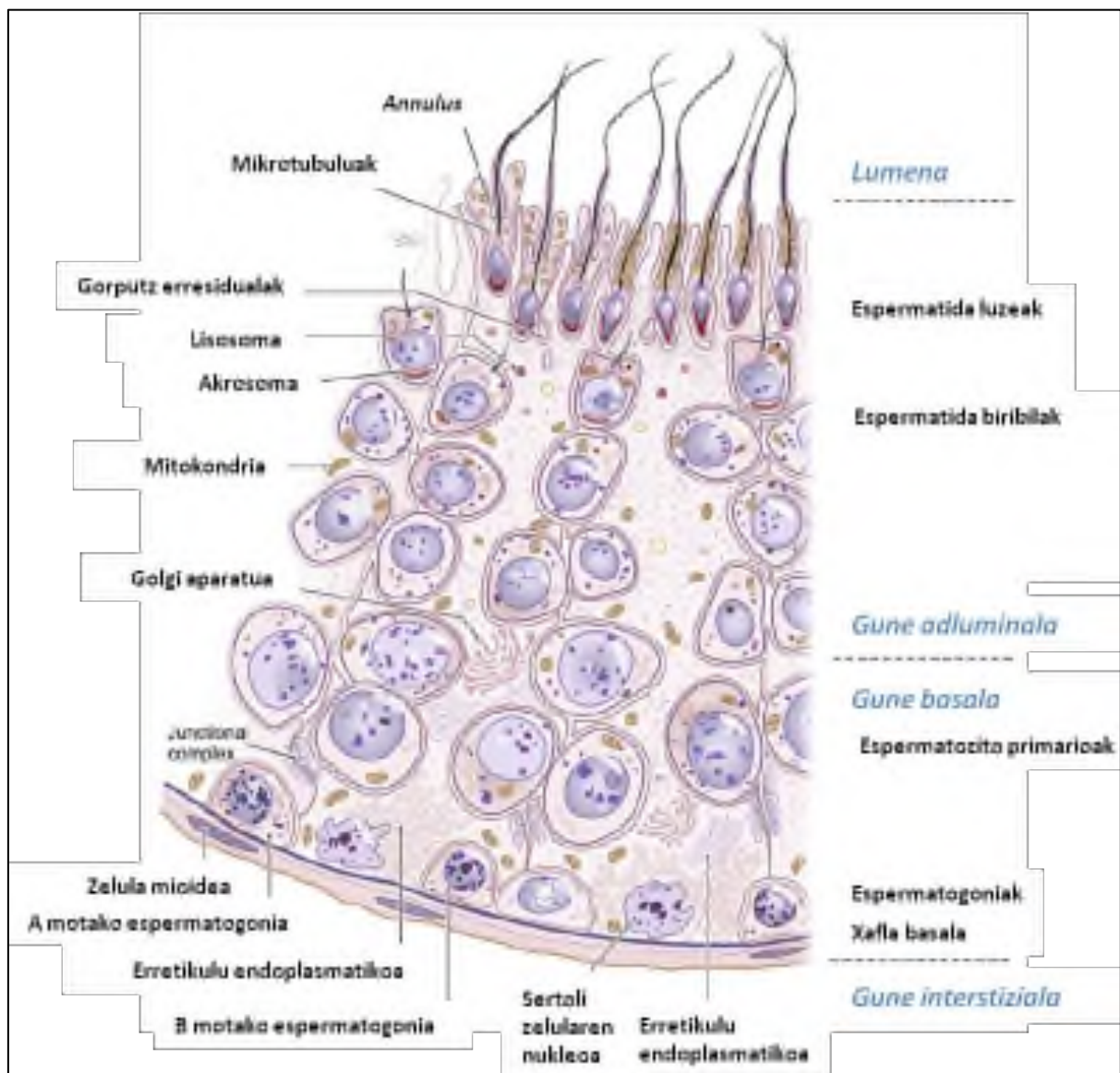
Espermatozoideen akats morfologiko eta funtzionalen zergatiak ez daude batere argi gaur egun, espermatozoidearen garapenean diren mekanismo zelular eta molekularren inguruan ezjakintasun handia baitago. Massart *et al.*-ek estimazio bat egin zuten 2012an (3), non esaten zen giza espermatozoideak garapen zuzena izan dezan 2.300 gene baino gehiago adierazi behar direla. Beraz, espermatogenesi akastuna ernalezintasun maskulinoaren kausarik garrantzitsua dela jakinda, gene horien karakterizazioak oinarrikoa dirudi prozesu biologiko hau ulertzeko (4).

Espermatogenesiaren azkeneko fasea espermatida biribilaren desberdintzeari dagokio; hots, gameto maskulino funtzionalean eraldatze-prozesua. Azkeneko etapa horrek garrantzi aipagarria dauka gametoa aukeratzeko tekniken hautaketan. Gai horren inguruko ezagutzak tresnak eman ahal dizkigu bai LBUTetarako gameto maskulinoaren aukeraketan, bai ernalezintasuna tratatzeko ere.

Prozesuaren oinarriak laburbilduko dira hurrengo paragrafoetan, orkestrazio konplikatu eta zehatz hau ulertzeko.

2. Spermatogenesisia eta espermiogenesisia

Espermatogenesisia zelulen desberdintze-prozesu bat da (1. irudia). Lerro germinaleko zelula ametatik garatua, haren emaitza zelula haploide oso desberdindu bat da: espermatozoidea. Prozesu konplikatu da, eta hiru prozesu bereiz dakizkioke: mitosia edo proliferazioa, meiosis edo gai genetikoaren murrizketa, eta desberdintzea edo espermiogenesisia. Lehenengo fasea epitelio seminiferoaren eremu basalean gertatzen da. Bertan espermatogoniak mitosiz zatitzen dira espermatozito primarioak emanez. Bigarren fasean espermatozito primario diploideek bi zatiketa meiotiko egiten dituzte espermatida biribilak emateko. Azkeneko fasean, morfogenesi konplexua den espermiogenesisiari esker, espermatida biribilak espermatida luzeak bilakatuz ezberdintzen dira, espermatozoideen aurrekariak (5,6). Espermatida haploideak hodixka seminiferoaren eremu adluminalean kokaturik daude, Sertoli zelula somatikoaren hobitxoetan. Sertoli zelula hodixka seminiferoaren zelula somatiko bakarra da, eta zelula espermatogenikoentzat euskarri estrukturala zein funtzionala da.



1. irudia. Zelula espermatogenikoen antolaketa epitelio seminiferoan. Epitelio seminiferoak bi gune ditu: gune basala, non espermatogonia eta espermatozito primarioak dauden, eta gune adluminala, zeinek espermatida biribilak eta espermatida luzeak dituen (72).

Espermatidaren desberdintze-prozesua edo espermiogenesisia (2. irudia) hurrengo lau urratsetan oinarriturik dago: akrosomaren biogenesisia, *manchette*-aren eraketa, nukleoaren kondentsazioa eta flageloaren organizazioa. Aldaketa estruktural horiek aldi berean gertatzen dira eta horren emaitza zelula oso espezializatu bat da: espermatozoidea. Espermatozoidean hiru eremu bereizten dira: burua, non nukleoa eta akrosoma dauden; lepoa edo burua eta isatsa konektatzeko atala, eta isatsa, gameto maskulinoari mugimendua ematen dion egitura.

Hurrengo paragrafoetan espermiogenesisian gertatzen diren prozesuak azalduko dira.

2.1. Akrosoma

Akrosoma zelula espermiogenikoen organulo eksklusiboa da. Entzima hidrolitikoak ditu, espermatozoideak obozitoa ernaltzeko beharrezkoak (7). Haren biogenesisia zaku akrosomikoan entzima hidrolitikoaren sintesi eta metaketa progresiboan datza. Zaku akrosomikoa nukleoaren gaineztadurari lotuta dago zitoeskeletozko egitura bati esker: akroplaxoma. Akroplaxoma aktinazko piruz eta keratina 5-eko piru ertainez osaturik dago (8). Akrosomaren eraketan 4 fase desberdintzen dira:

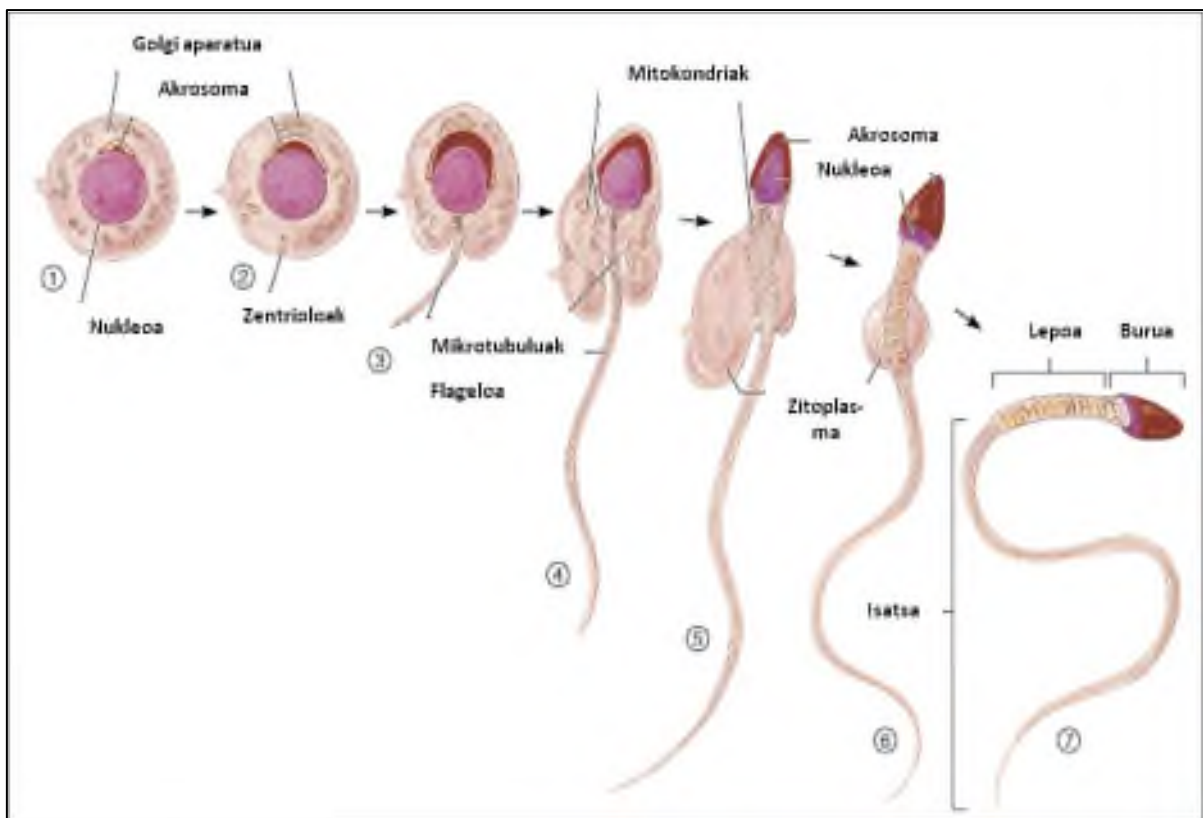
1.- Golgi fasea. Urrats horretan Golgi aparatutik entzima hidrolitikoak aukeratu eta garraiatu egiten dira, besikuletan metaturik, nukleoaren aurreko aldera. Garraio horretan mikrotubuluetatik doazen proteina motorrek (9) zein aktinazko mikropiruek hartzen dute parte. Besikulen fusioaren ondorioz zaku akrosomikoa sortzen da.

Aldi berean, kontrako polora zentrioloen migrazioa gauzatzen da, nukleoaren atzeko aldera, hain zuzen. Zentriolo distala axonemaren eraketaz arduratzen da, hots flageloaren oinarri estrukturala; eta zentriolo proximalak eta matrize perizentriolarrak burua eta isatsa lotzeko egitura eratuko dute. Gertaera hauek espermatida biribilen lehenengo faseetan gertatzen dira.

2.- Txano fasea. Fase honetan zaku akrosomikoa zapaldu egiten da eta txano antzeko egitura bat eratzen du nukleoaren gaineztadurari itsatsita. Lotura horri, F-aktina, keratina 5 eta beste proteina batzuek osaturik dagoena, akroplaxoma deritso (8) edo akrosomaren azpiko leka (*subacrosomic layer*; SAL) (10). Bitartean, axonemaren hazkuntzak aurrera egiten du.

3.- Fase akrosomikoa. Fase horretan zehar, akrosomak, nukleoaren gaineztadurari itsatsita, atzeko polorantz jarraitzen du bere hazkuntza. Urrats horretan zelularen elongazioa gertatzen da, apurka espermatozoidearen morfologia luzanga berezia jabetuz. Espermiogenesisiaren une horretan material genetikoaren konpaktazioa ere hasten da, non histonak protaminekin ordezkaturik diren. Espermatidaren buruaren elongazioa zitoeskeletozko egitura berezi batzuek esker gertatzen da, espermiogenesisiaren eksklusiboak diren akroplaxoma eta *manchette*-a (11).

4.- Azkenik, heldutasun-fasea espermatidaren azkenengo estadioei dagokie. Akrosomak nukleoaren aurreko gaineztadura osoa estaltzen du.



2. irudia. Espermiogesiaren urratsak. Espermatida biribilen (1 eta 2) luzaketa progresiboa (3 eta 4), bitarteko espermatida luzeak (5 eta 6) eta, azkenik, espermatozoida helduak (7) izateko beharrezkoa den desberdintzapen-prozesua edo espermiogения adierazten du irudiak (73).

2.2. *Manchette*-a

Manchette-a mikrotubuluzko egitura iragankorra da eta espermiogesisirako beharrezkoa den garraio oso hertsiki antolatu batez arduratzen da. Gai nuklearrak (12, 13) zein zitoplasmakoak garraiatzen ditu (12,14,15,16). *Manchette*-a axonemaren garapena hasita dagoenean eratzen da eta espermiogения bukatzean dagoela desmontatu egiten da, behin espermatidaren nukleoaren elongazioa eta kondentsazioa kasik burututa daudenean (16,17,18).

Espermatidaren elongazioak beste egitura atxiki batzuen presentzia behar du: akroplaxomaren bazterreko eraztuna eta *manchette*-aren eraztun perinuklearra. Lehenengoa bai nukleoari bai akrosomari lotuta dago eta axonema aldera atzeratzen da, nukleoaren elongazioa eraginez. Bigarrenak, nukleoaren inguruan kokatuta, bere diametroa murriztuz doa eta beste eraztunarekin batera axonema aldera mugitzen da (11). Sertoli zelulen aktinazko piruek sortutako indarrek ere elongaziorako ezinbestekoak dira.

2.3. Gai genetikoaren kondentsazioa

Espermiogesisan ere kromatinaren kondentsazio-maila aldatzen da. Kromosomak paketzeko beharrezkoak diren histonak argininan eta lisinan aberatsak diren beste proteina nuklear batzuekin ordezkatzen dira; protaminak deritze. DNAREN antolaketa berezi honek espermatozoidaren nukleo ñimiñoan DNA egonkor eta kondentsatua mantentzea ahalbidetzen du. Espermatida biribilen histonak barrabilaren espezifikoak diren histonekin ordezkatzen dira, geroago trantsiziozko proteinekin eta protaminekin azkenik (14,19). Proteina basiko horiekin lortzen den paketzio-maila gorena da. Histonekin DNAk duen solenoide forma, protaminekin toroidala izango du (20).

2.4. Flageloa

Espermatozoidearen isatsa edo flageloa axonematik eratzten da nukleoaren eremu distalean, akrosomaren aurkako poloan, hain zuzen. Axonemaren gainetik *Outer dense fiber proteins* (ODFs)-k osatutako zuntz dentsuok espermatidaren buruaren eta isatsaren arteko lotura osatzen dute. Mitokondriak eremu horretara garraiatu eta helikoidalki zuntz dentsuen inguruan antolatzen dira, isatsaren tarteko pieza osatuz. Zuntz dentsuak eta leka zuntzduna edo fibrosoa egitura proteikoa flagelotik luzatzen dira, pieza nagusia eta bukaerako zatia osatuz (21).

Espermiogenesiaren bukaerarako beste gertaera batzuk aipatu behar dira: *manchette*-aren desantolaketa (behin nukleoa guztiz elongatuta dagoenean), zitoplasmaren gehiengoaren exozitosisia (Sertoli zelulek fagozitatua izango dena), kromatinaren kondentsazioaren bukaera (ordutik transkripzioa erabat murriztua egongo da) eta mitokondrien lerrokatzea. Eraitza, espermatozoidearen morfologia duen zelula luzanga da, alegia.

Gertaera hauetako aldaketa estrukturalak (akrosomaren eraketa, nukleoaren kondentsazioa, flageloaren antolaketa eta zitoplasmaren berrantolaketa) ondo deskribatuak egon arren, asko falta da zehaztasunez azaltzeko gameto maskulinoaren garapenaren azkeneko urrats honetan gertatzen diren prozesu molekularrak (22).

3. Zitoeskeletoaren garrantzia espermiogenesisian: leka perinuklearra, akroplaxoma, *manchette-a*

Espermatida biribilek aldaketa estrukturalak pairatzen dituzte espermatozoidearen forma luzeko zelula bilakatzeko. Aldaketa horietan zitoeskeletozko egitura eskusiboek hartzen dute parte, espermatidarenak eskusiboak.

3.1. Leka perinuklearra

Leka perinuklearra (LP) nukleoaren gaineztaduraren gehiengoa (isatsaren inplantazio-unea salbu) estaltzen duen leka fibroso elektrodentsua da (23). Espermatidaren buruaren zitoeskeletozko egitura printzipala da eta proteina zitosolikoz eta nuklearrez osatuta dago. Eremu apikalean, leka azpiakrosomikoa (*SubAcrosomic Layer*, edo SAL) osatuz, akrosomaren barru aldeko mintzaren eta mintz nuklearraren artean dago. Eremu kaudalean, akrosomaren bukaeratik eta lotura piezaren arteko kokapenarekin, mintz plasmaticoaren eta mintz nuklearraren artean aurkitzen da, leka postakrosomikoa deritzolarik (*PostAcrosomal Sheath*, ó PAS) (10,24).

Zelularen mintz guztiak Triton detergentearekin degradatzen dira, LPa izan ezik. Tripsinak edo SDSak erabili behar dira gaineztadura hau desantolatzeko (25,26). Detergente ez-ionikoen bidez LPa isolatu daiteke, haren osaketa proteikoa ateratzeko (27,28). LParen proteinak erauzteko, 1 M NaCl eta 100 mM NaOH-ko urrats sekuentzialek osagaien banaketa baimentzen dute SDS-page batean.

LParen atzeko eremuan edo PASen PAWP proteina aurkitu da. Proteina hori SOAF (*Sperm Oocyte Activating Factor*) proposatua izan da (29, 30). SOAF definizioz proteina bat da, zeinek gametoen fusio-unean oozitoan Ca^{2+} -aren gorakada indutitzen duen. Ca^{2+} -aren oszilazioa beharrezkoa da enbriogenesiari hasiera emateko. Proteina horrek bi baldintza bete behar ditu: zitoeskeletoan ainguratuta egotea eta espezifikoki LPan (Amdani *et al.*, 2015-en berrikusita) (32). Gaur arte espermatidaren proteina batzuk SOAF izan litezkeela esan da: C ζ fosfolipasa (PLC ζ) (31), WBP2 *N-terminal like* (WBP2NL edo PAWP) (32). PLC ζ a LParen eremu akrosomikoan, ekuatorialean eta PASen detektatu da (31,67,68,69,70,71). PAWP, berriz, soilik PASen aurkitu da (29,30). Proteina biek SOAF izateko ezaugarriak dituzte. Lagin oligoastenoteratozoospermikoetan (espermatozoide gutxiko lagina, morfologikoki akastuna eta mugimenduan murriztua) PLC ζ eta PAWP adierazten zituten espermatiden portzentajea txikiagoa zela ikusi zen, baita ere PLC ζ aren kokapen-patroietan aldaketak. Eraitza hauekin ondorioztatzen da PLC ζ eta PAWP eskasiak ernalezintasun maskulinoarekin zerikusia izan dezakeela (33).

LParen aurreko eremua edo SALa egitura jarraitua da, bai estrukturalki, bai osaketari dagokionez. Kierszenbaum doktorearen taldeak akroplaxoma deritzo SALari (8). F-aktinazko leka zitoeskeletikoa da eta desmosomen antzeko (Sak57/K5) keratina duen eraztun marjinal bat. Akrosomaren garapena egonkortzen du, espermatidaren nukleoaren mintzean ainguratzen baitu haren elongazioa sustatuz. Hemendik aurrera SAL egiturari akroplaxoma deituko zaio, egitura bera baita.

3.2. Akroplaxoma

Akroplaxoma zitoeskeletozko egitura bik osatzen dute: akroplaxomaren xafla eta eraztun marjinala. Akroplaxomaren xafla nukleoaren aurreko eremuan dago kokaturik nukleoaren mintzaren eta akrosomaren barru aldeko mintzaren artean. *Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton Complex* (LINC) egitura proteikoak akrosoma nukleoan ainguratu eta lotzeko funtzioa dauka espermatidaren luzatze-prozesuan zehar (13,15). Eraztun marjinalak eremu ekuatorialeko ingurunean barruko mintz akrosomikoa eta nukleoaren mintza lotzen ditu, akrosomaren garapen-prozesuan zehar betiere nukleoaren mintzari lotuta mantentzeko (8,11,13). Orduan, akroplaxomari funtzio bi dagozkio. Alde batetik, besikulen garraio eta fusioarekin erlazionatuta dagoena, besikula akrosomikoaren eraketan akroplaxomaren xafla hasiberriarekin ainguratzeko. Eta bestetik, Sertoli zelulen aktinazko plaken presioa modulaturaz, espermatidaren nukleoa besarkatzen du haren elongazioa eraginez (8,34, 35).

Aurretik aipatutako funtzio estrukturalaz gain, akroplaxomak ere nukleoaren mintza egonkortu eta babesten du akrosomaren hazkuntza-prozesuan zehar (36,37): akroplaxomaren eremuko xafla dentsoak eta asoziatutako zitoeskeletoak nukleoaren mintza eta akrosomaren lotura hertsia egonkortu egiten baitute (11). Beste ikerketa batzuen arabera, espermatozoidearen mugimenduari direkzioa ere ematen dio, obozitoarekiko fusio-prozesuetan inplikaturik dago bai eta ernalketa osteko espermatidaren deskondentsazioan ere (38).

Egitura honen osaketa proteikoa anizkoitza da. Akroplaxomaren xaflak zitoeskeletozko proteinak ditu, espermatozoidearen buruaren zein nukleoaren gaineztaduraren arkitektura mantentzeko; hau da egonkortasunerako beharrezkoak. PERF 15 akrosomaren mintzari egonkortasuna ematen dio (39,40) eta RAB2A proteinak akrosoma-nukleoaren arteko lotura egonkortzen du (28). Baina proteina zitostolikoz ere dago osatuta. Ernalketarekin zerikusia duten proteinak (32,37) eta histona somatikoak: H2A, H2B, H3 eta H4 (41, 42).

3.3. *Manchette*-a

Manchette-a mikrotubuluzko eta aktina-piruzko egitura iragankorra da. Espermatidaren nukleoa besarkatzen du bere luzatze-prozesuan zehar. Mikrotubulu batzuek nukleoa inguratzen duen eraztun perinuklearra eratzen dute eta beste batzuk eraztun horri ainguraturik, zentrosomara bideratuta daude (8,11). *Manchette*-aren eraketa eta lokalizazio zuzenak ezinbestekoak dira nukleoa luzatzeko, egitura hauek barik ezin baita espermatidaren burua luzatu (43). Antolatuta eta desantolatzen da modu oso zehatz batean: elongazio-prozesua hasten denean espermatidan agertzen da eta espermatidaren nukleoa kondentsatua eta luzatuta dagoenean desmontatu egiten da (14,16,44).

Ez dago deskribatuta nola eratzen den *manchette*-a. Soilik proposatu da bere eraketarako mikrotubulu-zentro antolatzailea (*MicroTubule-Organizing Center*; MTOC) behar izatea. γ -tubulinaz eratutako zentrosoma izango litzateke, edo eraztun perinuklearra (45), nahiz eta γ -tubulinazko unitaterik ez eduki (46). Petry-ren taldeak (2013) (47) nukleazioa mikrotubuluak dauden guneeetatik hasia proposatu zuen baita ere. Zentrobina mikrotubuluaren nukleazio eta estabilizatorako ezinbestekoa den proteina, zentrosoman egoteaz gain, espermatidaren beste gune batzuetan ere lokalizatu egin da: akroplaxoman, eraztun perinuklearrean eta *manchette*-an (48,49). Gaur arte, *manchette*-aren eraketa nondik eta nola hasten den ez dago argi. Eraztun perinuklearrak, zentrosomak edo zitoplasmako mikrotubuluek hasiko zuten eraikuntza hori. Lethi eta Sironen-ek (2016) (16), aurretiko emaitzetan oinarriturik (35,50), non mikrotubuluaren – muturra zentrosoman dagoen eta + muturra eraztun perinuklearrean, nukleazioa zentrosomatik eraztun perinuklearrera arte osatzen dela proposatzen dute. Modu horretan, eraztun perinuklearra ez da nukleaziorako ezinbestekoa, baina egitura egonkortzen du eta horrela *manchette*-a berari ainguratuta mantentzen da. Horrek azaltzen du egituraren garrantzia *manchette*-aren eraketa egokirako.

3.4. Garraio intrazitoplasmatikoa espermatidaren berrantolakuntzan

Mikrotubuluak espermatidaren osagai zitoesketikoetatik garrantzitsuenetarikoak dira eta ezinbestekoak zelula mota horrek pairatzen dituen aldaketa morfologikoetarako. Akrosoma, *manchette*-a eta flageloaren oinarri estrukturala eta funtzionala mikrotubuluzko zitoeskeletoa da eta egitura horietako mikrotubuluak garraibideak dira, funtzio dinamikoak, mekanikoak zein seinaleztapenarekin erlazionaturikoak bete daitezten. Horrela, espermiogenezian zehar garraio mota desberdinak bereizten dira: garraio pre-akrosomikoa trans-Golgi saretik akrosomara, *manchette*-an zeharreko garraioa (IMT; *IntraManchette Transport*) eta flageloaren barneko garraioa (IFT; *IntraFlagellar Transport*). Mikrotubuluzko eraikuntza honen ezartze eta mantenimenduak kontrol oso hertsia behar du, gaur arte ezezaguna dena, alegia.

MAPak (*Microtubule Associated Proteins*) tubulinekin parte hartzen duten proteinak dira. Haien funtzioa erregulatu eta garraioa modulatzeko. Proteina motorrak, dineinak eta kinesinak ere MAP kontsideratu daitezke, baina orokorrean haien izen propioa erabiltzen da izendatzeko. Barrabilean MAP batzuk aurkitu dira, printzipioz *manchette*-a eratzen duen mikrotubuluzko sarearekin erlazionaturik. Gehienek isatserako garraioarekin eta garraio nukleo-zitoplasmatikorekin zerikusia dute. Aurkitutakoen artean, TAU (51, 52), MAP4 (53), GMAP210 (35), EMAP115 (54), MAST205 (55), HOOK 1 eta HOOK 2 (56), NUDEL (57), ODF1 (58), SPEM1 (59) eta lehen aipatutako dineina eta kinesina (16,60,64) daude. Asko konplexuetan batuta daude. Konplexu oso garrantzitsuak espermatidaren elongaziorako, RIM-BP3/HOOK1/KIF3B, SPEM1/UBQLN1/RANBP17 (64,65), esaterako.

3.5. Akrosoma-akroplaxoma-*manchette* konplexua

“Buru-itsatsa akoplatzen duen aparatua” edo HTCA (*sperm Head-Tail Coupling Apparatus*) beharrezkoa da elongatzen ari den espermatidaren burua eta axonema egokitzeko eta IMTa eta IFTa bateratzeko (35,66). Aipatutako egitura hori mikrotubulu eta beste osagai batzuek osaturik dago eta haren garapenerako ezinbestekoa dirudi akrosoma-akroplaxoma-*manchette* aparatua. Espermatiden polaritatea HTCA eta akrosoma-akroplaxomaren nukleoarekiko aurrez aurreko posizioak determinatzen du. Espermatidaren buruaren elongazioan, egitura biak (akroplaxoma eta *manchette*-a) hertsatzaile endogeno moduan aritzen dira, ondorioz eratzun bik (akroplaxomaren eratzun marjinalak eta eratzun perinuklearrak) espermatidaren elongazioa bera zuzentzen dute. Hau guztia kinesina 2 proteinen ardurapean dagoela proposatu da (16).

Modu horretan, akrosoma, akroplaxoma eta *manchette*-a konplexu bateratu baten moduan aritzen dira espermatidaren luzatze-prozesuan zehar. Akroplaxomaren eratzun marjinala axonema aldera jaisten da eta horrek nukleoaren eta akrosomaren elongazioa eragiten du, bietara lotuta baitago. *Manchette*-aren eratzun perinuklearraren diametroa murriztuz doa beste eratzunarekin batera axonema aldera ere jaisten den bitartean. Bestalde, HTCAren aurrez aurreko posizioak espermatidaren buruaren antolakuntza determinatzen du.

Garraioari dagokionez, hiru garraibide deskribatu dira espermiogenezian prozesuan: trans-Golgitik akrosomarako garraibidea, IMTa eta IFTa. Osagaiak eta ezaugarriak konpartitzen dituzte (mikrotubuluzko eta aktinazko zitoeskeletozko eraikuntzak) eta hiruren artean espermatidaren burua berrantolatzen dute. Ezinbestekoak dira espermatozoidea den zelula oso espezializatu honen morfogenesi eta funtzio egokirako. *Manchette*-an zehar besikula ez-akrosomikoen eta nukleoaren elongaziorako eta flageloaren eraketarako beharrezkoak diren proteinen IMTa egiten da (11,12,14). Nukleoaren eta zitoplasmaren arteko garraioak noranzko apikal-basal bikoitza azaltzen du. Proteinak garraio eta besikula ez-akrosomikoen garraiorako honako egiturak azaldu dira: aktinazko piruak, miosina-Va eta miosina-VIIIa proteina motorrei asoziatuta, eta mikrotubuluzko sarea, kinesinari asoziatuta (+ muturrerako garraioan) eta dineinari asoziatuta (– muturrerako garraioan) (8,61).

Garraioan zein antolaketan, hainbat molekula identifikatu dira. GMAP210 eta IFT88 proteinak akrosomaren biogenesi egokiarekin inplikaturik daudela dirudi (35). *Manchette*-an ere Ran-GTPasa

makineria aurkitu da (12,14,35), poroaren konplexuetan zeharreko nukleo-zitoplasmaren arteko garraioan dihardu. KIFC1 kinesina, Ran-GTPasaren kontrolpean, akroplaxomaren xaflako mikrotubulueta zein *manchette*-arenean lokalizatu egin da (60), baita NUP62 nukleoporinari asoziatua ere (16,62).

Besikulen eta proteinen garraioa *manchette*-aren mikrotubuluetatik hasi (IMT) eta flageloaren mikrotubuluetatik (IFT) jarraitzen du. Proteina horien artean ODFak daude, flageloaren eraketarako beharrezkoak (61). Garraio horiek biek antzerakoak dirudite eta kinesina eta dineina proteina motorrei esker gertatzen dira (14,16,35,61,63). Beste ezaugarri interesgarri bat ere partekatzen dute: axonema eta *manchette*-a mikrotubuluek itzulpenaren ostean eraldatuak izan diren tubulina azpiunitate ugariko egiturak dira (35).

4. Ondorioak

Espermatidaren zitoeskeletozko sarea ikertzeari lehentasuna eman beharko litzaioke. Ezjakintasun handia dago gameto maskulinoaren garapenerako ezinbestekoak diren mikrotubuluzko eta aktinazko zitoeskeletozko egiturei buruz; garraio, polarizazio eta orokorrean haren antolakuntzari buruz gutxi dakigu eta espermatidaren eraldaketa morfofuntzionalaren oinarria dira, alegia. Nahiz eta MOEren aburuz epididimora heltzen diren espermatozoideen % 85 akastunak izatea normala izan, gaur egungo ernalezintasun-tasa handiak direla-eta, ezinbestekoa bihurtu da morfogenesi konplikatu horren mekanismo molekularrak ulertzea. Espermatozoidearen garapen-prozesuan egitura horien arteko koordinazioa zein den eta nola egiten den ulertzeko beharra dago. Izatez, ernalezintasun maskulino asko garraio intrazelular akastun batekin erlazonaturik daude, beraz, egitura horiek ondo deskribatzeak ernalezintasuna tratatzeko bideak ireki ditzake edota LBUTetarako gameto maskulinoen aukeraketarako abantaila.

5. Erreferentzia bibliografikoak

1. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urology*. 2011;37(5):570-83.
2. Van der Poel, SZ. Historical Walk: The HRP Special Programme and Infertility. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74:218-227.
3. Massart A, Lissens W, Tournaye H, Stouffs K. Genetics causes of spermatogenic failure. *Asian J Androl*. 2012;14:40-48.
4. Zhang Y, Zhong L, Xu B, Yang Y, Ban R, Zhu J, Cooke HJ, Hao QM, Shi Q. SpermatogenesisOnline 1.0: a resource for spermatogenesis based on manual literature curation and genome-wide data mining. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:1055-1062.
5. Oakberg EF. A description of spermiogenesis in the mouse and its use in analysis of the cycle of the seminiferous epithelium and germ cell renewal. *Am J Anat*. 1956; 99(3):391-413.
6. Fawcett DW. The mammalian spermatozoon. *Dev Biol*. 1975;44:394-436.
7. Berruti G, Paiardi C. Acrosome biogenesis: Revisiting old questions to yield new insights. *Spermatogenesis*. 2011 *Api*;1(2):95-98.
8. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. Acroplaxome, an F-actin-keratin-containing plate, anchors the acrosome to the nucleus during shaping of the spermatid head. *Mol Biol Cell*. 2003 *Aza*;14(11):4628-4640.
9. Moreno RD, Palomino J, Schatten G. Assembly of spermatid acrosome depends on microtubule organization during mammalian spermiogenesis. *Dev Biol*. 2006 *Mai* 1;293(1):218-227.
10. Oko RJ. Developmental expression and possible role of perinuclear theca proteins in mammalian spermatozoa. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(4):777-797.
11. Kierszenbaum AL, Tres LL. The acrosome-acroplaxome-manchette complex and the shaping of the spermatid head. *Arch Histol Cytol*. 2004 *Aza*;67(4):271-284.

12. Kierszenbaum AL, Gil M, Rivkin E, Tres LL. Ran, a GTP-binding protein involved in nucleocytoplasmic transport and microtubule nucleation, relocates from the manchette to the centrosome region during rat spermiogenesis. *Mol Reprod Dev.* 2002 Ira;63(1):131-140.
13. Göb E, Schmitt J, Benavente R, Alsheimer M. Mammalian sperm head formation involves different polarization of two novel LINC complexes. *PLoS One*, 2010 Abu 10;5(8):e12072.
14. Kierszenbaum AL. Intramanchette transport (IMT): managing the making of the spermatid head, centrosome, and tail. *Mol Reprod Dev.* 2002 Ira;63(1):1-4.
15. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres L. Cytoskeletal track selection during cargo transport in spermatids is relevant to male fertility. *Spermatogenesis.* 2011 Uzt;1(3):221-230.
16. Lehti MS, Sironen A. Formation and function of the manchette and flagellum during spermatogenesis. *Reproduction.* 2016 Api;151(4):R43-54.
17. Matsuoka Y, Miyagawa Y, Tokuhiko K, Kitamura K, Iguchi N, Maekawa M, Takahashi T, Tsujimura A, Matsumiya K, Okuyama A, Isolation and characterization of the spermatid-specific *Smp1* gene encoding a novel manchette protein. *Mol Reprod Dev.* 2008 Eka;75(6):967-975.
18. Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*, 4th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 752 or.
19. Braun RE. Packaging paternal chromosomes with protamine. *Nat Genet.* 2001 Mai;28(1):10-12.
20. Allen MJ, Lee C, Lee IV JD, Pogany GC, Balooch M, Siekhaus WJ. Atomic force microscopy of mammalian sperm chromatin. *Chromosoma.* 1993 Aza;102:623-630.
21. Toshimori K, Eddy EM. The spermatozoon. Hemen: Knobil and Neill's *Physiology of Reproduction*. Plant T, Zeleznik A, editors. Cambridge: Academic Press, Elsevier; 2015. pp. 99-148.
22. Borg CL, Wolski KM, Gibbs GM, O'Bryan MK. Phenotyping male infertility in the mouse: how to get the most out of a 'non-performer'. *Hum Reprod Update.* 2010 Mar-Api; 16(2): 205-224.
23. Courtens JL, Courot M, Flechon JE. The perinuclear substance of boar, bull, ram and rabbit spermatozoa. *J Ultrastruct Res.* 1976 Urr;57(1):54-64.
24. Oko RJ, Sutovsky P. Biogenesis of sperm perinuclear theca and its role in sperm functional competence and fertilization. *J Reprod Immunol.* 2009 Abe;83(1-2):2-7.
25. Perry AC, Wakayama T, Yanagimachi R. A novel trans-complementation assay suggests full mammalian oocyte activation is coordinately initiated by multiple, submembrane sperm components. *Biol Reprod.* 1999 Mar;60(3):747-755.
26. Perry AC, Wakayama T, Cooke IM, Yanagimachi R. Mammalian oocyte activation by the synergistic action of discrete sperm head components: induction of calcium transients and involvement of proteolysis. *Dev Biol.* 2000 Urt 15;217(2):386-393.
27. Oko R, Maravei D. Protein composition of the perinuclear theca of bull spermatozoa. *Biol Reprod.* 1994 Mai;50(5):1000-1014.
28. Mountjoy JR, Xu W, McLeod D, Hyndman D, Oko R. RAB2A: a major subacrosomal protein of bovine spermatozoa implicated in acrosomal biogenesis. *Biol Reprod.* 2008 Abu;79(2):223-232.
29. Wu AT, Sutovsky P, Manandhar G, Xu W, Katayama M, Day BN, Park KW, Yi YJ, Xi YW, Prather RS, Oko R. PAWP, a sperm-specific WW domain-binding protein, promotes meiotic resumption and pronuclear development during fertilization. *J Biol Chem.* 2007 Api 20;282(16):12164-12175.
30. Aarabi M, Balakier H, Bashar S, Moskovtsev SI, Sutovsky P, Librach CL, Oko R. Sperm content of postacrosomal WW binding protein is related to fertilization outcomes in patients undergoing assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2014 Abu;102(2):440-447.
31. Aarabi M, Yu Y, Xu W, Tse MY, Pang SC, Yi YJ, Sutovsky P, Oko R. The testicular and epididymal expression profile of PLC ζ in mouse and human does not support its role as a sperm-borne oocyte activating factor. *PLoS One.* 2012;7(3):e33496.
32. Amdani SN, Yeste M, Jones C, Coward K. Sperm Factors and Oocyte Activation: Current Controversies and Considerations. *Biol Reprod.* 2015 Abu;93(2):50.
33. Azad N, Nazarian H, Ghaffari-Novin M, Masteri-Farahani R, Piryaeei A, Heidari MH, Abdollahpour-Alitappeh M. Oligoasthenozoospermic (OAT) men display altered phospholipase C ζ (PLC ζ) localization and a lower percentage of sperm cells expressing PLC ζ and post-acrosomal sheath WW domain-binding protein (PAWP). *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Mai 20;18(2):178-184.

34. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL. Molecular biology of sperm head shaping. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2007;65:33-43.
35. Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL, Yoder BK, Haycraft CJ, Bornens M, Rios RM. GMAP210 and IFT88 are present in the spermatid golgi apparatus and participate in the development of the acrosome-acroplaxome complex, head-tail coupling apparatus and tail. *Dev Dyn.* 2011 Mar;240(3):723-736.
36. Sutovsky P, Oko R, Hewitson L, Schatten G. The removal of the sperm perinuclear theca and its association with the bovine oocyte surface during fertilization. *Dev Biol.* 1997 Abu 1;188(1):75-84.
37. Sutovsky P, Manandhar G, Wu A, Oko R. Interactions of sperm perinuclear theca with the oocyte: implications for oocyte activation, anti-polyspermy defense, and assisted reproduction. *Microsc Res Tech.* 2003 Uzt 1;61(4):362-378.
38. Mújica A, Navarro FG, Hernández G, Juárez M ML. Perinuclear theca during spermatozoa maturation leading to fertilization. *Microsc Res Tech.* 2003 Mai 1;61(1):76-87.
39. Oko R, Morales CR. A novel testicular protein, with sequence similarities to a family of lipid binding proteins, is a major component of the rat sperm perinuclear theca. *Dev Biol.* 1994 Aza;166(1):235-245.
40. Korley R, Pouresmaeili F, Oko R. Analysis of the protein composition of the mouse sperm perinuclear theca and characterization of its major protein constituent. *Biol Reprod.* 1997 Abe;57(6):1426-1432.
41. Aul RB, Oko RJ. The major subacrosómic occupant of bull spermatozoa is a novel histone H2B variant associated with the forming acrosome during spermiogenesis. *Dev Biol.* 2002 Ots 15;242(2):376-387.
42. Tovich PR, Oko RJ. Somatic Histones Are Components of the Perinuclear Theca in Bovine Spermatozoa. *J Biol Chem.* 2003 Abu 22;278(34):32431-32438.
43. Russell LD, Russell JA, MacGregor GR, Meistrich ML. Linkage of manchette microtubules to the nuclear envelope and observations of the role of the manchette in nuclear shaping during spermiogenesis in rodents. *Am J Anat.* 1991 Urr;192(2):97-120.
44. Toshimori K, Ito C. Formation and organization of the mammalian sperm head. *Arch Histol Cytol.* 2003 Abe;66(5):383-396.
45. Wolosewick JJ, Bryan JH. Ultrastructural characterization of the manchette microtubules in the seminiferous epithelium of the mouse. *Am J Anat.* 1977 Urr;150(2):301-331.
46. Moreno RD, Schatten G. Microtubule configurations and post-translational α -tubulin modifications during mammalian spermatogenesis. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2000 Abu;46(4):235-246.
47. Petry S, Groen AC, Ishihara K, Mitchison TJ, Vale RD. Branching microtubule nucleation in *Xenopus* egg extracts mediated by augmin and TPX2. *Cell.* 2013 Ots 14;152(4):768-777.
48. Liska F, Gosele C, Rivkin E, Tres L, Cardoso MC, Domaing P, Krejci E, Snajdr P, Lee-irsch MA, de Rooij DG, Kren V, Krenova D, Kierszenbaum AL, Hubner N. Rat hd mutation reveals an essential role of centrobin in spermatid head shaping and assembly of the head-tail coupling apparatus. *Biol Reprod.* 2009 Abe;81(6):1196-11205.
49. Shin W, Yu NK, Kaang BK, Rhee K. The microtubule nucleation activity of centrobin in both the centrosome and cytoplasm. *Cell Cycle.* 2015;14(12):1925-1931.
50. Akhmanova A, Mausset-Bonnefont A-L, Cappellen W, Keijzer N, Hoogenraad CC, Stepanova T, Drabek K, Wees J, Mommaas M, Onderwater J. The microtubule plus-end-tracking protein CLIP-170 associates with the spermatid manchette and is essential for spermatogenesis. *Genes Dev.* 2005 Urr 15;19(20):2501-2515.
51. Ashman JB, Hall ES, Eveleth J, Boekelheide K. Tau, the neuronal heat-stable microtubule-associated protein, is also present in the cross-linked microtubule network of the testicular spermatid manchette. *Biol Reprod.* 1992 Urt;46(1):120-129.
52. Inoue H, Hiradate Y, Shirakata Y, Kanai K, Kosaka K, Gotoh A, Fukuda Y, Nakai Y, Uchida T, Sato E, Tanemura K. Site-specific phosphorylation of Tau protein is associated with deacetylation of microtubules in mouse spermatogenic cells during meiosis. *FEBS Lett.* 2014 Mai 29;588(11):2003-2008.

53. Parysek LM., Wolosewick JJ, Olmsted JB. MAP 4: a microtubule-associated protein specific for a subset of tissue microtubules. *J Cell Biol.* 1984 Abe;99(6):2287-2296.
54. Penttila TL, Parvinen M. y Paranko J. Microtubule-associated epithelial protein E-MAP-115 is localized in the spermatid manchette. *Int J Androl.* 2003 Eka;26(3):166-174.
55. Walden PD, Cowan NJ. A novel 205-kilodalton testis-specific serine/threonine protein kinase associated with microtubules of the spermatid manchette. *Mol Cell Biol.* 1993 Abe;13(12):7625-7635.
56. Mendoza-Lujambio I, Burfeind P, Dixkens C, Meinhardt A, Hoyer-Fender S, Engel W, Neesen J. The Hook1 gene is non-functional in the abnormal spermatozoon head shape (azh) mutant mouse. *Hum Mol Genet.* 2002 Uzt 1;11(14):1647-1658.
57. Yamaguchi N, Takanezawa Y, Koizumi H, Umezu-Goto M, Aoki J, Arai H. Expression of NUDEL in manchette and its implication in spermatogenesis. *FEBS Lett.* 2004 Mai;566:71-76.
58. Nozawa YI, Yao E, Gacayan R, Xu SM, Chuang PT. Mammalian Fused is essential for sperm head shaping and periaxonemal structure formation during spermatogenesis. *Dev Biol.* 2014 Api 15;388(2):170-180.
59. Zheng H, Stratton CJ, Morozumi K, Jin J, Yanagimachi R, Yan W. Lack of Spem1 causes aberrant cytoplasm removal, sperm deformation, and male infertility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Api 17;104(16):6852-6857.
60. Yang WX, Sperry AO. C-Terminal Kinesin Motor KIFC1 Participates in Acrosome Biogenesis And Vesicle Transport. *Biol Reprod.* 2003 Aza;69(5):1719-1729.
61. Hayasaka S, Terada Y, Suzuki K, Murakawa H, Tachinaba I, Sankai T, Murakami T, Yaegashi N, Okamura K. Intramanchette transport during primate spermiogenesis: expression of dynein, myosin Va, motor recruiter myosin Va, VII-Rab27a/b interacting protein and Rab27b in the manchette during human and monkey spermiogenesis. *Asian J Androl.* 2008 Uzt;10(4):561-568.
62. Yang WX, Jefferson H, Sperry AO. The molecular motor KIFC1 associates with a complex containing nucleoporin NUP62 that is regulated during development and by the small GTPase Ran. *Biol Reprod.* 2006 Api;74(4):684-690.
63. O'Donnell L, O'Bryan MK. Microtubules and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Eka;30:45-54.
64. Chen SR, Batool A, Wang YQ, Hao XX, Chang CS, Cheng CY, Liu YX. The control of male fertility by spermatid-specific factors: searching for contraceptive targets from spermatozoon's head to tail. *Cell Death Dis.* 2016 Aza 10;7(11):e2472.
65. Zhou J, Du YR, Qin WH, Hu YG, Huang YN, Bao L, Han D, Mansouri A, Xu GL. RIM-BP3 is a manchette-associated protein essential for spermiogenesis. *Development.* 2009 Ots;136(3):373-82.
66. Pasek RC, Malarkey E, Berbari NF, Sharma N, Kesterson RA, Tres LL, Kierszenbaum AL, Yoder BK. Coiled-coil domain containing 42 (Ccdc42) is necessary for proper sperm development and male fertility in the mouse. *Dev Biol.* 2016 Api 15;412(2):208-218.
67. Fujimoto S, Yoshida N, Fukui T, Amanai M, Isobe T, Itagaki C, Izumi T, Perry AC. Mammalian phospholipase C zeta induces oocyte activation from the sperm perinuclear matrix. *Dev Biol.* 2004 Urr 15;274(2):370-383.
68. Swann K, Saunders CM, Rogers NT, Lai FA. PLC Zeta (zeta): a sperm protein that triggers Ca²⁺ oscillations and egg activation in mammals. *Semin Cell Dev Biol.* 2006 Api;17(2):264-273.
69. Yoon SY, Fissore RA. Release of phospholipase C zeta and [Ca²⁺]_i oscillation-inducing activity during mammalian fertilization. *Reproduction.* 2007 Aza;134:695-704.
70. Grasa P, Coward K, Young C, Parrington J. The pattern of localization of the putative oocyte activation factor, phospholipase C zeta, in uncapacitated, capacitated, and ionophore-treated human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2008 Aza;23(11):2513-2522.
71. Escoffier J, Yassine S, Lee HC, Martinez G, Delaroch J, Coutton C, Karaouzene T, Zouari R, Metzler-Guillemain C, Pernet-Gallay K, Hennebicq S, Ray PF, Fissore R, Arnoult C. Subcellular localization of phospholipase C zeta in human sperm and its absence in DPY19L2-deficient sperm are consistent with its role in oocyte activation. *Mol Hum Reprod.* 2015 Ots;21(2):157-168.
72. Sharma R, Agarwal A. *Sperm Chromatin: Biological and Clinical Applications in Male Infertility and Assisted Reproduction.* Springer Science; 2011.
73. Upadhyay Sushil K. *Developmental biology and evolution.* Vikas Publ House Pvt Ltd; 2019.

Immunoterapian aurrerapenak melanoma metastasikoaren aurka

Advances in Immunotherapy Against Metastatic Melanoma

Olatz Crende Arruabarrena¹ eta Patricia García-Gallastegi²

¹UPV/EHU. Farmazia Fakultatea. Zelulen Biologia eta Histologia Saila.

²UPV/EHU. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Zelulen Biologia eta Histologia Saila.

olatz.crende@ehu.eus

Laburpena

Melanoma melanozitoak gaiztotzearen ondorioz sorturiko larruazaleko minbizi mota bat da. Azken hamarkadan gaixotasun horrek izandako intzidentziaren igoera dela-eta, garrantzi kliniko, sozial eta ekonomiko handia sortu du. Melanomaren tratamendua desberdina da tumore motaren eta haren estadioaren arabera, bai eta gaixoaren osasun-egoeraren eta adinaren arabera ere. Melanomaren tratamendu klasikoaren artean, kirurgia, kimioterapia eta erradioterapia nagusitzen dira, baita zuzendutako terapia molekularra ere. Horiek, albo-ondorio larriak ekartzeaz gain, hainbat gaixorengan ez dute eraginik. Azken urteotan, immunoterapian oinarritutako medikamentuak indar handia hartzen ari dira. Terapia biologikoa izenez ezagutzen dena ere, gorputzaren defentsa naturalak minbiziari aurre egiteko estimulatzeko dituen minbiziaren tratamendu mota bat da. Gorputzak berak ekoiztutako edo laborategi batean egindako substantziak erabiltzean datza sistema immunitarioaren funtzioa hobetzeko edo zaharberritzeko.

Gako-hitzak: melanoma, immunologia, immunoterapia

Abstract

Melanoma is a type of skin cancer caused by the malignancy of melanocytes. Due to the increase in the incidence of this disease in the last decade, an important clinical, social and economic importance has emerged. The treatment of melanoma varies according to the type of tumor and its stage, as well as the state of health and the age of the patient. Classic treatments for melanoma include surgery, chemotherapy and radiotherapy, as well as targeted molecular therapy. The latter, in addition to bringing serious side effects, presents inefficiencies in some patients. In recent years, immunotherapy-based medications are becoming popular. What is known as biological therapy is a type of cancer treatment that stimulates the body's natural defences. It consists of using substances manufactured by the body itself or made in a laboratory to improve or restore the function of the immune system.

Keywords: Melanoma, Immunology, Immunotherapy.

Bidalia: 2019ko urriaren 21ean

Onartua: 2020ko otsailaren 11n

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020.276>

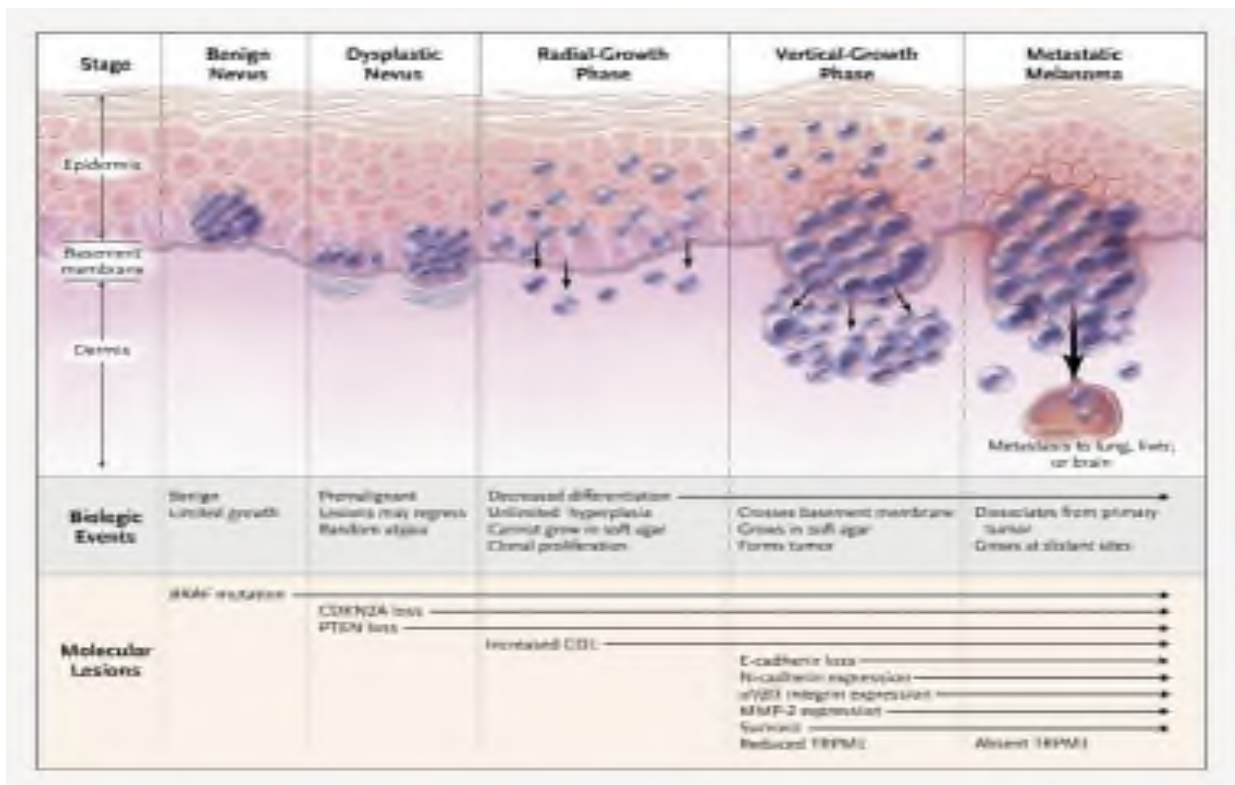
1. Melanoma

Larruazaleko minbizia minbizien artean ohikoa da. Hainbat mota bereizten dira. Ohikoenen artean, zelula eskamoso nahiz basaletan izaten diren larruazaleko minbizi ez-melanomatosoak daude. Kasu horietan, orokorrean, ezarritako tratamenduari ondo erantzuten zaio, eta metastasia ez da ohiz gertatzen (1).

Bestetik, melanozitoetan sortzen den larruazaleko melanomatosi motako minbizia dago, melanoma izenarekin ezagutzen dena. Nahiz eta larruazaleko minbizien % 2 baino ez izan, arriskutsuena da. Izan ere, ehun, odol nahiz linfa bidez erraztasun handiz sakabanatu daiteke metastasia eraginez. Organo linfaticoak, mukosa, betsarea eta meningeak inbaditzeko gaitasun handia du. Larruazaleko minbiziaren ondoriozko heriotzaren kausa nagusia da. Hala ere, diagnostiko eta tratamendu goiztiarra eginez gero, prognosi ona izan dezake (1).

Melanomak hazkuntza bertikala edo horizontala izan dezake. Hazkuntza horizontala denean, epidermisa kaltetzen da soilik (2). Gainazaleko hedapena duen melanomadun pazienteen % 60tan agertzen da. Orban gaiztoetatik eta gorputz-adarretako orbanetatik eratorritako melanomek ere hazkuntza horizontala dute. Hazkuntza bertikala denean, ordea, epidermisaz gain, sakonerago dauden ehunak ere kaltetzen dira (2).

Melanomak fase desberdinak ditu. Melanomaren progresioaren Clark ereduak melanozitoen pixkanakako eraldaketa azpimarratzen du (1. irudia). Modeloak melanozitoen ugaritzea deskribatzen du, eta ondoren, displasia, hiperplasia, inbasioa eta metastasia. Eraldaketa molekularrak ugari dira melanomaren garapenean, horietako asko metodo genomiko eta proteomikoak erabiliz deskribatuak izan direnak (3). Fase aurreratuetan gaixotasunaren larriagotzea dakar. Azken faseari melanoma metastasikoa deritzo. Kasu honetan, gaixotasuna organismoan zehar zabaltzen da, hala nola garuna, birika, gibela, organo linfaticoak, heste mehea eta hezurak kolonizatuz (4).



1. irudia. Melanomaren progresioaren gertaera biologikoak eta aldaketa molekularrak (3).

Melanomaren diagnostiko eta pronostikoaren araberakoa izango da aukeratzen den tratamendua. Tumorearen kirurgia bidezko tumorearen erazketa lehen mailako tratamendua da, melanomaren fasea edozein dela ere. Melanoma lokalizatua denean, orokorrean, kirurgia nahikoa izaten da. Hala ere, kasu batzuetan, kimioterapia lokala erabiltzen da terapia laguntzaile gisa, tumore-zelula guztiak

deuseztatzeko asmoz (5). Melanoma metastasikoaren kasuan, ordea, ohikoenak kimioterapia eta erradioterapia tratamendu sistemiko ez-espezifikoak dira. Gaixo horien pronostikoa eskasa da eta paziente gehienek, bost urte baino gutxiagoko biziraupen-tasa izaten dute. Melanoma metastasikoa, orokorrean, sendaezina da, eta tratamenduaren helburu nagusia gaixoaren bizi-kalitatea hobetzea da (5).

Azken urteotan, tumoreak duen BRAF genearen mutazioa tumorearen portaera erasokorrenarekin eta tratamenduari ez erantzutearekin erlazionatu da. BRAF geneak, MAP kinasa/ERK seinalizazio-bidea aktibatzen duen serina/treonina BRAF proteina kinasa kodetzen du. Zelula osasuntsuetan, orokorrean, seinalizazio-bide hori ez da aktibatzen. BRAF genean mutazio aktibatzailea aurkezten duten tumore-zelulak kontrolik gabe hazten dira. Melanomen % 50ek BRAF genean mutazioa dute (6). Azken bost-sei urteetan melanoman terapia berritzaile eraginkorrak eta arrakasta-tasa handikoak garatu dira. BRAF genearen mutazioa duten pazienteetan, azken urteotan, zuzendutako terapia molekularra da lehen aukerako tratamendu sistemiko nagusia, 'Braftovi' (encorafenib) —BRAF-aren inhibitzailea— eta 'Mektovi' (binimetinib) —MEK-en inhibitzailea— (iBRAF+iMEK) farmakoak erabiltzen dira. BRAF genearen mutaziorik ez duten gaixoei, ordea, ez dute tratamendu zehatzik. Kasu horietan, aurreko tratamenduekin gaixotasunaren progresioa kontrolatzea ezinezkoa denean, kimioterapia administratu daiteke. Azken hori, BRAF genean mutazioa duten pazienteetan ere erabili daiteke, bigarren aukerako tratamendu gisa (6). Gaur-gaurkoz, BRAF genearen mutazioa edozein dela ere, zuzendutako terapia molekularra erabiltzeak segurtasun eta eraginkortasun klinikoaren ikuspuntutik abantailak dituela ikusi da.

Beste tratamendu-aukera bat, pazientearen beraren immunitate-sistemaren hiperestimulazioan oinarritzen da, organismoak tumore-zelulak hauteman eta horiei aurre egiteko gai izan dadin. T linfzitoen aktibitate zitotoxikoa indartzen duten antigorputz monoklonalak administratzen dira, hala nola CTLA-4 eta PD-1 hartzaileen inhibitzaile espezifikoak. Immunitate-sistemaren estimulazioa eraginez, tumore-zelulei eraso dakiekeela proposatu zuten James Allison eta Tasuku Honjo ikerlariak Fisiologiako edo Medikuntzako Nobel saria eman zieten. Minbiziaren kontra egiteko gorputzaren beraren defentsak berpizten dira, gorputzean edo laborategian sortutako substantziak erabiliz. Oso interesgarria da beraz, gorputzaren defentsa naturalak indartzearekin, immunoterapiarekin, minbizia sendatzeko aukera izatea kimioterapiak eraginkortasunik ez duenean, ordezko gisa edota horren lagungarri izateko. Segurtasun eta eraginkortasun klinikoaren ikuspuntutik, immunoterapia erabiltzeak abantailak dituela ikusi da (7,8).

2. Immunitate-sistema tumoreetan

Immunitate-sistema molekula, zelula eta organoz osaturiko sistema dinamikoa eta konplexua da, gorputzaren defentsaz, hau da, infekzio/patogeno, alergenoko eta beste agente arrotzen aurkako babesaz arduratzen dena. Defentsa horretarako bi maila edo defentsa-mekanismo desberdintzen dira: berezkoak eta hartutakoak. Berezko immunitatea ez-espezifikoa gorputzaren oztopo naturalek osatzen dute alde batetik (azala, mukosak...) eta berezko erantzun immuneek bestetik, hanturak eta fagozitosiak. Hartutako immunitate sisteman bi mota bereizten dira: zelularra eta humoralak. Kasu honetan erreakzio-jauzi konplexu eta luzeago bat jartzen da martxan eta agente arrotzarekin kontaktuan egon eta ondorengo egunetan agertzen da, oroimena sortuz. Sistema honi esker immunitate babesgarria lortzen da, baina huts ere egin dezake (9).

Immunoterapia erantzun biologikoa horrengan eragitea da, farmakoak erabiliz immunitate-erantzuna aldatzeko, estimulatzeko edo gutxitzeko, nahi den helburua betetzeko. Minbiziaren kontra egiteko, beraz, oso garrantzitsua da immunitate-sistemaren erantzuna ondo ezagutzea. Izan ere, immunitate-sistemak minbizia ezagutu eta eliminatu behar luke, baina minbiziak ihes egiteko gaitasuna garatzen du. Duela hamarkada batzuetatik hona, immunitate-sistemaren eta zelula neoplasikoen arteko harremana ezagutzen da, eta, horri dagokionez, melanoma tumore immunogenikoenetako bat da. Hala ere, immunitate-sistemaren eta melanomaren arteko elkarreagina dinamikoa da, eta tumore-

Olatz Crende Arruabarrena, Patricia García-Gallastegi

zelulek sistema-immunitateak bitartekotza eta suntsipena saihesteko mekanismoak dituzte, eta horrek gaixotasunaren progresioa errazten du (9).

Hainbat urtetan, estrategia terapeutikoak txertoen eta biokimioterapiaren bidez immunitate-erantzuna gehitzera bideratu ziren, baina emaitzak etsigarriak izan ziren. Azken urteotan, immunoindartzaileak garatu dira sistema horren eraginkortasuna indartzeko asmoz eta melanoma-zelulen ihes egiteko gaitasuna galarazteko (10).

Beste tumore batzuetanez bezala, melanomaren kasuan ageriko aurkikuntza nabarmenak daude, bai klinikoak bai histologikoak, eta immunitate-sistemak tumorearen aurrean duen erantzuna erakusten dute (11). Melanoma gehienetan ohikoa izaten da linfzitoen infiltratua tumorean edota inguruan agertzea, eta tumore-erregresioan lagun dezakete. Erregresio-fenomenoak melanomen kasuen % 35eraino iristen dira, eta melanoman beste tumore batzuetan baino 6 aldiz ohikoagoa da (12). Ikerketa askok frogatu dute immunitate-sistemaren parte-hartzea: tumorean infiltratutako linfzitoak T motakoak dira funtsean, eta horiek dira berezko erantzunaren bitartekariak (13). Era berean, erregresio nabarmena duten melanometan, T linfzitoen anplifikazio oligoklonala egiaztatu da (14).

Hala ere, melanomaren garapenak immunitate-sistemaren defentsan aritzeko gaitasunaren porrota dakar. Porrot horretan tumore-zelulen berezko faktoreek hartzen dute parte, beren eginkizuna betetzeko gaitasuna murrizten duen defentsa-sistemaren alterazioak bezala.

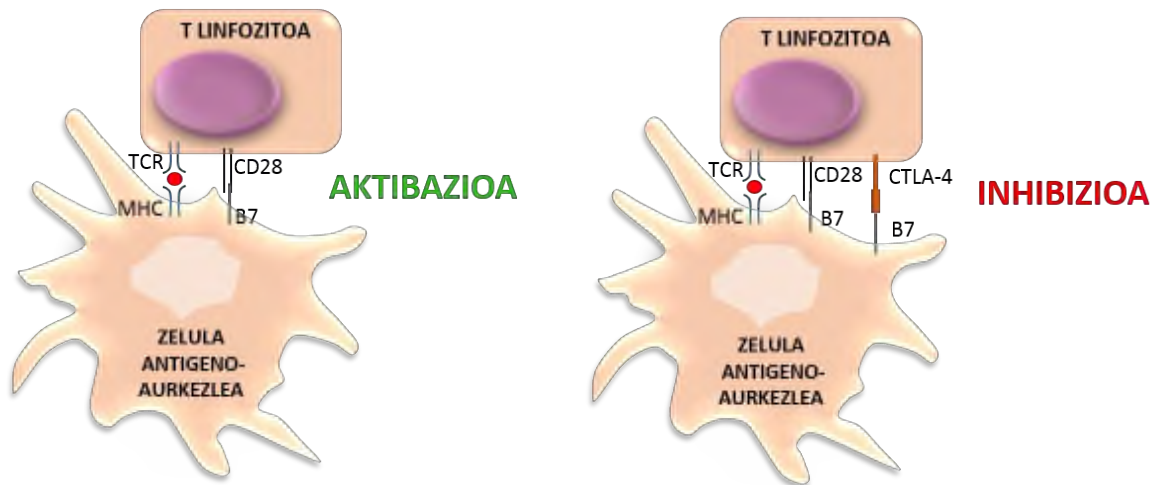
Melanoma-zeluletan antigenoen adierazpen eskasa edo antigenorik ez dela tarteko, linfzitoen aktibazio ezegokia gertaera ezagun bat da, eta sistema immunearen erantzunean porrota eragiten du (15). Tumorean gutxitu ere egiten da endotelioaren atxikimendurako molekulen adierazpena, eta, gainera, tumorean infiltratutako hainbat zelula, hala nola makrofagoak, hazkuntza-faktoreak, zitokinak eta immunitate-erantzunaren supresio-faktoreak ekoizten dituzte (16).

Beraz, tumorearen kontrako erantzuna ez da nahikoa zelula neoplasikoak deuseztatzeko, baina immunoterapia bidezko tratamenduari erantzuna emango zaio.

3. Melanomaren eta immunitate-sistemaren arteko erlazioa

T linfzitoak aktibatzeke, bi seinale behar dira. Zelularen (TCR) hartzaileak zelula dendritikoek histobateragarritasun konplexuaren (MHC) bidez aurkeztutako antigenoa ezagutu behar du. Bestalde, zelularen CD28a ("cluster of differentiation 28") B7-1 edo B7-2 lotugaiei lotuz, koaktibitate-seinalea sortzen du. Bigarren seinale hori ez badago, T linfzitoak estimuluaren aurrean ez du erantzunik sortuko (17).

TCRa aktibatzeak, halaber, bitarteko inhibitzaileen estimulazioa dakar 24-48 orduren buruan. T linfzitoen mintzean aurkitzen diren antigeno zitotoxikoa (cytotoxic T-lymphocyte antigen [CTLA-4]) eta programatutako zelula-heriotzaren mintz-zeharreko molekula (programmed cell death 1 [PD-1]), T linfzito aktibatuen erregulazioan inplikatu daude. B7/CD28 familiakoak dira, eta B7 lotugaira lotzen da CD28ra baino afinitate handiagoz, eta linfzitoen jardura inhibitzen duten seinaleak eragiten dituzte (2. irudia) (18,19).



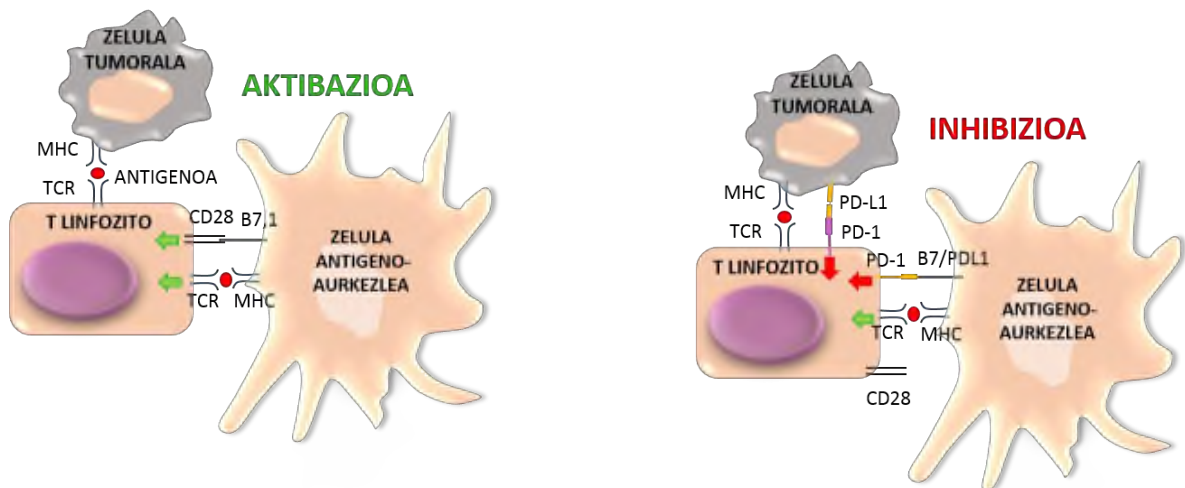
2. irudia. T linfozitoaren aktibazioaren irudi eskematikoa. T linfozitoaren aktibazioa hartzailen eta MHCaren arteko interakzioaren ondoren, eta B7 eta CD28 molekula koestimulatzailen arteko interakzioaren ondoren (ezkerrean). Erantzuna inhibitzea, CTLA-4 eta B7 arteko loturaren ondoren (eskuinean).

Aktibatutako zelula horiek tumorera migratu behar dute suntsipen-prozesu bat martxan jarriz. Hala ere, ohikoa izaten da tumore-barneko linfozito horiek ugaltzeko, zitokinak ekoizteko eta zitolisia eragiteko gaitasuna gutxituta izatea; linfozito horiek tumore-girotik kanpo, berriz, erantzun bat emateko gai dira. Gertaera horiek iradokitzen dute tumore-giroan zenbait seinale daudela linfozitoen funtzioa inhibitzen dutenak (20).

PD-1 hartzaila CD28 familiako hartzaila immunoinhibitzailea da, hau da, T linfozitoen aktibitatearen erregulatuzaile negatiboa. Baldintza normaletan, zelula propioen aurrean gehiegizko immunitate-erantzuna saihesten du. PD-1 adierazpena linfozito aktibatua eragiten du, eta immunitate-erantzunak antigenoa ezabatzen duenean adierazpena desagertzen da. Hala ere, erantzuna eraginkorra ez bada, PD1en adierazpena mantendu egiten da eta T linfozito ez-eraginkorren fenotipo bat sortzen du (21).

Baldintza fisiologiko normaletan, T linfozitoek, tumore-zelulengan apoptosia eragin dezakete bi mekanismoren bidez. Alde batetik, perforina edo CD8 granzima deritzen proteina toxikoak askatu ditzakete. Horrela, molekula horien toxikotasuna dela-eta, tumore-zelulen apoptosia eragiten da. Bestetik, PD-1 hartzaila zelula tumoraletan apoptosira bideratzen duten kaspasen aktibazioa eragin dezake (22).

Hala ere, tumore-zelulek immunitate-erantzunari aurre egiteko mekanismoak garatzen dituzte. PD1ek bi lotugai ditu: PD-L1 (B7-H1 edo CD274) eta PD-L2 (B7-DC edo CD273). PD-L1 tumore-zelulen azaleran adierazten denean eta T linfozitoetako PD-1 sistemarekin bat egiten duenean, TCRaren erantzuna inaktibatzen duen seinalizazio-bide bat martxan jartzen da, eta, ondorioz, hazkuntza-faktoreak eta biziraupen-seinaleak jariatzea eragozten du, immunitate-erantzuna blokeatuz (3. irudia) (23).



3. irudia. PD-1 eta PD-L1 jardueraren irudi eskematikoa. Ezkerrean, T linfzitoaren aktibazioa, molekula aktibatzaileen eta koaktibatzaileen arteko elkarreaginaren ondoren. Eskuinean, zelularen inhibizioa, PD-1 eta PD-L1 arteko loturaren ondoren.

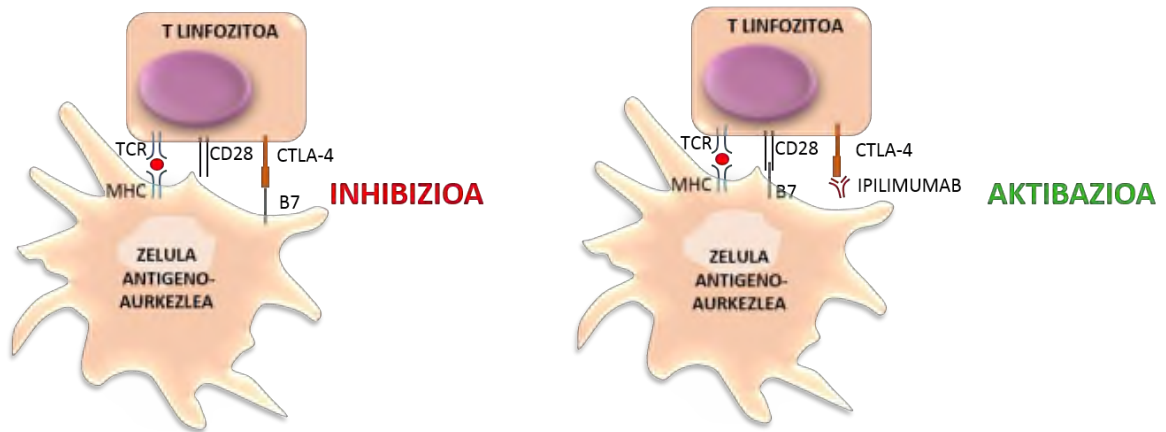
4. Immunomodulatzaileen ekintza-mekanismoa

Immunoterapia immunitate-sistema indartu eta minbizi-zelulei eraso egiten dien farmakoen erabilera da. Azken urteotan, estrategia berria sortu da, immunitate-sistemaren aktibazioan zuzenean oinarritu baino gehiago, tumorearen aurrean immunitate-erantzuna inhibitzen duten hartzaileak indargabetzen zentratzen dena. Tratamendu horietan erabilitako antigorputzak ez dira tumore-zelulekin lotzen, linfzitoekin baizik, erantzuna aktibatzen. Halaber, badaude immunoterapian oinarritzen diren beste estrategia mota ezberdin batzuk melanoma duten pazienteak tratatu ahal izateko.

4.1. Kontrol-puntuen inhibitzaileak

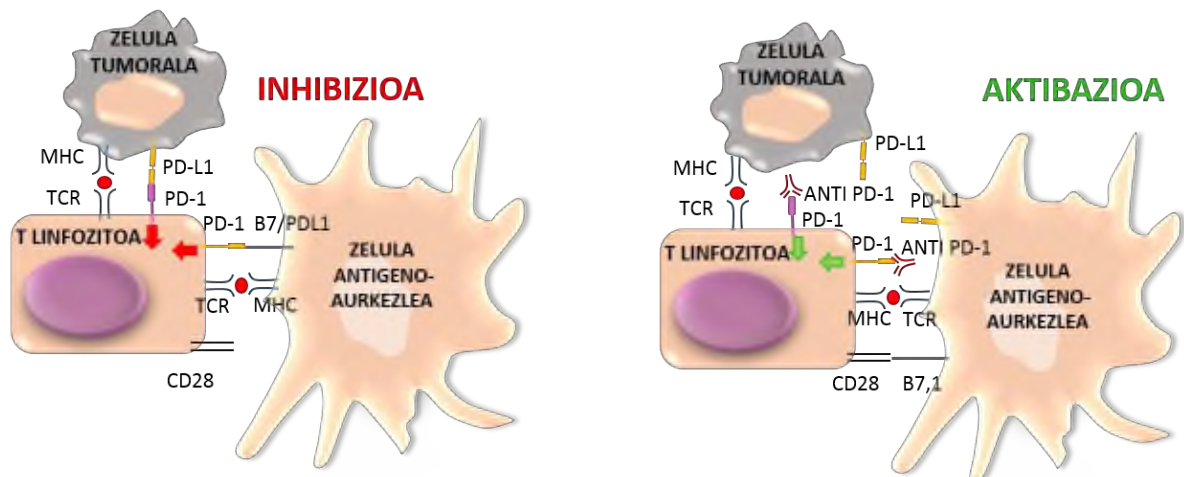
T linfzitoak tumore-ehunean aktibatu eta bizpahiru egunetara, mintzean CTLA-4 adierazten dute, eta jardura linfzitariora gutxitzen da (24). Beraz, hartzaile hori blokeatzeak linfzitoen jarduerari eustea ahalbidetuko luke.

Immunoglobulina G4 (IgG4) kappa motako laborategian sortutako giza antigorputz monoklonala da (ipilimumab) (4. irudia, eskuina). T linfzitoetan aurkeztzen den CTL-4aren dena. CTL-4 eta B7 arteko loturan elkarreagiten duenez, inhibitzeko estimulua desagertzen da eta linfzitoaren jardura mantendu egiten da. Elkarrekintza horrekin, tumore-zelulen aurrean immunitate-jardura mantentzen da. Hala ere, erreakzio autoimmuneak ere gertatzen dira, zelula ez-tumoralen kontra (4. irudia) (25).



4. irudia. Ipilimumabaren jarduerari buruzko irudi eskematikoa. Ezkerrean T linfzittoa inhibitzen da, CTLA-1 eta B7 arteko loturagatik. Eskuinean, T linfzittoa aktibatzen da, CTL-4 antigorputza (ipilimumab) loturari esker.

Inhibizio-efektua gauzatu ahal izateko, PD1ek bere lotugaiekin bat egin behar du. Ehun gehienek, tumore-zelulak barne, PD-L1 adierazten dute. Tumore-zeluletan, PD-L1 espresioa mutazio aktibatzaileen ondoriozko bigarren mailako prozesu onkogenikoen bidez gerta daiteke, edo tumorea infiltratzen duten T linfzitoek askatutako interferoien eraginez (26). Hala ere, argi dago PD-1 adierazten duten T linfzitoen presentziak PD-L1 adierazpenean eragina duela eta aktibatzen duela, eta hori "hartutako immunitate-erresistentzia" izenez ezagutzen da (27). Bide hori PD-1 blokeoaren bidez inhibitu daiteke (pembrolizumab); horrela, ez da PD-L1 edo PD-L2arekiko loturarik emango (5. irudia).



5. irudia. PD-1 eta PD-L1 arteko elkarreagina, zeinak zelularen inhibizioa eragiten duen (ezkerrekoa). PD-1en aurkako farmakoen lotura linfzitoen mintzean dagoen PD-1arekin, horren aktibazioa ekarriko duena (eskuinean).

4.2. Zelula immunitarioen erabilera

Pazientearen beraren immunitate-zelulak erabiltzean datza. Laborategian hazi eta berriro ere pazientera itzultzen dira. Bi metodo bereizi daitezke: tumorean infiltraturiko linfzitoen (TIL) erabilera eta CAR ("chimeric antigen receptor") hartzailea duten T linfzitoen erabilera. TIL metodoan pazientearen tumorean infiltraturik dauden T linfzitoak hautatu eta hazkuntzan jartzen dira laborategian. Zitokina bidez aktibatzen dira eta berriro pazientean txertatzen dira. Horren bidez T linfzito horiek tumoreari erasotzea lortzen da, modu fisiologikoan gai izango ez lirakeenak kantitate nahikoan ez egoteagatik. Bestean, CARa duten T linfzitoekin terapiari, pazientearen T

Olatz Crende Arruabarrena, Patricia García-Gallastegi

linfozitoak genetikoki eraldatzean datza. Melanomak adierazten duen mintzeko CD34 proteina bereziko duen hartzailea adierazten dute lentibirusekin eraldatutako linfozitoek. Hartzaile-proteinari antigenoen hartzaile kimerikoa deritzo (28).

4.3. Zitokinak

Zitokinak zelula arteko komunikazioan diharduten eragileak dira, zelulen proliferazioa, hazkuntza, desberdintzapena, kimiotaxia, eta immunoglobulinen jariapena erregulatuz. Linfozitoak eta makrofagoak dira horien ekoizle nagusiak, baina leukozito polimorfonuklearrak, zelula endotelialak, epitelialak, gantz-zelulak, miozitoak eta ehun konektiboko zelulek ere ekoiztu dezakete. Inflamazioa erregulatzea da haien helburu nagusia. Zitokinak modu errekonbinantean sortu daitezke laborategian eta horrek erabilera terapeutikoa erraztu, batetik egoera puruan lortzen direlako eta bestetik kantitate mugagabea ekoiztu daitezkeelako (29).

Alfa-interferoia eta interleukina-2-a (IL-2) izan dira melanomaren tratamenduan eraginkortasun terapeutikoa erakutsi duten bakarrak. Alfa-interferoia Natural Killer (NK) linfozitoak eta zelula dendritikoak aktibatu ditzake tumorearen tamainaren handipena inhibituz. IL-2-ak T linfozitoen aktibazioa eragiten du, NK zelulen eta linfozito zitotoxikoen ugalketa eraginez, immunitate-erreakzio bat sorraraziz. Horrez gain, B linfozitoek tumore-zelulena kontrako antigorputzak sorrarazten dituzte. IL-2a melanoma garatuetan tumorearen tamainaren % 10-20ko gutxitzea eragin dezakete bakarrik administratuta, baina kimioterapiarekin konbinatuz emaitza positiboagoak lortzen dira. Bestalde, α -interferoia kirurgia ondoren terapia laguntzaile gisa ere erabili daiteke zelulen hedapena ekiditeko (30,31).

4.4. Birus onkologikoen bidezko terapia

Birusek zelulak infektatu eta horiek hiltzeko gaitasuna dute. Gainera, zelulak zuzenean hiltzeaz gain immunitate-sistema aktibatu dezakete zelula horiei erasotzeko. Laborategian eraldatutako birus onkolitikoak tumorean zuzenean txertatzen dira eta immunoterapiarekin konbinatuz tumorea gutxitzen dutela eta melanoma-pazienteen biziraupena handitu egiten dutela ikusi da. Estrategia horren inguruko lehenengo ikerketek azaltzen dute teknika horren eraginkortasuna tumorearen hazkuntza-tasa eta agresibitatearekin zuzenki erlazionatuta dagoela (32).

Behin genetikoki eraldatutako birusa tumorearen barrura zuzenean sartzen denean, tumore-zelulak infektatzen ditu eta tokian suntsitzen dituzte. Suntsipen horrek tumore-antigenoak askatzen ditu eta, horren ondorioz antigeno horiek immunitate-sistemak ezagutzen ditu. Tumorearen berezko antigenoei egindako erakusketarik handienari esker, immunitate-sistema tumore-antigeno horiek daramatzaten zelulak errazago ezagutzeko gai izango da eta, ondorioz, suntsipena eraginkorragoa izango da.

Immunitate-sistemaren estimulazioa areagotu egiten da, botika immunoterapikoen eraginkortasun handiagoa lortuz, gainera, kontrako efektuen murrizketa ere lortzen da. Izan ere, estrategia terapeutiko horren abantaila nagusietako bat zera da: "Estimulazio lokal eta zehatzagoa denez, immunoterapiaren kontrako efektuak eta toxizitateak mugatzen dira. Eta ez hori bakarrik, pazienteak dituen lesio metastasikoen gaineko inokulazio selektibo honek ere tumorearen heterogeneitatea saihestu dezake, gaur egun immunoterapia eta gidatutako terapien aurkako erresistentziaren arrazoi nagusia" (32).

5. Eztabaida

Gaur egun, melanoma metastasikodun gaixoei aukera terapeutiko mugatuak dituzte. BRAF genean mutazioa aurkeztzen duten pazienteek BRAF edo MEK proteinen inhibitzaile espezifikoak jaso ditzakete, lehen aukerako tratamendu sistemiko gisa. Azken horri, zuzendutako terapia molekularra deritzo. Mutaziorik ez duten gaixoei, ordea, ez dute tratamendu zehatzik. Zoritxarrez, pazienteen % 50ek baino ez du mutazioa aurkeztzen (33). Hori dela-eta, azken hamarkadan, tratamendu berrien

beharra ikusita, immunoterapian oinarritutako medikamentuek indar handia hartu dute. Tratamendu immunoterapeutikoak erabiltzen hasi direnetik, melanomaren tratamenduan iraultza handia izan da, eta aurreko tratamenduekin baino askoz ere biziraupen-tasa handiagoak lortzen dira. Immunomodulatzailerako terapiak arrakasta handia izan ditu (34). Hala ere, terapia berrien aurkikuntzak farmako horien akzio-mekanismoa hobeto ezagutzeko ikerketa berriak egiteko beharra dakar. Ikerketak balizko markatzaileak identifikatzera bideratu dira, botika horri erantzuteko probabilitate handiena duten pazienteak identifikatzeko (35). Arlo horretako ikerketak tratamendurako egokienak diren pazienteak zein diren hautatzea izan behar du helburu, eta, horretarako, zein farmako edo konbinaziok izango duen erantzun positiboena. Gainera, beste tratamendu batzuekin konbinatzeak, adibidez, zitokinekin edo birus onkolitikoekin, tratamenduaren eraginkortasuna hobetu dezake.

Azken batean, immunitate-erantzunaren estimulazioa funtsezko elementua da melanomaren aurkako tratamenduan, eta litekeena da tumore horren aurka sortzen diren estrategia terapeutiko guztien parte izatea.

6. Erreferentzia bibliografikoak

1. NCI: National Cancer Institute. EEUU. Eskuragarri: <http://www.cancer.gov/espanol>.
2. AECC: Asociación Española Contra el Cancer. Eskuragarri: <https://www.aecc.es/>.
3. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):51-65.
4. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid. Eskuragarri: <http://www.seom.org/>.
5. Kaufman H, Mehnert J. Melanoma. Springer International Publishing: Switzerland; 2016.
6. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM and Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2012; 10:85.
7. Adan R, Georgina To'a S, Ningyan Z, Zhiqiang A. The 2018 Nobel Prize in Medicine for breakthroughs in targeting immune checkpoint inhibitors: a brief perspective, *Antibody Therapeutics*. 2019; 2(1):40-43.
8. Terapias biológicas para el cáncer. National Cancer Institute. Eskuragarri: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/immunoterapia>.
9. Hoenicke L, Zender L. Immune surveillance of senescent cells--biological significance in cancer- and non-cancer pathologies. *Carcinogenesis*. 2012; 33:1123-1126.
10. Wieder T, Brenner E, Braumüller H, Röcken M. Immunotherapy of melanoma: Efficacy and mode of action. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14:28-36.
11. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008; 358:2704-2715.
12. High WA, Stewart D, Wilbers CRH, Cockerell CJ, Hoang MP, Fitzpatrick JE. Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with nodal and/or visceral metastases: A report of 5 cases and assessment of the literature and diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:89-100.
13. Mackensen A, Ferradini L, Carcelain G, Triebel F, Faurel F, Viel S, et al. Evidence for in situ amplification of cytotoxic T-lymphocytes with antitumor activity in a human regressive melanoma. *Cancer Res*. 1993; 53:3569-3573.
14. Ferradini L, Mackensen A, Genevée C, Bosq J, Duvillard P, Avril MF, et al. Analysis of T cell receptor variability in tumor-infiltrating lymphocytes from a human regressive melanoma. Evidence for in situ T cell clonal expansion. *J Clin Invest*. 1993; 91:1183-1190.
15. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: Molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol*. 2000; 74:181-273.
16. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 66:1-9.

17. Burbach BJ, Medeiros RB, Mueller KL, Shimizu Y. T-cell receptor signaling to integrins. *Immunol Rev.* 2007; 218:65-81.
18. Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2(2):116-26.
19. Kosmaczewska A, Ciszak L, Boćko D, Frydecka I. Expression and functional significance of CTLA-4, a negative regulator of T cell activation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2001; 49(1):39-46.
20. Yuan J, Ginsberg B, Page D, Li Y, Rasalan T, Gallardo HF, et al. CTLA-4 blockade increases antigen-specific CD8(+) T cells in prevaccinated patients with melanoma: three cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2011; 60(8):1137-46.
21. Vibhakar R, Juan G, Traganos F, Darzynkiewicz Z, Finger LR. Activation-induced expression of human programmed death-1 gene in T-lymphocytes. *Exp Cell Res.* 1997; 232:25-28.
22. Tunger A, Sommer U, Wehner R, Kubasch AS, Grimm MO, Bachmann MP, et al. The Evolving Landscape of Biomarkers for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. *J Clin Med.* 2019; 8(10).
23. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005; 54(4):307-14.
24. Ward SG. The complexities of CD28 and CTLA-4 signalling: PI3K and beyond. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1999; 47(2):69-75.
25. Jazirehi AR, Lim A, Dinh T. PD-1 inhibition and treatment of advanced melanoma-role of pembrolizumab. *American Journal of Cancer Research.* 2016; 6 (10): 2117–2128.
26. Taube JM, Young GD, McMiller TL, Chen S, Salas JT, Pritchard TS, et al. Differential Expression of Immune-Regulatory Genes Associated with PD-L1 Display in Melanoma: Implications for PD-1 Pathway Blockade. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(17):3969-76.
27. Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015; 5:915-919.
28. Merhavi-Shoham E, Itzhaki O, Markel G, Schachter J, Besser MJ. Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. *Cancer J.* 2017; 23(1):48-53.
29. Christofi T, Baritaki S, Falzone L, Libra M, Zaravinos A. Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2019; 11(10).
30. Dafni U, Michielin O, Lluesma SM, Tsourtis Z, Polydoropoulou V, Karlis D, et al. Efficacy of Adoptive Therapy with Tumor-infiltrating Lymphocytes and Recombinant Interleukin-2 in Advanced Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Oncol.* 2019; pii:mdz398.
31. Di Trolio R, Simeone E, Di Lorenzo G³ Buonerba C, Ascierto PA. The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26(2):203-12.
32. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review. *JAMA Oncol.* 2017; 3(6):841-849.
33. Sumimoto H, Imabayashi F, Iwata T, Kawakami Y. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells. *J Exp Med.* 2006; 203: 1651-1656.
34. Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017; 54:34-42.
35. Lee HT, Lee SH, Heo YS. Molecular Interactions of Antibody Drugs Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in Immuno-Oncology. *Molecules.* 2019; 24(6).

Online farmazia-arreta onkologiaren arloan: eredu pilotu berriak garatzen *Online pharmaceutical care in oncology setting: developing new pilot models*

Mikel Urretabizkaia¹, Pilar Bachiller¹, Josune Garcia de Andoin¹, Koro Andueza¹, Laura Basterretxea², Miren Ercilla¹, Maitane Umerez¹, Larraitz Leunda¹, Aitziber Lizardi¹, June Landa¹, Garbiñe Lizeaga¹.

¹ Donostia Unibertsitate Ospitalea, Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

² Donostia Unibertsitate Ospitalea, Onkologia Medikoa Zerbitzua

mikel.urretavizcayaanton@osakidetza.eus

Laburpena

Helburua: *Online* eskaintako farmazia-arretaren (FA) eredu pilotu bat deskribatzea eta haren bideragarritasuna eta erabilgarritasuna aztertzea.

Metodoa: *Online* eskaintako FA zerbitzuaren esplorazio-izaerako ikerketa prospektiboa eta deskribatzailea egin zen, 12 astez, minbiziaren aurkako aho bidezko agenteekin tratatutako giltzurrun-minbizi aurreratua zuten pazienteetan. FA zerbitzua honetan oinarritzen zen: 1) medikazioari eta ondorio kaltegarriei buruzko informazioa ematea; 2) ondorio kaltegarrien galdetegiak eta pisuaren eta tentsio arterialaren jarraipena egitea; eta 3) pazientearen eta farmazialariaren arteko zuzeneko komunikazio-kanal bat ezartzea. Dena *online*, Osasun Karpetaaren bitartez. Neurtutako aldagaiak FA programaren atxikidura, ezarritako komunikazio-kanalaren erabilera eta pazienteen gogobetetzea izan ziren.

Emaitzak: 24 pazienteri egin zitzairen elkarrizketa eta horietatik lauk (% 16,7k) hartu zuten parte ikerketan. Parte-hartze urriaren arrazoi nagusiak: a) Internet ez erabiltzea (elkarrizketatuen % 37,5), eta b) Osasun Karpeta sartzeko pasahitzak ez izapidetzea (elkarrizketatuen % 41,7). Ikerketan parte hartu zuten pazienteen atxikidura ertaina, handia eta oso handia izan zen, eta denek erabili zuten komunikazio-kanal berria kontsultak egiteko. Oro har, guztiak gustura agertu ziren jasotako zerbitzuarekin.

Ondorioak: Osakidetzan eskuragarri dauzkagun baliabideekin, badirudi posible dela *online* FA garatzea. Pazienteak jasotako zerbitzuarekin pozik dagoela adierazteak haren erabilgarritasuna baieztatzen du. Muga nagusia parte-hartze urria izan zen, seguruenik pazienteen adin aurreratuak eta Osasun Karpetaaren inguruko ezjakintasunak baldintzatuta. Etorkizuneko belaunaldien parte-hartze handiagoa aurreikusiz, *online* FAren eredu aitzindariak garatzen inbertitu beharko genuke.

Gako-hitzak: farmazia-arreta, telemedikuntza, sintomak maneiatzea, minbiziaren aurkako agenteak, kanpoko pazienteak, farmazialari klinikoak.

Abstract

Goal: Describing an online pharmaceutical care (PC) pilot model and evaluating its feasibility and usefulness.

Method: A prospective descriptive and exploratory study of online PC was conducted, during 12 weeks, in patients with advanced renal cell carcinoma with oral antineoplastic agent treatment. PC included: 1) providing information about their medication and adverse reactions; 2) performing adverse reactions questionnaires and a weight and blood pressure follow-up and 3) establishing a direct patient-pharmacist communication channel. All was performed online through the "Health Folder".

M. Urretabizkaia, P. Bachiller, J. Garcia de Andoin, K. Andueza, L. Basterretxea, M. Ercilla, M. Umerez, L. Leunda, A. Lizardi, J. Landa, G. Lizeaga

Measured variables were adherence to the PC program, the communication channel utilization and patients' satisfaction.

Results: 24 patients were interviewed and four (16.7%) of them were included in the study. The low participation was due to: a) not being internet user (37.5% of the interviewed); b) not applying for the personal "Health Folder" access code (41.7% of the interviewed). Adherence to the PC program was medium, high or very high in all the study patients. All of them used the new communication channel to make their inquiries. In general, all were satisfied with the service received.

Conclusion: With the available resources we have in Osakidetza, the development of online PC seems feasible. Patients' satisfaction with the service received supports its usefulness. Low participation was the main limitation, and was probably conditioned by the patients' advanced age and lack of knowledge about "Health Folder". Foreseeing a greater participation of future generations, we should invest in developing pioneer online PC models.

Keywords: Pharmaceutical care, telemedicine, symptom assessment, antineoplastic agents, outpatients, clinical pharmacists

Bidalia: 2019ko azaroaren 8an

Onartua: 2020ko otsailaren 11n

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020.279>

1. Sarrera eta helburuak

Azken urteetan, diana terapeutiko eta tratamendu bideratu berrien aurkikuntzari esker, minbiziari aurre egiteko estrategiak aldatzen ari dira. Minbiziaren Aurkako Aho bidezko Agenteeek (MAAA) garrantzia irabazi dute agertoki berri honetan, pazienteen autonomiaren eta erosotasunaren mesedetan. Erronka berriak azaltzen dira ordea: atxikidura falta, elkarrekintza eta toxikotasun-arazoan ondorioz batik bat (1). Hala izanik, MAAAk arrisku handiko sendagai gisa sailkatuta daude Institute for Safe Medication Practices eta Joint Commission-en arabera (2).

Arrazoi horiek bitarteko, farmako horiek ospitaleetako Farmazia Zerbitzuetan banatzen dira, ospitaleko farmazialariaren aldetik zaintza eta gainbegiratze berezia behar baitute. Farmazialarien funtsezko zeregina da, beraz, pazienteen atxikidura sustatzea, elkarrekintzak aztertzea eta ekiditea, ondorio kaltegarriak maneiatzen laguntzea eta osasun-arazoan zaintzarako aholkuak ematea.

Diziplina anitzeko lantalde klinikoaren barruan, erizaintza eta farmaziako kolektiboek giltzarri gisa jokatzeko dute pazienteen hezkuntzan, sendagaiekin lotutako arazoak kudeatzen lagunduz (3). Donostia Unibertsitate Ospitalean, terapian aldaketak dauden aldiro arreta pertsonalizatua jasotzen dute pazienteek, bai kontsultan, bai farmazia-zerbitzura medikazio bila datozenean ere.

Hezkuntza hori jaso arren, kimioterapiaren sintomatologia akutua ospitaletik kanpo dauden bitartean pairatzen dute pazienteek. Horrek zera dakar berekin: gerta litezkeen ondorio kaltegarriak saihesteko eta kontrolatzeko jarraibide orokorrak jasotzen dituztela, nahiz eta batzuetan ez diren egokitzen norberak garatzen dituen sintoma espezifikoetara (4). Beraz, sintomak prebenitzen edota arintzen saiatzeko, beren buruaren zaintzan parte hartzeko erantzukizuna (5) eta gainbegiratzetik gabe erabaki garrantzitsuak hartzeko ardura (6) dute.

Horrez gain, arazoak sortzen direnean, paziente batzuk osasun-profesionalekin harremanetan jartzeko beldur izaten dira (7). Garaiz jakinarazten ez diren sintomak okerragora jo dezakete eta konplikazio larriagoak ekar ditzakete. Hala nola ospitalera joan beharra edota kimioterapia jartzeko arazoak eragin ditzakete, osasun-emaizak kaltetuz (8).

Hori dela-eta, pazienteei euren beharretara egokitutako laguntza egunerokoan eskaini beharko litzaieke. Informazioaren eta Komunikazioaren arloko Teknologia (IKT) berriek osasun-zerbitzu eredu berrien garapena ahalbidetzen dute, hala nola farmazia-arreta (FA) online eskaintzeko aukera.

Abantaila nagusi gisa, pazienteek jakinarazitako sintomatologia denbora errealean detektatzen lagundu dezakete IKTek, esku-hartze azkar bat ahalbidetuz (9). Gainera, bide telematikoen bidez eskaintako FA zerbitzuek eragin positiboa erakutsi dute gaixotasunaren maneiu klinikoan, pazientearen autogestioan eta tratamenduaren atxikiduran (10).

Honengatik guztiagatik, FA telematikoa Farmazia Zerbitzuen parte den jarduera bezala ulertu beharko genuke, gizarteak eskatzen dituen aldaketetara egokituz (11). Osasun Karpetaen garapenarekin, IKTen integrazioaren aldeko apustu sendoa egin du Osakidetzak. Web aplikazio berri horrek historia mediko guztia pazienteen eskura jartzen du mugikorretik, tabletetik edo ordenagailutik kontsultatu ahal izateko. Honako aukerak eskaintzen ditu, besteak beste: txosten medikoak, preskripzioak eta hitzorduak ikusteko aukera, osasun-profesionalekin komunikatzekoa, Osakidetzatik kanpoko txosten medikoak norberaren historia medikoan txertatzekoa, autojarraipen-programetan parte hartzekoa, etab. Hori guztia modu seguruan eta konfidentzian, Datu Pertsonalak Babesteko Legea betez (12).

Osasun Karpetaen garapenak, beraz, atek zabaldu ditu arreta-zerbitzu berriak *online* eskaini ahal izateko. Baliabide berri horren abantailak abiarazteko, giltzurrun-minbizi aurreratua duten pazienteekin hasia adostu da. Izan ere, paziente horiek hartzen dituzten MAAAk (sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, etab.) ondorio kaltegarrien profil bereizgarria dute. Besteak beste honakoak eragin ditzakete: tentsio arterialaren igoera (jarraipen estua komeni da), arazo gastrointestinalak (beherakoak, goragaleak, gorakoak...), oin-eskuetako eritrodisestesia, nekea, estomatitisa, apetitu-galera, gustuaren aldaketak, larruazaleko arazoak, etab.

Lan honen helburu nagusia, beraz, Osasun Karpetaen bitartez *online* FA eskaintzeko diseinatutako eredu pilotu baten garapena deskribatzea da, eta modelo hori bideragarria eta erabilgarria den ikustea MAAekin tratatutako giltzurrun-minbizi aurreratua duten pazienteen sostengurako tresna gisa.

2. Material eta metodoak

Askatasunez parte hartzeko aukera eskaini zitzaizen 2016ko abuztuan MAAekin tratamenduan zeuden giltzurrun-minbizi aurreratua zuten paziente guztiei, ospitalean jasotako ohiko praktika klinikoan bestelako aldaketarik eragin gabe. Inklusio-irizpide hauek bete behar zituzten parte hartu ahal izateko: Interneten erabiltzaile izatea, Osasun Karpeta sartzeko klabeak edukitzea edo eskuratzea, hizkuntza-arazorik eza eta adostasun informatua sinatzea.

Ikerketaren helburuen eta ezaugarrien berri emateko hasierako elkarrizketa bana egin zen, informazio-orri bat banatuz. Parte-hartzearen inguruko erabakia bigarren elkarrizketa batean adierazi beharko zutela azaldu zitzaizen, ordurako Osasun Karpeta pasahitzak eskuragarri edukita (baiezko kasuan). Pasahitzak euren osasun-zentroko bezeroen arreta-zerbitzuan izapidetzeko jarraibideak eman zitzaizkien, ahoz eta idatziz.

Bigarren elkarrizketan, ikerketan parte hartzeko erabakia hartu zuten pazienteek, inklusio-irizpideak beterik, adostasun informatua sinatu zuten. Osasun Karpeta erabiltzen erakutsi zitzaizen.

Ikerketaren iraupena 12 astekoa izan zen paziente guztientzat, bakoitzaren inklusio-unetik hasita. Farmazia-zerbitzuan euren hileroko medikazioa jasotzerakoan, ohiko arreta jaso zuten farmazialarien aldetik, hau da, soilik terapian aldaketak zeudenean edota pazienteen kontsultei erantzuna emateko. FA aktiboa bide telematikotik burutu zen, Osasun Karpetaen bitartez honako ekintzak eginez:

- Atxikidura hobetzeko asmoz eta pazienteen erantzunkidetasuna pizteko, bakoitzari egokitutako kimioterapiaren inguruko informazio-estekak bidali zitzaizkien, ondorio kaltegarriak maneiatzen laguntzeko informazioarekin.
- Astean behin ondorio kaltegarrien inguruko galdetegiak bidali, eta tentsio arterialaren eta pisuaren jarraipenerako erregistro bat betetzeko eskatu zitzaizen (ikusi 1. taula). Farmazialariek galdetegi horiek berrikusi eta pazientearekin edo medikuarekin kontaktuan jartzeko

M. Urretabizkaia, P. Bachiller, J. Garcia de Andoin, K. Andueza, L. Basterretxea, M. Ercilla, M. Umerez, L. Leunda, A. Lizardi, J. Landa, G. Lizeaga

konpromisoa hartu zuten beharrezkoa izanez gero. Larritasuna aztertzeo, albo-ondorioak Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (13) eskalaren arabera sailkatu ziren.

- Albo-ondorioen eta elkarrekintzen inguruan farmazialariari *online* galdetzeko aukera erraztu zen, komunikabide telematiko berri bat ezarri.

Komunikabide berriaren ezaugarriak honako hauek ziren: 1) edukia Osasun Karpeta bitartez ikus zitekeen soilik, konfidentzialtasuna bermatuz; 2) pazienteak e-mail bat jasotzen zuen bere posta elektronikoa pertsonalean, Osasun Karpeta farmazialariaren mezu bat jaso zuela ohartaraziz; 3) farmazialariaren erantzunak historia kliniko elektronikoa automatikoki erregistratzen ziren.

Neurtutako aldagaiei dagokienez, *online* gauzatutako FA eredu honen bideragarritasuna eta erabilgarritasuna aztertzeo, programarekiko pazienteek erakutsitako atxikidura-maila, ezarritako komunikazio-bide berriaren erabilpen-tasa eta pazienteen asebetetze-maila neurtu ziren:

- ✓ Programarekiko zuten atxikidura-maila ikusteko, asteroko galdetegiaren betetze-tasa neurtu zen. Galdetegiaren erantzun zuten aste kopuruaren arabera, honako sailkapen hau egin zen:
 - 0 – 2 aste: atxikidura oso txikia; 3 – 4 aste: atxikidura txikia; 5 – 7 aste: atxikidura ertaina; 8 – 9 aste: atxikidura handia; 10 – 12 aste: atxikidura oso handia.
- ✓ Ezarritako komunikazio-bide berriaren erabilpen-tasa neurtzeko, pazienteek egindako kontsultak zenbatu eta gaiaren arabera honako multzo hauetan sailkatu ziren: elkarrekintzak, ondorio kaltegarrien maneia, administrazio-arazoak, kontraindikazioak, erabilera egokirako neurri bereziak eta beste batzuk.
- ✓ Asebetetze-maila galdetegi baten bitartez neurtu zen (ikusi 1. irudia emaitzen atalean).

Donostia Ospitaleko Zuzendaritzaren, Onkologia Zerbitzuaren eta Gipuzkoako Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoaren oniritzia jaso zuen esplorazio-izaerako ikerketa deskribatzaile honek.

1. TAULA – ONDORIO KALTEGARRIEN INGURUKO ASTEROKO GALDETEGIA	
Pisua: ___ Kg	Tentsio arteriala: ___/___ mmHg
<p>1. Sukarrik izan al duzu?</p> <p>a. Ez.</p> <p>b. Sukar pixka bat eduki dut, baina 38 °C-tara iritsi gabe.</p> <p>c. Sukarra eduki dut, 38-39 °C-taraino iritsi dena.</p> <p>d. 39 °C-tik gorako sukarra eduki dut.</p> <p>2. Zure jateko ohiturak edota jateko gogoak aldatu dira?</p> <p>a. Ez dut apetiturik galdu.</p> <p>b. Apetitu gutxiago daukat, baina betiko moduan jaten ari naiz.</p> <p>c. Apetitu gutxiago daukat eta normalean baino gutxiago jaten ari naiz.</p> <p>d. Nekez jaten dut ezer eta pisua galtzen ari naiz.</p> <p>3. Honakorik sentitu al duzu ahoan: mina, hantura, ultzerak, inurridura edota zapoak antzematerakoan ezintasuna/aldaketak?</p> <p>a. Ez dut ahoan inolako aldaketarik nabaritu.</p> <p>b. Aldaketaren bat sumatu dut, baina orokorrean ondo jan dezaket.</p> <p>c. Ahoko ondoezak nire dieta aldatzera behartu nau.</p> <p>d. Pureak eta likidoak besterik ezin ditut hartu.</p> <p>4. Egunean zenbat aldiz egin duzu botaka?</p> <p>a. Behin ere ez.</p> <p>b. Behin edo bitan, egun batean edo bat baino gehiagotan.</p>	

- c. Egunean 3 – 5 aldiz egin dut botaka, egun batean edo bat baino gehiagotan.
- d. Egunean 6 aldiz edo gehiagotan egin dut botaka, behintzat egun batean.

5. Libratzeko maiztasunean aldaketarik nabaritu al duzu? Edota gorozkiak urtsuago?

- a. Ez, beti bezala noa komunera.
- b. Bai, nabaritu ditut, baina gehienez ere 4 gorozki urtsu egin ditut egunean.
- c. Egunean 5 – 7 aldiz joan naiz komunera, egun batean edo bat baino gehiagotan.
- d. Egunean 8 aldiz edo gehiagotan joan naiz komunera, egun batean edo bat baino gehiagotan.

6. Eskuetan edota oin-zoletan aldaketarik nabaritu al duzu (gorritasuna, hantura, inurridura...)?

- a. Ez dut aldaketarik sumatu.
- b. Aldaketak sumatu ditut, baina ez daukat minik.
- c. Min ematen didate eta eguneroko zereginetan zailtasunak ditut (gidatzeko, etxeko lanak egiteko...).
- d. Min ematen didate eta nire burua zaintzeko zailtasunak ditut (janzteko, mahai-tresnekin jateko...).

7. Eguneroko jarduerak egiteko zailtasunik al duzu energia faltaren ondorioz?

- a. Ez, beti bezain ondo sentitzen naiz.
- b. Nekatuta nago, baina atseden hartuz nekea arintzen zait.
- c. Nekeak eguneroko zereginak egiteko mugatzen nau (janaria prestatu, erosketak egin...) eta atseden hartu arren, ez da arintzen.
- d. Nekeak nire burua zaintzeko zailtasunak sortzen dizkit (janzteko, komunera joateko, dutxatzeko...) eta atseden hartu arren, ez da arintzen.

8. Halakorik sentitu al duzu: eztula, airerik ezaren sentazioa, arnasteko zailtasunak edo mina sakonki arnasterako orduan?

- a. Arnasterako orduan ez dut aldaketarik nabaritu.
- b. Eztula badaukat, baina normaltasunez hartzen dut arnasa.
- c. Arnasa hartzeko zailtasunak ditut eta airerik ezaren sentazioa eguneroko zereginak egiteko orduan (oinez ibiltzeko, erosketak egiteko...).
- d. Arnasa hartzeko zailtasunak izateaz gain, eztula, sukarra edota mina ditut sakonki arnasterako orduan.

9. Odoljarioen adierazgarri izan litekeen zeinurik izan al duzu?

- a. Bat ere ez.
- b. Erraztasun handiz sortzen diren ubeldura edo hematoma.
- c. Sudurreko odoljarioak.
- d. Eztularekin batera odolaren edo odoleztatutako mukien egozpena.
- e. Odol-gorakoak, kafe-hondarren antzerakoak.
- f. Odoleztatutako gorozkiak edo kolore beltzekoak.

10. Ondorengo sintoma hauetakoren bat sentitu al duzu? Bat baino gehiago aukeratu ditzakezu.

- a. Azaleko asaldurak (lehortzea, hazkura, aknea, dekolorazioa, gorridura, hantura...)
- b. Hanketako, oinetako, orkatiletako edota sabelaldeko hantura edo puztea.
- c. Desorientazio-pasarteak edo oroimen-galerak.
- d. Bihotzeko dardarak edo oso erritmo azeleratuko taupadak.
- e. Espektorazioa, karkaxak edo flemak, edo itolarriaren sentazioa etzaterakoan.
- f. Begien edo azalaren kolorazio horixka.
- g. Ez dut inongo sintomarik nabaritu.

1. taula. Ondorio kaltegarrien inguruko asteroko galdetegia.

3. Emaizak

24 pazienteri egin zitzaizen elkarrizketa ikerketaren helburu eta ezaugarriak azaltzeko eta inklusio-irizpideak betetzen zituzten baloratzeko (ikus 2. taula). Paziente bakar batek zituen Osasun Karpetara sartzeko pasahitzak ikerketa hasi aurretik.

M. Urretabizkaia, P. Bachiller, J. Garcia de Andoin, K. Andueza, L. Basterretxea, M. Ercilla, M. Umerez, L. Leunda, A. Lizardi, J. Landa, G. Lizeaga

Pazientek	Kopurua (n)	Ehunekoak	Batez besteko adina
Elkarrizketatutako pazienteak	24	100%	64
Inklusio-irizpideak betetzen ez zituztenak	20/24	83,3%	66
- Klabeak ez eskuratzegatik (Interneten erabiltzaile izanik)	10/24	41,7%	63
- Internet ez erabiltzegatik	9/24	37,5%	70
- Hizkuntza-arazoengatik	1/24	4,1%	58
Inklusio-irizpideak betetzen zituztenak	4/24	16,7%	52

2. taula. Inklusio-irizpideak eta pazienteen ezaugarriak.

Inklusio-irizpideak betetzen zituzten paziente guztiak erabaki zuten parte hartzea, adostasun informatua sinatuz. Horietako batek jarraipen-epa bukatu aurretik bertan behera utzi zuen ikerketa, haren egoera klinikoan emandako aldaketen ondorioz —datu analisietatik kanpo gelditu zen—.

Ikerketaren jarraipen-epa (12 aste) bukatu zuten hiru pazienteen artean, asteroko galdetegiaren betetze-tasa honako hau izan zen: 5 aldiz (atxikidura ertaina), 9 aldiz (atxikidura handia) eta 10 aldiz (atxikidura oso handia). Galdetegiaren sarrien deskribatu ziren albo-efektuak, 3. taulan ikus daitezke:

CTCAE eskala	Sarrien adierazitako	Pazientea			Jakinarazpenak	Galdetegiaren ehunekoak
	ondorio kaltegarriak	1	2	3	guztira	
I gradua	Nekea	5	7	8	20	% 83,3
	Estomatitisa/disgeusia	1	4	7	12	% 50
	Oin-eskuetako eritrodisestesia	2	5	4	11	% 45,8
	Beherakoa	-	2	3	5	% 20,8
	Apetitu galera	-	1	3	4	% 16,7
II gradua	Beherakoa	-	-	1	1	% 4,2
	Oin-eskuetako eritrodisestesia	-	-	1	1	% 4,2
III gradua	Bat ere ez	-	-	-	-	-
IV gradua	Bat ere ez	-	-	-	-	-

3. Taula. Galdetegiaren sarrien deskribatu ziren ondorio kaltegarriak, maiztasunaren eta CTCAE eskalaren arabera sailkatuta.

Paziente guztiak erabili zuten ezarritako komunikazio-bide berria kontsultak egiteko. Denera 11 kontsulta egin zituzten (ikusi 4. taula). Pazienteen galderek eta jasotako galdetegiaren emaitzek, farmazialariek 15 mezuz bidaltzea sustatu zuten.

Pazienteen kontsulten gaia	Pazientea			Kopurua guztira (n=11)	Kontsulten ehuneko
	1	2	3		
Ondorio kaltegarrien maneia	-	1	4	5	% 45,4
Osasun Karpetarekin erlazionatutakoak	1	1	2	4	% 36,4
Elkarrekintzak	-	1	-	1	% 9,1
Administrazio-arazoak	1	-	-	1	% 9,1

4. taula. Osasun Karpetaren bitartez pazienteek egindako kontsulta kopurua.

Jarraian, pazienteen asebetetzea neurtzen zuen galdetegiaren emaitzak ikus daitezke 1. irudian.



1. irudia. Asebetetze-galdetegiaren batez besteko emaitzak.

4. Eztatanda eta ondorioak

Osakidetzaren baliabide berriek eta, bereziki, Osasun Karpetaren garapenak sarearen bitartez zerbitzu-eredu berriak eskaintzeko ateak zabalduta zituen. Erreminta berri horretaz baliatuz, *online* eskaintako FA zerbitzuak gauzatzea bideragarria eta erabilgarria izango zelakoan abiatu genuen ikerketa hau. Lortutako emaitzak ondorio sendoak atera ahal izateko urriegiak izan ziren arren, itxuraz gure hipotesia indartzen zuten.

Bideragarria zen, ikerketan parte hartu zuten paziente guztiek erantzun zituztelako ondorio kaltegarrien galdetegiak, eta gehiago edo gutxiago, denek erabili zutelako ezarritako komunikabide berria kontsultak egiteko. Haien hautemandakoaren arabera, Osasun Karpeta baliabide aproposa zen konfidentziala eta segurua baitzen, eta erabiltzeko ez baitzen zaila.

M. Urretabizkaia, P. Bachiller, J. Garcia de Andoin, K. Andueza, L. Basterretxea, M. Ercilla, M. Umerez, L. Leunda, A. Lizardi, J. Landa, G. Lizeaga

Erabilgarria ere bazen, pazienteak jasotako zerbitzuarekin pozik gelditu zirelako, haien osasun-arazoetan farmazialariaren inplikazioa sentituz. Galdetegietan adierazitakoaren arabera, FA telematikoari esker hobeto ezagutu zituzten gerta zitezkeen elkarrekintzak eta ondorio kaltegarriak.

Ikerketaren esplorazio-izaera kontuan hartuz, parte-hartze urria aztergai interesgarria izan zen ere. Arrazoiak aztertuz gero, pazienteen adin aurreratuak eta Osasun Karpeta inguruko ezjakintasunak baldintzatu zutela dirudi. Izan ere, partaideen batez besteko adina (52 urte) inklusio-irizpideak betetzen ez zituztenena (66 urte) baino nabarmen txikiagoa zen; eta Interneten erabiltzaile ez zirenen kasuan, tartea handiagoa zen oraindik (70 urte). Horrek zera iradokitzen zuen: paziente gazteek IKT berriak erabiltzeko joera handiagoa zutela.

Bestalde, Osasun Karpeta inguruko ezjakintasunari dagokionez, deigarria izan zen pazienteen %5ek ere ez zeukala sartzeko pasahitzik ikerketa hasi aurretik. Horrez gain, ikerketan parte hartzeko interesa erakutsi arren, paziente askok ez zituzten pasahitzak izapidetu. Gogoeta bezala, Osasun Karpeta gehiago ezagutzera eman beharko litzateke, eta pasahitzak eskuratzeko bideak erraztu.

Partaidetza ageriko muga izan zen arren, biztanleria Osasun Karpetaekin eta Internet eta IKT berriekin gehiago trebatu ahala, *online* eskainitako arreta-zerbitzuen interes handiagoa piztuko dela espero genezake, bideragarritasuna ere handituz.

Nazioartean, sintomak kudeatzeko garatutako sistema telematikoei erreparatzen badiegu, paziente onkologikoen karga sintomatikoa arintzeko tresna erabilgarria direla egiaztatu da, diagnostiko, etapa eta kimioterapia-erregimen desberdinekin (14). Nekea (15), mina eta depresioa (16) bezalako aldagai klinikoen gutxitzearekin erlazionatu dira sistema horiek, eta pazienteek sintomen maneien hobekuntzarekin eta osasun-profesionalekiko harremanen estutzearekin lotu dituzte (17).

Are gehiago; ebidentzia berrien arabera, minbiziaren tratamenduarekin lotutako sintomak *online* jakinaraztean, osasun-langileak e-mail automatikoen bidez ohartarazten dituzten sistemek zera erakutsi dute: Osasunarekin Erlazionatutako Bizi Kalitatea hobetzen dutela, larrialdietarako bisiten kopurua murriztuz, kimioterapia paliatiboaren iraupena luzatzea ahalbidetuz eta bizi-kalitateagatik doitutako biziraupena luzatuz (18).

Datu horiek guztiak kontuan hartuta, oso interesgarria izango litzateke *online* FA eredu berriak garatu eta hobetu ahal izateko beharrezkoak diren baliabideetan behar bezala inbertitzea. Gaixoen sintomatologia denbora errealean kudeatzen laguntzeko, gure iritziz, Osasun Karpeta erabaki-organigramak integratzea litzateke onena. Horrela, lehenetsitako muga klinikoak gaintzen dituzten ondorio kaltegarriak soilik (software-algoritmoen bidez balioztatuta) ohartarazi beharko lituzkete osasun-profesionalak. Eta gainontzeko sintomak pazienteen neurrira egokitutako autozaintzarako aholku automatikoak sortu beharko lituzkete, web sistema interaktibo bati esker.

Azken ondorio gisa, pazienteen ezagutza, erantzunkidetasuna eta ongizatea sustatzeko asmoz, Osasun Karpeta bitartez eskainitako zerbitzu-eredu berrien alde egin behar dugu zalantzarik gabe, datozkigun garai berrietara egokituz, osasun-zerbitzuen erabiltzaileen gustuak aintzat hartuz eta efizientzia lehenetsiz.

5. Erreferentzia bibliografikoak

1. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. AJHP. 2007 Mai 1;64(9 Suppl 5):S4-7.
2. ISMP List of High-Alert Medications in Community/Ambulatory Healthcare [Internet]. Institute for Safe Medication Practices; 2011 Urt 30 [Kontsulta: 2016-04-16]. Eskuragarri: <https://forms.ismp.org/communityRx/tools/ambulatoryhighalert.asp>

3. Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Romero-Jimenez RM, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapy follow-up of key points in the safety of oral antineoplastic agents. *Eur J Cancer Care*. 2017 Mai 23;26(3).
4. Beck SL, Eaton LH, Echeverria C, Mooney KH. SymptomCare@Home: Developing an Integrated Symptom Monitoring and Management System for Outpatients Receiving Chemotherapy. *Comput Infor Nurse*. 2017 Urr;35(10):520-9.
5. McCorkle R, Ercolano E, Lazenby M, Schulman-Green D, Schilling LS, Lorig K, Wagner E. Self-management: Enabling and empowering patients living with cancer as a chronic illness. *CA Cancer J Clin*. 2011 Urt-Ots;61(1):50-62.
6. Butow PN, Phillips F, Schweder J, White K, Underhill C, Goldstein D. Psychosocial well-being and supportive care needs of cancer patients living in urban and rural/regional areas: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2012 Urt;20(1):1-22.
7. Howell DA, Smith AG, Roman E. Help-seeking behaviour in patients with lymphoma. *Eur J Cancer Care*. 2008 Uzt 8;17(4):394-403.
8. Vandyk AD, Harrison MB, Macartney G, Ross-White A, Stacey D. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2012 Abu;20(8):1589-99.
9. Breen S, Ritchie D, Schofield P, Hsueh Y-S, Gough K, Santamaria N, Kamateros R, Maguire R, Kearney N, Aranda S. The Patient Remote Intervention and Symptom Management System (PRISMS) - a Telehealth- mediated intervention enabling real-time monitoring of chemotherapy side-effects in patients with haematological malignancies: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015 Urr 19;16:472.
10. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. *Res Social Adm Pharm*. 2018 Abu;14(8):707-717.
11. San-José B, Gil MA, Figuero MP. Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2015 Urt 1 ;39(1):13-22.
12. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal [Internet]. Boletín Oficial del Estado nº 17, 19 de enero de 2008. [Konsulta: 2016-04-16]. Eskuragarri: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2008-979>
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 [Internet]. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; 2010 Eka 14. [Konsulta: 2016-04-16]. Eskuragarri: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
14. Mooney KH, Beck SL, Wong B, Dunson W, Wujcik D, Whisenant M, Donaldson G. Automated home monitoring and management of patient-reported symptoms during chemotherapy: results of the symptom care at home RCT. *Cancer Med*. 2017 Mar;6(3):537-46.
15. Kearney N, McCann L, Norrie J, Taylor L, Gray P, McGee-Lennon M, Sage M, Miller M, Maguire R. Evaluation of a mobile phone-based, advanced symptom management system (ASyMS) in the management of chemotherapy-related toxicity. *Support Care Cancer*. 2009 Api;17(4):437-44.
16. Kroenke K, Theobald D, Wu J, Norton K, Morrison G, Carpenter J, Tu W. Effect of telecare management on pain and depression in patients with cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Uzt 14;304(2):163-71.
17. McCann L, Maguire R, Miller M, Kearney N. Patients' perceptions and experiences of using a mobile phone-based advanced symptom management system (ASyMS) to monitor and manage chemotherapy related toxicity. *European J Cancer Care*. 2009 Mar;18(2):156-64.

M. Urretabizkaia, P. Bachiller, J. Garcia de Andoin, K. Andueza, L. Basterretxea, M. Ercilla, M. Umerez, L. Leunda, A. Lizardi, J. Landa, G. Lizeaga

18. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Oct 20;34(6):557-65.

Parkinson gaixotasunaren biomarkatzaile klinikoaren paperaren azterketa, ikuspegi epidemiologiko batetik

A study of Parkinson's Disease's clinical biomarkers from epidemiological view

Haizea Ribera Sorazu¹, Javier Ruiz Martínez^{1,2}, Vicente Olasagasti Calzacorta¹.

¹ Donostiako Unibertsitate Ospitale, Neurologia zerbitzua

² Biodonostia, Neurozientzien Area, Gaixotasun Neurodegeneratiboaren Taldea

haizearibera@gmail.com

Laburpena

Parkinson gaixotasuna (PG), mugimenduen nahasmenduekin erlazionatutako gaixotasun neurodegeneratibo bat da. Populazio totalaren prebalentzia % 0,1-0,3 inguruan dago eta haren etiologia ez da guztiz ezaguna oraindik. Nahiz eta klasikoki gaixotasun motor bezala definitu izan den, badaude gaixotasunaren hasierako faseetan presente egon ohi diren zenbait sintoma ez motor (SEM) gaixoen % 90ean. Horien artean daude nahaste disautonomikoak, sintoma sentsorialak eta emozionalak, eta lo-nahasmenduak. Sintoma horiek goiz agertzen direnez, garrantzitsuak dira biomarkatzaile klinikoak bilakatu daitezkeelako. Forma genetikoak PGaren kasuen % 15 dira eta ideia horren inguruan 2004. urtean LRRK2 genearen lehen mutazioa aurkitu zen, orain arte gaixotasuna garatzeko arriskua areagotzen duen faktore genetiko garrantzitsuena. Mutazio horietako bat euskal jatorriko biztanleen artean ohikoa zela ohartu ziren. Testuinguru horretan, gaixotasunaren prebalentzia jakin nahian, ikerketa epidemiologiko bat egin zen Azkoitian eta Azpeitian. Prebalentziaz gain, beste zenbait aldagaien artean, biomarkatzaile horien maiztasuna ere aztertu zen. Lagin berbera hamar urte pasa ondoren aztertzea interesgarria litzateke, adina, SEMen agerpena edota ingurumen-faktoreen garrantzia ikertzeko. Medikuntzako Gradu Amaierako Lana izan den ikerketa honetan, 2009an parte hartu zuten 232 pertsonetatik, 173ren informazioa jaso ahal izan da. Emaitzek diotenez, adinarekin bat, PGaren kasuen gorakada egon da. Gainera, REM loaren jokabide-alterazioak (TCSR/REMJA) etorkizunean PGa garatzeko arriskua iragar lezakeen biomarkatzaile nagusia direla ikusi da. Emaitza hauek guztiak lanak dituen mugekin aztertu behar dira, laginaren tamaina txikia baita.

Gako-hitzak: parkinson gaixotasuna, REM loaren jokabide-alterazioak, sintoma motorrak, sintoma ez motorrak, traumatismo kraneoentzefalikoa

Abstract

Parkinson's Disease (PD) is a movement-related neurodegenerative disorder. The overall prevalence of PD in the total population is around 0,1-0,3% and its etiology is hitherto unknown. Even if the disease has classically been defined as a pure motor movement disorder, non-motor symptoms (NMS), such as disautonomic, sensorial, emotional and sleeping disturbances, are also frequent in the earliest stages of the disease. Due to their early presentation, these NMS may serve as useful clinical biomarkers. Genetic forms are responsible of 15% of PD cases. Missense mutations in LRRK2 were first identified as a cause of PD in 2004 and nowadays are known to be the main factor in

contributing to the genetic development of PD. One of these mutations seemed to be especially frequent in population of Basque ascent. With the aim of assessing the disease prevalence in the area, an epidemiological study was conducted in 2009 within the communities of Azkoitia and Azpeitia. Not only was the prevalence studied but also the appearance of NMS as possible biomarkers of PD was analyzed. Based on this, we thought that it would be interesting to study the same population sample that was previously analyzed in 2009, 10 years after. The purpose was to determine the relevance of age, NMS and environmental factors on PD development. In the conducted research, out of the whole sample studied in 2009 (232), information about 173 individuals was found. According to the results, there was an increment of PD along with the increase of the sample's average age. Besides, the REM sleep behaviour disorder appears to be the most significant clinical biomarker of PD as well as the most meaningful risk factor to develop PD in the near future. All these outcomes need to be treated with some caution due to the reduced size of the sample analyzed.

Keywords: Parkinson's Disease, REM sleep behaviour disorder, motor-symptoms, Non-motor symptoms, Acute traumatic brain injury.

Bidalia: 2020ko urtarrilaren 7an

Onartua: 2020 apirilaren 15ean

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020>.

1. Sarrera

Parkinson gaixotasuna (PG), maiztasunean, munduko bigarren neuroendekapen-gaixotasun ohikoena da, Alzheimer gaixotasunaren atzetik. Sindrome hau, James Parkinsonek deskribatu zuen lehenengoz, 1817. urtean, zeinek urte batzuen ostean, alfa-sinukleinaren metaketa patologikoarekin erlazionatu zen gaixotasun baten lehen kasuak deskribatu zituen. Material horren pilaketaren ondorioz, aktibitate motorra erregulatzeaz arduratzen diren mesentzefaloko substantzia beltzeko (Sbc) neurona dopaminergikoen endekapen progresiboa sortzen da (1) (1. Irudia) (2). Braak eta kolaboratzaileek (2004), Lewy gorputzen agerpena deskribatu zuten nerbio-sistemako hainbat kokapenetan, eta gaixotasunaren garapenaren estadio ezberdinak proposatu zituzten. Agregatu horien garapena nerbio-sistema enterikoan has litekeela pentsatu eta adierazi zuten ikertzaile horiek, zehazki Auerbachen plexu mienterikoan. Teoria horren arabera, metaketa horiek, sistema enterikotik nerbio-sistema zentralera (NSZ) zabalduko lirateke, nerbio bagoaren biderei jarraituz. Neuroendekapen-prozesu horretan, sei estadio ezarri zituzten, usaimen-erraboietik eta garunenborraren erraboi eta zubiko ataletatik hasi, besteak beste, bagoaren nukleo motor, locus caeruleusetik eta errafeko beheko nukleoetatik (1. eta 2. estadioak), eta hortik Sbc-ra eta beste mesentzefalo eta prosentzefaloko nukleoetara (3. eta 4. estadioak) zabalduz. Azken kokapen horietako metaketak sintoma motorren (SM) agerpena eragiten du. Ondoren, agregatuak harago zabaldu eta neokortexera iristean (5. eta 6. estadioak) gaixotasuna bere dimentsio kliniko osoan azaltzen da (1,3).

Aipatutako teoria horrek, SEMen agerpena ez ezik, SMen aurretiko agerpena ere azalduko luke (1,3).

PGaren sintoma bereizgarri gisa honakoak agertzen dira: atsedeneko dardara, bradizinesia, edo hortzdun gurgil erako zurruntasuna, eta postura eta ibileraren nahasmenak (1. taula). Sintoma horiei lotuta agertzen diren beste zenbait zeinuren artean ditugu mikrografia, hipofonia, aurpegi-hipomimia eta ibileraren izozte fenomenoak. Atsedeneko dardara asimetrikoa eta lehenengo agertzen den sintoma izan ohi da (% 70-90), gazteetan batez ere. Bradizinesia, aldiz, gaixoak gehien ezgaitzen dituen sintoma izateaz gain, gazteetan baino adineko pazienteetan da ohikoagoa. Hala ere, gaixotasunaren hainbat eratan azaldu ohi da pazientearen arabera, eta zenbaitetan, sintoma horiek oharkabez pasatzen dira urteetan zehar (4). Badaude, hain ezagun ez izan arren, gaixotasun horretan agertzen diren SEM batzuk. Horien artean daude loaren nahasteak (bereziki TCSR), disfunzio autonomikoa, hipotentsio ortostatikoa, idorreria, nahaste urogenitalak, antsietatea eta sintoma depresiboak, narriadura kognitiboa, eta usaimenaren gutxitzea bezalako nahasmen sentsorialak. SEM

horien garrantzi klinikoa, pazientearen ezintasun funtzionalaren parte izatean, haien agerpen goiztiarrear eta ondoriozko gaixotasunaren biomarkatzaile posible izatean datza (1).

1. taula. PGaren sintoma ohikoenak.

SINTOMA MOTOR KARDINALAK	SINTOMA EZ MOTORRAK
Zurruntasuna	Idorreria
Bradizinesia edo mugimenduen moteltzea	REM loaren jokabide-alterazioak
Atsedeneko dardara	Disfuntzio disautonomikoa (hipotentsio ortostatikoa, disfuntzio erektila, nahasmendu urogenitalak)
Ibileraren alterazioak	Narriadura kognitiboa
	Hiposmia

PGaren etiologia ezezaguna izan arren, gaur-gaurkoz, gaixotasunaren garapenean eragina duten faktore anitz daudela uste da, ingurumen-faktoreak eta faktore genetiko eta epigenetikoak, batez ere. Beraz, aipatutako hiru faktore horiek batera eragiten dute zahartzaroan, neuroendekapen-prozesua eta ondoriozko PGaren garapena martxan jarriaz (26,27). Faktore ezberdinen ikerketak, eta horiek zenbait aldaera genetikoren testuinguruan sistema dopaminergiko nigroestriatalean duten inplikazio mekanismoa ezagutzeak, tratamendu eta gaixoen maneiu berrientzako atak zabaltzen dizkigu. Adina da arrisku-faktore garrantzitsuena, eta zenbait ikerketa epidemiologikok traktu nigroestriataleko degenerazio dopaminergikoan parte hartzen duten beste zenbait faktore identifikatu dituzte (19); besteak beste inflamazioa (20) edota pestizidekiko edota kontaminatutako airearekiko esposizioa (20,21), traumatismo kraneoentzefalikoen (TKE) aurrekariaren presentzia (22,23,24), eta zenbait dieta (25), gizakiaren osasunarentzako eragin kaltegarriekin lotzen dira. Bestalde, neuronen babes-funtzioan parte hartzen duten zenbait faktore ere identifikatu dira, hala nola fruta, barazki, tabako, alkohol zein kafearen kontsumo moderatuak eta ariketa fisikoa, daukaten efektu antioxidatzaileagatik (20,25). Horien inguruko ikerketa gehiago eta aurkikuntza adierazgarriagoak egiten diren heinean, ingurumen-faktoreak PGa garatzeko arriskuan duen inplikazioa hobeto ulertuko da.

PGdun pazienteen kopurua bikoiztu egin zen 1990 eta 2015 urteen artean, eta 6 milioi pazienteetara iritsi zen (13). Populazioaren zahartzea, bizi-itxaropenaren luzatzea, tabakoaren kontsumoaren beharakada eta industrializazioaren gorakada postulatzen dira gaixotasun honen prebalentziaren igoeraren arrazoi gisa (14,15). Herrialde industrializatueta prebalentzia % 0,1-0,3 artean mantentzen da eta, adinak gora egin ahala, PGaren arriskua ere gorantz doa. Horrela, 60 urtetik gorako populazioan % 1eko, eta 80 urtetik gorako pertsonetan % 3ko prebalentzia estimatzen da (5). Meta-analisi batek zehaztu du PGk emakumezkoengan dituen intzidentzia eta prebalentzia gizonezkoengan duena baino zertxobait altuagoa direla (16,17).

1.1. Sintoma ez motor ohikoenak Parkinson gaixotasunean

- REM loaren jokabide-alterazioak (TCSR/REMJA): TCSRa PGan orain arte gehien aztertu izan den biomarkatzailea da (1). TCSRa nahaste neurologikoekin lotuta dagoela ikusi da, horien artean PGarekin, atrofia multisistemarekin (7,9). Meta-analisi baten arabera TCSRa zutenen % 82,4k hamar urteko jarraipenean neuroendekapenezko gaixotasun bat garatu zuen. Horietako gehienek PGa (% 43), eta Lewy gorpuzdun dementzia (LGD) beste gehiengo batek (% 25) (4). Duela gutxiko ikerketen arabera, likido zefalorrakideoko (LZR) alfa-sinukleina mailak handiagoak dira TCSRa duten PGdun gaixoengan TCSR-rik ez dutenekin alderatuta (10,11,12).
- Idorreria: Traktu gastrointestinalerako biopsia bidez 'in vivo' egindako zenbait ikerketak (1,3) α -syn metaketa eta digestio-ehuneko neurotransmisoreen alterazioa egiaztatu zuten. Aurkikuntza hauek guztiek Braakek proposatutako eredua babesten dute, non PGdun pazienteetan digestio-ehuneko zein bagoaren nukleo dortsaleko α -syn metaketak eta ondoriozko afekzio goiztiarrak zehazten zituzten. PGa duten pazienteen % 24,6 eta % 63 inguruk idorreria duela ikusi da (15). Ondorioz, idorreriak, PGaren fase prodromikoan biomarkatzaile gisa erabiltzeko sentsibilitate potentziala eduki lezake (5,7).
- Depresioa: Depresioaren presentzia, TCSRarekin batera, PGaren biomarkatzaile prodromiko bezala ezartzen da, emaitza kognitibo zein motor okerragoak auresanez. Duela gutxi, ikertzaile batzuek depresioa eta TCSRa gai zuriko zuntzen konexioen murrizketarekin erlazionatzen direla ikusi zuten (6).

1.2. Parkinson gaixotasunaren biomarkatzaile klinikoak

Osasuna edota gaixotasuna era objektiboan neurtzen laguntzen diguten aldagai edota balioak dira biomarkatzaileak. Biomarkatzaile horien adibide dira neurorudi markatzaileak (DAT-SPECT eta metaiodobencilguanidina bidezko bihotz-gamagrafia), markatzaile biologikoak fluido desberdinetan adierazitakoak, adibidez, serumetan edo LZRetan, eta aipatutako markatzaile klinikoak, SEM esaterako. Hala ere, zenbait ikerketaren arabera, SMen agerpena etapa berantiar batean jazotzen dela ikusi da, PG motorraren garapena eragin duen prozesu fisiopatologikoa, SMen agerpena baino urte batzuk lehenago hasten baita (5,6,7). SMak agertzerako, nerbio-sistemaren neurona dopaminergikoen galera % 60< eta gorputz ildaskatuko dopamina (DA) % 80< murriztu dela ikusi da. Neuroirudi zein klinikan oinarritutako ebidentzia anitzek babesten dute idorreria edota loaren eta usaimenaren nahasteak, SMak baino zenbait urte lehenago ager litezkeela. SEMak PGaren zati integral gisa hartu eta ezagutzeak gaixotasuna ulertzeko modua aldatu du azken urteotan, diagnostiko goiztiarrago bat posible eginez. SEM horien hautemate goiztiarrak etorkizunean neuronan galera txikiagoko gaixoak identifikatu, eta, ondorioz, tratamendu eraginkorrago eta pazienteen maneiu egokiagoak gauzatzea ahalbidetuko liguke (8).

1.3. Parkinson gaixotasunaren genetika

Forma genetikoak PGaren kasuen % 15en erantzule dira. 1997. urtean begiztatu zuten lehen aldiz parkinsonismoaren lehen aldaera genetikoa (SCNA). Aurkikuntza horrek PGaren etiologia ezezagunera gehiago gerturatzea ahalbidetu zuen, gaixotasuna ikusteko modua aldatuz, eta parkinson familiar batez hitz egiten hasiaz. Hortik aurrera, PGarekin erlazionatutako beste hainbat loci identifikatu dira (SNCA, PRKN, DJ-1, PINK, UCHL-1, LRRK2) (26,27). 2004. urtean euskal lantalde batek mutazio horietako bat aurkitu zuen, eta Gipuzkoako biztanlerian prebalentzia handia duela ohartu ziren. Hortik datorkio 'euskal mutazio' izena. Euskal mutazio hori R1441G, LRRK2 genean dago eta *Dardarina* izeneko proteina kodetzen du, "dardara" euskal hitza delarik (26,27). R1441G mutazioa, 2004. urtean ezagutuz geroztik, beste 100 mutazio ezberdin aurkitu dira gene berean, nahiz eta soilik horietako 8k diruditen patologikoak (26,27). Aurkikuntza horren oihartzuna geroztik egin izan diren publikazio anitzetan nabari da. Izan ere, PGaren fenotipo ohikoa duen paziente talde batean jatorri genetiko bat zehazteak zera erraztuko luke: kasuak aztertzea, gaixotasunaren fisiopatologia ezagutzea eta diagnostiko zein tratamendu goiztiarrak lortzeko markatzaile kliniko berrien detekzioa.

2009. urtean, Ruiz Martinez eta kolaboratzaileek, lekuko forma genetikodun PG prebalentzia handiaz ohartzean, hautatutako bi udalerrri horietako populazioa aztertzea erabaki zuten: *Enfermedad de Parkinson por mutación vasca de la dardarina (LRRK2): estudio epidemiológico, clínico y genético* (26,27). Horretarako, Azkoitiako eta Azpeitiako (Gipuzkoa) herriak hautatu ziren, R1441G mutazioari lotutako PGaren kasu gehienak identifikatu ziren eskualdearen barruan baitzeuden bi udalerrri hauek. Garaiko erroldako datuetatik, 500 pertsonaz osatutako lagin bat osatu zen ausaz (26,27).

Adina PGaren garapenean zein progresioan eragin gehien duen faktorea dela jakinik, interesgarria iruditu zitzaigun 2009an aztertu zen lagina 10 urte geroago aztertzea, PGaren kasu gehiago aurkitzeko esperantzaz. Halaber, denbora pasatu ondoren SM zein SEM ezberdinen rola aztertzeak PGaren garapenerako arrisku-faktore edo markatzaile gisa joka dezaketen faktoreei buruz informazioa eman liezagukeelakoan geunden. 2019ko lan horretan, PGaren epidemiologiarako zein asoziatutako arrisku-faktoreenganako gerturatze bat egin nahi dugu, betiere, lagin txiki batek dituen mugak kontuan hartuz.

2. Material eta metodoak

Laginaren azterketa egiteko, 2009ko ikerketan parte hartu zuten 232 pertsonen informazio klinikoa aztertu da, Osabide programa informatikoaren bidez, aurretik aipatutako ezaugarrien bilaketa eginez. Argi ez zeuden kasuak baztertu dira eta PGaren diagnostikoa azterketa neurologikoaren bidez egin da.

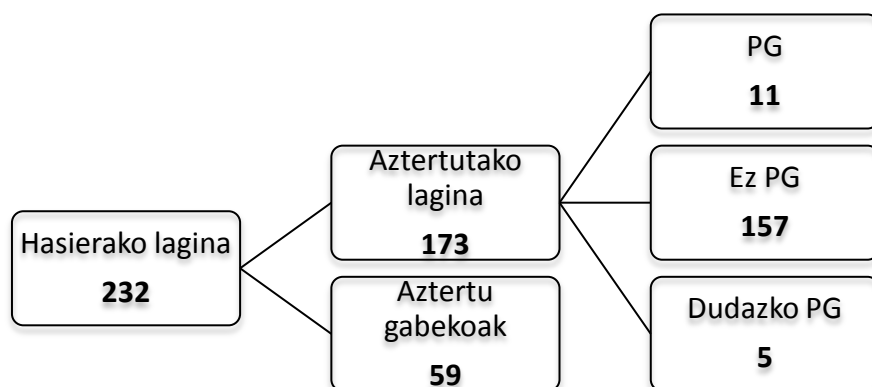
Betiere, 15/1999 Izaera Pertsonaleko Datuen Babesaren Lege Organikoak ezarritako arauak betez jokatu da, bilaketa anonimoa eginez eta pazienteak identifikatzea ahalbidetuko luketen datuen presentziarik gabe, eta une oro paziente horien konfidentzialtasuna mantenduz.

Ikerketaren muga nagusia laginaren tamaina txikia izan da. Lortutako emaitzak testuinguru honetan soilik hartu beharko dira kontuan, ateratako ondorioen mugak onartuz.

3. Emaitzak

Eustatek 2018. urtean argitaratutako datuen arabera, Azkoitia eta Azpeitia udalerrietan 26.880 pertsona (11.964 Azkoitian eta 14.916 Azpeitian) bizi dira. Horietatik, 3.263 Azkoitian (% 27,3) eta 4.358 Azpeitian (% 29,2) 60 urtetik gorakoak dira. 2.269 (% 18,96) eta 3.095 (% 20,74), aldiz, 65 urtetik gorakoak. 2009. urteko zentsuko datuetan, populazio osoa 24.515 bizilagunekoa zen (10.701 Azkoitian eta 13.814 Azpeitian), aldiz, 65 urtetik gorakoak 4.301 ziren [1.983 (% 18,53) Azkoitian eta 2.318 (% 16,78) Azpeitian]. Beraz, lekuko prebalentzia kalkulatzeko, esan bezala, diagnostiko-kodeen bidezko bilaketa egin da udalerrri horietan honako emaitzekin: Azkoitiko 11.964 bizilagunetatik 57 PG kasu eta Azpeitiko 14.916 bizilagunetik 47 kasu; beraz, Azkoitiko eta Azpeitiko prebalentzia osoa % 0,5 eta % 0,32koa izan da hurrenez-hurren.

Aurrez 2009. urtean aztertutako lagin osotik (n=232) 173 parte-hartzailearen historia klinikoak lortu dira 2019. urtean. Gainerako 60 parte-hartzaileak ikerketatik kanpo gelditu dira, historia klinikoa ezin izan delako aztertu. Aurrez 2009. urtean aztertu zen laginetik, 5 kasutan duda klinikoak zeuden, baina 2019ko lagina aztertuz, inork ez du PGa garatu (1. irudia).



1. irudia. Laginaren esperotako hasierako distribuzioa eta ondoren aztertutakoa.

2009 eta 2019 ikerketetako laginen alderaketa (2. taula):

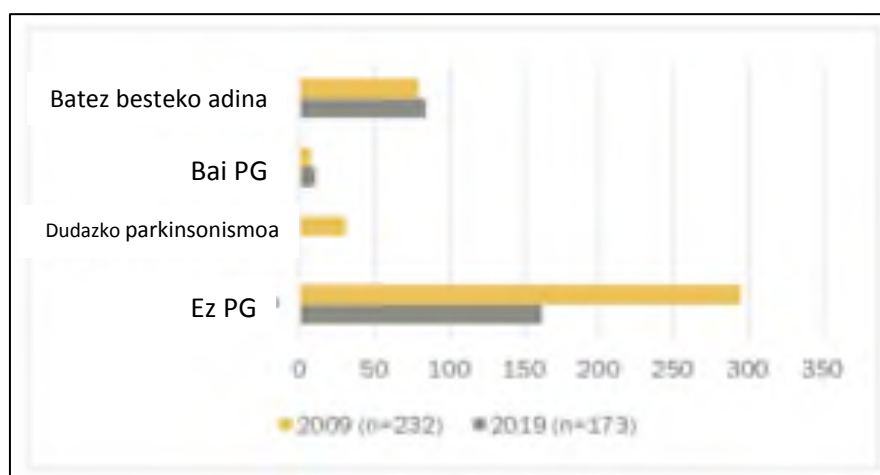
Lehenago 2009. urtean aztertutako lagina 232 parte-hartzailez osatuta zegoen, eta horietan 8 izan ziren PGarekin diagnostikatuak (% 3,45). Hamar urteren ostean, 2019. urtean, lagina 173 parte-hartzailek osatzen dute (2009. urtean baino 60 gutxiago), eta 11 izan dira PG diagnostikoak (% 6,36). Diagnostikatuen batez besteko adina, 2009. urtean 79,4 urtekoa izan zen; Aldiz, 2019. urtean 84,5 urtekoa izan da. Sexu-banaketari erreparaturaz, 2009. urteko laginean 5 gizon eta 3 emakume zeuden (5/3). 2019. urteko laginean berriz, 6 ziren gizonezkoak eta 5 emakumezkoak (6/5). 2009. urtean 8 pazienteetatik hiruk idorreria zuten (% 37,5), eta lauk 2019. urteko laginean (% 36,4). TCSRaren presentziari dagokionez, 2009. urteko ikerketan 8 pazienteetatik lauk zuten alterazio hori (% 57,4), eta 2019. urtekoan 11 pazienteetatik bostek (45,5%). Aurrekari familiarrak (AF) aztertuz, 2009. urteko ikerketan 4 pazienteek AFak zituzten; horietatik hiruk lehen mailakoak zituzten, eta batek bigarren mailakoa. Bi mila eta hemeretzi gaixoen artean, 5 pazienteek AFak izan dituzte, horietatik hiruk lehen mailakoak eta gainerako biek bigarren mailakoak. Beraz, diagnostiko berrien artean, bakar batek ditu AFak, eta zehazki bigarren mailakoak.

2. taula: 2009 eta 2019 urteetako laginen konparaketa PGaz diagnostikatutako taldean.

	2009	2019
Aztertutako lagina	232	173
PG kopurua	8	11
Estimatutako prebalentzia	% 3,45	% 6,35
PGa dutenen batez besteko adina	79,4 (62-92)	84,5 (68-101)
PG sexu-banaketa (gizonezko/emakumezko)	5/3	6/5
TCSR PGan	4 (% 57,4)	5 (% 45,5)
Idorreria PGan	3 (% 42,8)	4 (% 36,4)
A. Familiarrak (AF):		
● 1. mailakoa	4 (% 57,1)	5 (% 45,4)
● 2. mailakoa	3	3
TKE PGan	3 (% 42,8)	3 (% 27)
Tabakoa:		
Aktiboa	0	0
Ohia	4 (% 57,1)	4 (% 36,4)
Pasiboa	1	2 (% 18,2)
Kafea PGan	3 (% 42,8)	3 (% 27,3)
R114G mutazioa	2 (% 28,5)	2 (% 18,2)
Jatorri euskalduna	6 (% 85,7)	8 (% 80)

Bestelako faktoreak aztertzean, babesle gisa jo izan den tabako- zein kafe-kontsumoari erreparatuz, ez dago erretzaile aktiborik gaixoen artean. Zortzi gaixotan 4 erretzaile ohiak ziren 2009. urtean, eta bat pasiboa. Erretzaile pasibo bat gehiago dago 2019. urtean, gainerako bi diagnostiko berriek ez baitute tabakoarekiko erlaziorik adierazi. Kafearen kontsumoari dagokionez, bai 2009. eta bai 2019. urtean, pazienteen artean 3 soilik ziren kontsumitzaile. Azken hamar urteetan diagnostikatu diren hiru kasuen artean ez dago kafe-kontsumitzailerik. NOx, NO2 edota PM10/2.5 gisako toxikoekiko kontaktuari dagokionez, batek eduki du kontaktua (% 9). R1441G mutazioaren eramaile direnen inguruan, diagnostiko berrien artean, inor ere ez da mutazioaren eramaile. Beraz, talde horretan mutazioaren eramaile direnen kopurua berdin mantentzen da (n=2). 2009 urtean 6 pazienteek jatorri euskalduna zuten (% 85,7); ordea, 2019. urtean zortzik zuten (% 80). Hiru pazienteek egin zuten lan lantegi batean 2009. zein 2019. urtean, eta gainerakoek etxeko edota bulegoko lana izan zuten.

Lagin osoaren (n=173) azterketari erreparatuz, 2009ko ikerketan, *zalantzazko parkinsonismo* gisa sailkatutako kasuen artean,, inork ere ez du hamar urteren ostean PGa garatu. Aztertutako 173 parte-hartzaileko laginetik, 11k PGaren diagnostikorako irizpideak betetzen dituzte, 162 parte-hartzaileetan PG diagnostikoa baztertu da hasieratik. Hasierako laginean dudazko kasu gisa sailkatutako bostek PGa ez den bestelako gaixotasun neuroendekapenezkoren bat garatu dute. Egungo 11 PG diagnostikoetatik, 8 2009. urtean diagnostikatu zuten jada. Beraz, 3 kasu berri aurkitu dira egungo ikerketan, hamar urteren ostean. (2. irudia).

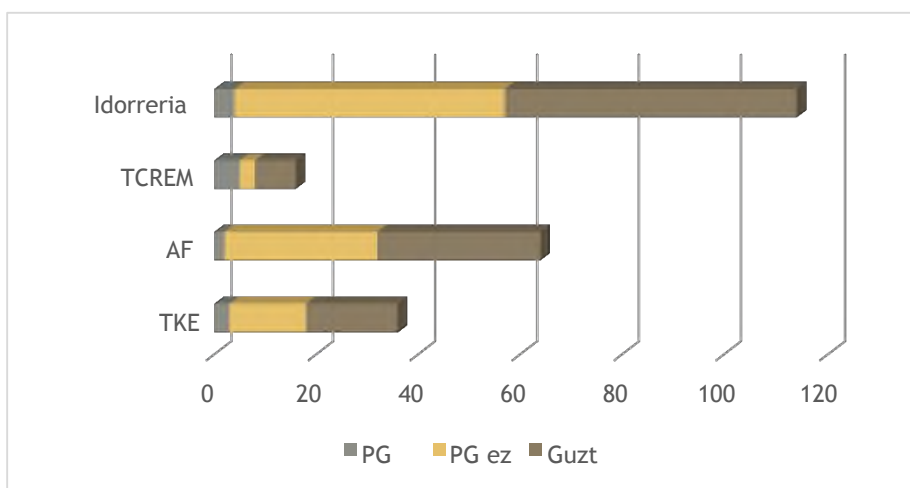


2. irudia. Laginaren banaketa 2009 eta 2019 urteetan.

2009. urtean idorreria zuten 57 parte-hartzaileetan lauk (%7,1) PGa dute gaur; TCSRa zuten 8ren artean bostek (% 62,5); TKE aurrekariren bat zutela zioten 15etan hiruk (% 20); AFak zituzten 30etan bik, eta tabako- / kafe-kontsumitzaile ziren 76 parte-hartzaileetan hiruk dute PGa egun (3. taula, 3. irudia).

3. taula: 2009ko laginetik PGa garatu duten parte-hartzaile kopurua beren arrisku-faktoreekiko erlazioan.

Arrisku-faktorea	2009	PGa 2019 urtean	%
Idorreria	57	3	% 7,10
TCREM	8	5	% 62,50
AF	30	2	% 6,6
TKE	15	3	% 20



3. irudia. 2009. urtean aztertutako ezaugarrien irudikapena 2019. urtean.

PGa dutenen (n=11) taldearen ezaugarriei dagokienez, (4-5. taulak),), hirurek dute idorreria (% 37), bostek TCSRa (% 50), hirurek TKE aurrekariak (% 37,5) eta bostek AFak (%50), azken horietatik hiruk, lehen mailakoak, eta gainerako biek, bigarren mailakoak. PGa duen taldearen batez besteko adina 84,5 urtekoa da, gazteenak 68 urte ditu eta zaharrenak 101. Diagnostikoa egiten den batez besteko adina 71,5 urtekoa da; R1441G mutazioaren eramaileen artean 70,5 urte, eta mutazioa ez dutenen artean 73,1 urte. Jatorriari dagokionez, aldiz, 8 euskaldunak dira.

Datuak horrela, ikerketan parte hartu duten guztien artean kalkulaturako PGaren prebalentzia % 5,8koa da (4. taula).

4. taula. 2009. urtean aztertutako ezaugarrien irudikapena, gaur egungo laginean (2019).

Arrisku-faktoreak	EZ	BAI	%
Idorreria	8	3	% 37,5
TCREM	6	5	% 50
AF	6	5	% 50
TKE	8	3	% 37,%

5. taula. PGdun pazienteen azterketa 2019. urtean. D (Dardara), D-Z (Dardara-Zurruntasuna), M (Mistoa), + (Bai), -(ez), E (Idorreria), REMJA (REM loaren jokabide-alterazioak), A (erretzaile aktiboa), P (erretzaile pasiboa).

Pazientea	Adina	Fenotipoa	SEM	Ogibidea	TKE	Tabakoa	Kafea	Toxikoa	Gen
1	64	D	I	Etxea	-	Ex	-	-	+R
2	56	D	-	Fabrika	-	Ex	+	-	+R
3	82	D-Z	TCSR	Fabrika	+	Ex	+	+	-
4	67	D	I, TCSR	Bulegoa	-	P	-	-	-
5	65	D ¿	TCSR -	Etxea Fabrika	-	-	-	-	-
6	¿				-	-	-	-	-
7	78	D-Z	-	Bulegoa	-	Ex	-	+	-
8	70	M	TCSR	Etxea	-	-	+	+	-
9	80	¿	I, TCSR	Etxea	-	-	-	-	-
10	83	¿	-	Etxea	-	P	-	-	-
11	60	¿	-	Byuegoa	-	-	-	-	-
GUZTIRA		D:4 D- Z:2 M:1	4I 5TCSR EM	5E 3O 2F	1	0A	3	3	2R

Honako hauek dira hiru diagnostiko berrien ezaugarriak: lehenengo pazientea 85 urteko emakume bat da, jatorriz euskalduna, 2009. urtean idorreriarik ez zuena, baina ez du TCSRa pairatzen eta ez du AFrik. Bigarrena 68 urteko gizon bat da, jatorriz euskalduna; ez zuen idorreriarik, ezta TCSR-rik ere, baina AFak dauzka. Azkenik, hirugarren pazientea 88 urteko emakume bat da, jatorriz ez euskalduna, eta 2009. urteko ikerketan ez zuen ez aurrekari familiarrik, ez idorreriarik ezta TCSR-rik ere.

4. Eztabaida

Azkoitiko eta Azpeitiko populazioak gorakada egin du azken 10 urteotan. Horrekin batera, Azpeitian, populazioaren zaharkitzea nabarmendu da, baina horrek ez du bi udalerrietako kasuen proportzioan eraginik izan.

Inguru horretan aztertutako lagina orokorrean nahiko homogeneo mantendu da 10 urteetan, PGaren diagnostikoen gorakadarekin batera. Beraz, aipatu bezala, zentzuzkoa denez, 10 urteren ostean, laginaren batez besteko adina altuago da (84,5 urte, 2009ko 79,4 urteren aurrean), eta faktore horrek PGaren diagnostikoen gorakada ekarri beharko luke, errealitatean gertatu den eta behatu ahal izan den bezala. Zahartzaroan, mekanismo orekatzaileen faltak (mitokondrien oxigenazioa, ubikitinazioa, proteasoma bidezko proteolisia eta lisosoma bidezko autofagia) neuroendekapen-prozesua indartzen du. Hortik, adinak duen garrantzia neuroendekapen-prozesuan (28). Nahiz eta

diagnostiko berrien kopurua txikia izan, laginaren PGaren prebalentziak 65 urtetik gorako populazioarentzat estimatutako ohiko prebalentziak gainditzen ditu. Kontuan izan behar da laginaren tamaina txikia dela, baita diagnostikoak egiteko erabili den metodoaren mugak eta positibo faltsuak izateko arriskua ere. Sexuen banaketari buruz, 2009. zein 2019. urtean, gizonezko gehiago diagnostikatu dira. Datu horren aurka, beste autore batzuek PGaren prebalentzia orokorra emakumezkoetan handiagoa dela azpimarratzen dute, desberdintasuna txikia bada ere (16,17).

Sintoma motorrak: 2009. urteko esplorazio neurologikoan behatutako PGaren zeinu isolatuen presentziak ez du gaitza garatzeko arrisku handiagorik eragin 10 urte geroago. Izan ere, eskura izan ditugun *zalantzazko parkinsonismo* gisa sailkatutako 5 gizabanakoen artean inork ere ez ditu 10 urteren ostean PGaren diagnostikorako irizpideak bete. Emaiza horiek bat datoz PGaren irizpide klinikoekin (bradizinesia eta gutxienez honako hauetako bat: giharren gogortasuna, atsedeneko dardara, edo/eta ikusmenaren, orekaren, garuntxoaren edota propiozepzioaren nahasmenen ondoriozko ez den jarreraren desoreka; Brain Banken irizpideak), non sintoma horiek aldi berean agertzea beharrezkotzat jotzen duten diagnostikoa egiteko. Ikerketa honetan ikusten den bezala, PGaren sintoma bereizgarriak banaka agertzeak ez du gaitza garatzeko arriskua handiagoa denik esan nahi. Zalantzazko parkinsonismoaren kasuak beste eritasun neuroendekapenezkoetan suertatu dira (31).

Sintoma ez motorrak:

TCSR/REMJA: 2009. urteko galdeketa gidatuan, TCSRa zuten 8 gizabanakoen artean 4 izan dira PGaz diagnostikatuak 2019. urtean. TCSRaren agerpena PGa garatzeko arrisku-faktorea izan liteke, nahaste hori zuten gizabanako urrietan gehienek gaixotasuna izango baitute. Beraz, TCSR kontuan hartzeko sintoma bat da. Horrekin, gure datuek zenbait artikulutakoak baieztatzen dituzte. Frogek esaten dutenez, TCSRa duten gizabanakoek neuroendekapen-eritasun bat garatzeko arriskua epe luzera % 90etik gorakoa da (28,29). Gainera horren presentzia PG azpimota agresiboagoarekin, sintoma depresiboekin eta narriadura kognitiboarekin erlazionatzen da (6,11). TCSRaren inguruko azterketa galdeketa gidatu baten bidez egin zen, eta horren diagnostikorako azterketa polisomnografikorik ez izateak okerreko ondorioak izateko arriskua handitzen du. Hala ere, emaitzak kontuan hartzekoak dira eta bat datoz orain arte esan eta ikertu izan denarekin.

Idorreria, PGaren biomarkatzaile kliniko gisa: Idorreria, 2019ko lagin osoaren % 40k du. 2009. urteko lagina behatuz, idorreria zuten 57 gizabanakoetan lauk izan dute PGa 2019an eta, horietan, diagnosi berrien artean bkr batek soilik. Ondorioz, nahiz eta idorreria SEMen biomarkatzaile goiztiar garrantzitsua izan, lan honetan ez da faktore erabakigarria izan eta ez du PGaren garapena aurrean. Hala ere, aurretik aipatu den bezala, lagina txikia da eta, beraz, ondorio horiek arretaz aztertu behar dira.

Faktore genetiko eta ingurumen-faktoreak atalean ez dira ondorio esanguratsuak lortu, laginak bereziki duen errepresentazio eskasagatik. Horretarako, lortutako datuez gain, artikulatu zientifikoetatik eskuratutako informazioaz baliatu gara.

Faktore genetikoak:

- LRRK2 genearen R1441G mutazioari dagokionez, nahiz eta 2009. urteko ikerketa egiteko arrazoia udalerrri hauetan R1441G mutazioari lotutako PGaren prebalentzia handia izan, 2019. urtean diagnostikatu diren PG kasu berrien artean inork ere ez du mutaziorik izan. 2019ko lagin osoan, mutazioaren eramaileen erdiek eritasuna dute (4/2). Gainerako bi eramaileek ez dute gaixotasuna garatu 10 urte pasa ondoren. Orain arteko frogen arabera, R1441G mutazioaren penetrantzia edo sarkortasuna % 83koa da laurogei urtetik aurrerakoetan; lan honetako emaitzetan, aldiz, ez da horrelakorik aurkitu (30). Laginean ikusten den bezala, nahiz eta sarkortasuna handia izan, ez da guztizkoa, eramaile diren bi kasu ez baitute eritasuna garatu denbora pasa ahala. Beraz, faktore genetikoa garrantzitsua da, baina ez da nahikoa.
- AFen presentziari dagokionez, AFak zituzten 30 parte-hartzaileetan bik garatu dute PGa (% 6.6). Aurretik aipatu den bezala, 10 urteko ikerketa honetan, AFen presentzia ez da esanguratsua izan

PGa garatzeko arriskuari dagokionez, oraindik zehaztu gabeko sarkortasun txikiko mutazioen eramaile izateagatik, edota pertsonak berak izan ditzakeen babes-faktoreen presentziarengatik.

Ingurumen-faktoreak

Ingurumen-faktoreek PGan duten eragina aztertzea ez da erraza, toxiko motek, esposizio-denborek edota erabilitako segurtasun-metodoek eragina baitute.

- PGa duten 11tik soilik 3k izan zuten fabrikako lana, eta, beraz, ziurrenik ingurugiro toxiko batekiko esposizioa izan zutela suposatu liteke.
- TKE aurrekariari dagokionez, 2009. urtean TKE aurrekaria zuten eta ondoren PGa garatu duten gizabanakoen kopurua garrantzitsua izan da. Hauek, kontuan hartzeko emaitzak dira, eta orain arte ikertutakoarekin bat datoz. Izan ere, hainbat ikerketatan aztertu izan da mikrotraumatismoek neuroendekapenezko prozesuan duten garrantzia.
- Tabako- / kafe-kontsumoari dagokionez: laginaren tamainak ezinezkoa egiten du ondorio esanguratsuak ateratzea, ez baitago erretzaile aktiboa den pertsonarik gaixoen artean, eta soilik hiruk kontsumitzen baitute kafea. Tamaina handiagoa duten laginen eta epe luzeagoko jarraipena duten ikerketak behar dira faktore hauen eragina aztertzeko.

5. Ondorioak

Lan honen mugak kontuan hartuta ere, hamar urte pasa ondoren aztertutako laginean PGaren diagnostikoen gorakada behatu da, beraz, adina PGa garatzeko arrisku-faktore garrantzitsua da.

10 urte igaro ondoren egindako analisisian, TCSRak PGaren garapenean duen eraginari buruz, orain arteko ikerketetan aipatu izan denarekin erlazio estua dago, eta, beraz, horren jarraipenak duen garrantzia baieztatzen da, PGa garatzeko arriskua aurreikusteko eta biomarkatzaile gisa jokatzeko duen gaitasunarengatik.

TKEren aurrekaria, nahiko prebalentzia handian azaldu da lagin horretan, eta, idorzeria, orain arteko ikerketetan esan den ez bezala, ez da faktore adierazgarria izan.

6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Cuenca L, Gil-Martinez AL, Cano-Fernandez L, Sanchez-Rodrigo C, Estrada C, Fernandez-Villalba E, Herrero MT. Parkinson's disease: a short story of 200 years. *Histol Histopathol.* 2019;34(6):573-591.
2. Son SJ, Kim M, Park H. Imaging analysis of Parkinson's disease patients using SPECT and tractography. *Sci Rep.* 2016; 30;6: 38070..
3. Scheperjans F, Derkinderen P, Borghammer P. The Gut and Parkinson's Disease: Hype or Hope? *J Parkinsons Dis.* 2018;8 (s1): S31-S39.
4. Wintraub D, Comella CL, Hom S. Parkinson's Disease—Part1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assesment. *Am J Manag Care.* 2008 ;14(2 Suppl): S40-48
5. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-1272
6. Ghazi Sherbaf F, Rostam Abadi Y, Mojtahed Zadeh M, Ashraf-Ganjouei A, Sanjari Moghaddam H, Aarabi MH. Microstructural Changes in Patients With Parkinson's Disease Comorbid With REM Sleep Behaviour Disorder and Depressive Symptoms. *Front Neurol.* 2018; 9:441
7. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol.* 2010; 67(7):798-801
8. Prange, S., Danaila, T., Laurencin, C., Caire, C., Elise, E., Merle, H., Broussolle, E., Maucort-Boulch, D., Thobois, S. Age and time course of longterm motor and nonmotor complications in Parkinson disease. *American academy of Neurology,* 92 (2), e148-e160..
9. Barone DA, Henchcliffe C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(8):1551-1564.
10. Liguori C, Paoletti FP, Placidi F, Ruffini R, Sancesario GM, Eusebi P, Mercuri NB, Parnetti L. CSF Biomarkers for Early Diagnosis of Synucleinopathies: Focus on Idiopathic RBD. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(2):3.

11. Pagano G, De Micco R, Yousaf T, Wilson H, Chandra A, Politis M. REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(10):e894-e905.
12. Kim R, Lee J, Kim HJ, Kim A, Jang M, Jeon B, Kang UJ. CSF β -amyloid42 and risk of freezing of gait in early Parkinson disease. *Neurology*. 2019;92(1):e40-e47.
13. Stirpe P, Hoffman M, Badiali D, Colosimo C. Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2016;23(11):1606-1613
14. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1):S3-S8
15. Vlaar T, Kab S, Schwaab Y, Fréry N, Elbaz A, Moisan F. Association of Parkinson's disease with industry sectors: a French nationwide incidence study. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(11):1101-1111
16. Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. The history of Parkinson's disease. Part 2 of the MSD-sponsored History of Movement Disorders exhibit, Barcelona, June 2000. *Mov Disord*. 2001 ; 16 :156-61
17. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52
18. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):1015-22.
19. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin*. 2016;34(4):955-965
20. Palacios N. Air pollution and Parkinson's disease - evidence and future directions. *Rev Environ Health*. 2017;32(4):303-313
21. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, Alépérovitch, A, Tzourio C. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4):494-5041
22. Daglas M, Adlard PA. The Involvement of Iron in Traumatic Brain Injury and Neurodegenerative Disease. *Front Neurosci*. 2018; 12:981
23. Huang CH, Lin CW, Lee YC, Huang CY, Huang RY, Tai YC, Wang KW, Yang SN, Sun YT, Wang HK. Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? A meta-analysis of population-based studies. *BMC Neurol*. 2018;18(1):184
24. Bae YH, Joo H, Bae J, Hyeon SJ, Her S, Ko E, Choi HG, Ryu H, Hur EM, Bu Y, Lee BD. Brain injury induces HIF-1 α -dependent transcriptional activation of LRRK2 that exacerbates brain damage. *Cell Death Dis*. 2018 Nov 12;9(11):1125.
25. Munoz DG, Fujioka S. Caffeine and Parkinson disease: A possible diagnostic and pathogenic breakthrough. *Neurology*. 2018;90(5):205-206.
26. Ruiz-Martinez J. Enfermedad de Parkinson por mutación vasca de la dardarina (LRRK2): estudio epidemiológico, clínico y genético [Internet].[Donostia-San Sebastian]: Universidad del País Vasco = Euskal Herriko Unibertsitatea; 2012 [Kontsulta: 2020-01-23]. 147 or. Eskuragarri: <http://hdl.handle.net/10810/17748>.
27. Ruiz Martínez J., Soria I., Gorostidi A., Estanga A., Bergareche AI, Etxart M., Emparanza J., Lopez de Munain A., Geyenechea E., Martí Massó JF. Prevalence of LRRK2 mutations in a population study in two selected rural basque villages (Spain). 2011Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2010Mar;39(2):156-61.
28. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2010;39(2):156-61.
29. Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev*. 2019; 43:37-46.
30. Ruiz-Martínez J, Gorostidi A, Ibañez B, Alzualde A, Otaegui D, Moreno F, López de Munain A, Bergareche A, Gómez-Esteban JC, Martí Massó JF. Penetrance in Parkinson's disease related to the LRRK2 R1441G mutation in the Basque country (Spain). *Mov Disord*. 2010;25(14):2340-5.
31. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1988;51:745-752.

7. Esker onak

Eskerrik asko ikerketa lan honen zuzendari eta oinarri izan diren Ruiz Martínez eta Olasagasti doktoreei. Baita lan hau gauzatzeko ezinbesteko izan den diagnostikoen bilaketan lagundu duen Javier Basterrecheari ere.

Esker onak parte hartzaileei

Eskerrak 2009 urteko ikerketako kide izan ziren Azkoitia eta Azpeitiako parte hartzaile guztiei, beraien esker eta gogo onak posible egin baitu gaur egungo ikerketa honen burutzea.

Bigarren mailako lesioen birbaskularizazioa ST segmentuaren igoera duen sindrome koronario akutuan

Non-culprit lesion revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction with multivessel disease

Nerea Mora Ayestaran¹, Felix Zubia Olaskoaga², Ignacio Roy Añón³

¹ Nafarroako Ospitale Gunea, Kardiologiako zerbitzua

² Donostia Unibertsitate Ospitalea, Zainketa Intentsiboen Unitatea

³ Nafarroako Ospitale Gunea, Kardiologiako zerbitzua

nerea.ayestaran@gmail.com

Laburpena

ST segmentuaren igoera duen sindrome koronario akutuan (STIMIA) arteria errudunaren angioplastia (AKTP) primarioa aukerako estrategia bihurtu da. Testuinguru honetan AKTP primarioa jasaten duten pazienteen % 40-65ek arteria koronario anitzen gaixotasuna (HAG) du. Ez dago argi zer egin, pazientea hemodinamikoki egonkor egonda, arteria ez errudunekin. Entsegu kliniko berriek birbaskularizazioa osatzaren aldeko datuak agerian utzi dituzte. Berrikuspen honetan STIMIA eta HAG duten pazienteen maneiuaren inguruan dagoen ebidentzia zientifikoa laburbiltzen da.

Gako-hitzak: ST igoera duen miokardioko infartu akutua; hodi anitzeko gaixotasuna; arteria ez erruduna; interbentzio koronario perkutanea.

Abstract

Percutaneous coronary intervention (PCI) of the culprit lesion is now considered the gold standard in the treatment for patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Multivessel coronary artery disease (MVD) is found in approximately 40-65% of patients with STEMI undergoing primary PCI. The optimal reperfusion strategy and timing of revascularization (MV-PCI, S-PCI or IRA-PCI) in hemodynamically stable patients with STEMI and multivessel disease remains uncertain. Recent studies suggest that complete revascularization is superior to culprit-only revascularization in this context. In this review we summarize the available evidence on treatment options for patients with STEMI and MVD.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction; multivessel disease; non-infarct related artery; percutaneous coronary intervention.

Bidalia: 2019ko abenduaren 30ean

Onartua: 2020ko martxoaren 28an

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020.292>

1. Sarrera eta helburuak

ST segmentuaren igoera duen sindrome koronario akutuan (STIMIA), angioplastia (AKTP) primarioa arteria erruduna irekitzeko aukerako estrategia bihurtu da, betiere denbora-tarte egokiak errespetatuz eta esperientzia duen talde batek egin baldin badezake. Testuinguru horretan AKTP

primarioa duten pazienteen % 40-65ek arteria koronario anitzen gaixotasuna du (HAG). Paziente horiek, soilik arteria errudunaren buxada duten pazienteekin alderatuz, hilkortasun, MIA errepikari eta birbaskularizazio-tasa handiagoak dituzte eta, azken finean, pronostiko okerragoa dute (1). Infartuarekin erlazionaturiko arteria lehenbailehen ireki beharra dago, baina oraindik ez dago argi zer egin, pazientea hemodinamikaren aldetik egonkor egonda, buxada nabarmenak dituzten arteria ez errudunekin.

Arteria ez errudunari dagokionez, hiru estrategia nagusi daude: (a) jarrera kontserbadorea (IRA-PCI, infartuarekin erlazionaturiko arteria AKTP bitartez ireki ondoren tratamendu medikoa ezarriko da, arteria ez errudunaren birbaskularizazioa soilik sintomak daudenean edo eragite-testean iskemiaren zeinuak agertzen baldin badira eginez), (b) etapakako birbaskularizazioa (S-PCI, momentu akutuan infartuarekin erlazionaturiko arteria AKTP bitartez irekiko da, arteria ez erruduna bigarren une batean irekiz) eta (c) momentu akutuko birbaskularizazio osoa (MV-PCI, epe akutuan infartuarekin erlazionaturiko arteria irekitzeaz gain, buxada esanguratsuak dituzten arteria ez errudunak ere irekiko dira). Estrategia bakoitzak abantaila eta desabantaila teoriko batzuk ditu (1. taula, 2).

1. taula. IRA-PCI, S-PCI eta MV-PCI estrategien abantaila eta desabantaila teoriko nagusiak.

Estrategia	Abantailak	Desabantailak
IRA-PCI	<ul style="list-style-type: none"> -Arteria erruduna soilik irekitzea, arteria ez errudunak tratatzearen konplikazioak saihestuz. -Prozedura laburragoa. -Iskemiaren zeinuak ikusiz gero, birbaskularizazioa osatzeko aukera. -Pazientearekin eta familiarekin aukera terapeutiko desberdinen abantaila eta desabantailen inguruan eztabaidatzeko aukera. 	<ul style="list-style-type: none"> -Iskemia eragin dezaketen edo ezegonkorrak izan daitezkeen lesioak tratatu gabe uztea. -Iskemia errepikakorra ez prebenitzea.
S-PCI	<ul style="list-style-type: none"> -Birbaskularizazio osoa. -Paziente egonkortuarekin jardutea (segurtasuna). -Pazientearekin eta familiarekin aukera terapeutiko desberdinen abantaila eta desabantailen inguruan eztabaidatzeko aukera. 	<ul style="list-style-type: none"> -Ekonomikoak. -Ospitalizazio-denbora luzeagoa (ospitaleratzean zehar eginez gero). -Arteria ez errudunak tratatzean konplikazioak (AKTPrekin erlazionaturiko enbolizazio distala, odoljariora, albo-odoleztapena galdu eta infartu gabeko eremuetan iskemia-arriskua, etab.). -Lesio asintomatikoak tratatzeko arriskua (zein arteria errudun tratatu zehazteke). -Momentu egokiena zehazteke. -Pazienteak hemodinamikako laborategira itzuli beharra.
MV-PCI	<ul style="list-style-type: none"> -Birbaskularizazio osoa. -Distantziara iskemiaren tratamendua. -Bigarren mailako lesio ezegonkorrak tratatu. -Pazientearen erosotasuna (ez da hemodinamikako laborategira itzuli behar). 	<ul style="list-style-type: none"> -Kontraste gehiago/ kontrastearen ondoriozko nefropatiaren arriskua. -Erradiazio gehiago. -Prozedura luzeagoa. -Arteria ez errudunak tratatzean konplikazioak (AKTPrekin erlazionaturiko enbolizazio distala, odoljariora, albo-odoleztapena galdu eta infartu gabeko eremuetan iskemia-arriskua, etab.). -Stent-aren tronbosiaren arrisku handiagoa. -Tronbosiaren eta inflamazioaren joera duen ingurunean jardutea. -Espasmo koronarioak arteria ez errudunen larritasuna handiagotzea.

RA-PCI (jarrera kontserbadorea), S-PCI (etapakako birbaskularizazioa) eta MV-PCI (momentu akutuko birbaskularizazio osoa) estrategien abantaila eta desabantaila teoriko nagusiak (taula egokitua, 2). Laburdurak: AKTP, angioplastia koronario transluminal perkutanea.

Azken urteetan argitaratu diren entsegu klinikoek (PRAMI, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI, COMPARE-ACUTE) eta berezik argitaratu berri den COMPLETE ikerketak buxadura nabarmenak dituzten arteria ez errudunak irekitzea onuragarria izan daitekeela iradokitzen dute. Errebisio honen helburua, STIMIA eta HAG duten pazienteen maneiuaren inguruan dagoen ebidentzia zientifikoaren bilaketa egitea da, estrategia egokiena zein den argitu nahian.

2. Material eta metodoak

Bilaketa Pubmed bilatzailea erabiliz egin da. Denbora eta hizkuntza mugatu gabe, eskuragarri dagoen bibliografiaren bilaketa honako hitz gakoak erabiliz egin da: “PCI” “coronary angioplasty” “revascularization” “STEMI” “ST-elevation myocardial infarction” “complete PCI” “culprit only PCI” “staged” “complete” “simultaneous” “preventive angioplasty” “non-infarct-related artery” eta “multivessel disease”. IRA-PCI, MV-PCI edo/eta S-PCI alderatzen dituzten ikerketak (metaanalisiak, entsegu klinikoak, kohorteak eta erregistroak) hautatu dira. Aukeraturiko ikerketen erreferentziak aztertu dira, potentzialki interesgarriak izan daitezkeen artikulua gehigarrien bila.

Aukeraketa-irizpideak honakoak izan dira: (a) gizakietan eginiko ikerketak, (b) ikerketa mota (metaanalisiak, entsegu klinikoak, kohorteak eta erregistroak) (c) STIMIA eta hodi anitzeko gaixotasuna duten eta AKTP primarioa jasan duten pazienteak (d) IRA-PCI, MV-PCI edo/eta S-PCI alderatzen dituzten ikerketak.

Baztertze-irizpideei dagokienez, soilik talde berezien maneia (shock kardiogenikoa, buxadura kronikoak, diabetesa, giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa) aztertzen duten artikulua baztertu dira.

3. Emaizak

3.1. Giden gomendioak

Duela gutxira arte giden gomendioek bereziki emaitza kontraesankorrak zituzten eta oso heterogeneoak ziren behaketa-ikerketetan eta potentzia txikiko entsegu klinikoetan oinarritzen ziren. Gomendioak bereziki segurtasun-aldagaietan eta MV-PCI pazienteen emaitza okerragoak agerian uzten dituzten behaketa-ikerketa eta metaanalisisetan oinarritzen ziren (3).

Hala ere, azken urteetan argitaratu diren entsegu klinikoek (PRAMI, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI, COMPARE-ACUTE) eta bereziki argitaratu berri den COMPLETE entsegu klinikoak birbaskularizazioa osatzea onuragarria eta segurua dela iradokitzen dute, pixkanaka giden gomendioak aldatuz eta gure praktika klinikoan eraginez.

Hala, momentu honetan indarrean dagoen *European Society of Cardiology (ESC)* gidaren arabera, alta aurretik arteria ez errudunen birbaskularizazioa egitea baloratzea gomendatzen dute (IIaA) (4). Horrek aurreko gidekiko aldaketa bat dakar, bertan ez baitzen gomendatzen arteria ez errudunaren angioplastia egitea, shock kardiogenikoan zeuden pazienteetan eta arteria erruduna ireki ondoren iskemiarekin jarraitzen zuten pazienteetan salbu (IIaB) (5).

European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) gidak antzeko gomendia ematen du: alta aurretik arteria ez errudunen birbaskularizazioa egitea baloratu daiteke (IIaA), birbaskularizazio osoa egiteko momentu egokiena oraindik argitzeke egonik (6).

Azkenik, *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)* gidak, iskemia miokardikoaren sintomak dituzten pazienteetan 2. denbora batean (S-PCI) arteria ez errudunaren angioplastia egitea gomendatzen du (IC) eta test ez inbasiboetan arrisku ertaina edo

altua adierazten duten aurkikuntzak dituzten pazienteetan ere zentzuzkoa izan daitekeela dio (IIaB) (7). MV-PClri dagokionez, gidaren eguneratze bat egon zen 2015. urtean (3); hemodinamikaren aldetik egonkor dauden pazienteetan momentu akutuan arteria ez errudunaren angioplastia errefusatzetik (IIIB), paziente jakin batzuetan MV-PCI zein S-PCI aintzat hartu daitekeela esatera (IIbB).

Testuan zehar azterturiko ikerketa desberdinen parte-hartze zein baztertze-baldintzak, definizioak, oinarrizko ezaugarriak, emaitza nagusiak eta mugak eranskinetako tauletan biltzen dira.

3.2. Soilik arteria erruduna irekitzearen aldeko datuak

Behaketa-ikerketa ugari arteria ez errudunetan AKTP prebentiboa egitearen arriskuak onurak baino handiagoak direla diote (prozeduran zeharreko konplikazioak, prozedura-denbora luzeagoa, kontrastearen ondoriozko nefropatia eta stent-aren tronbosia); are gehiago, maiz MV-PCI taldeko pazienteetan emaitza okerragoak agerian uzten dituzte.

Gainera, miokardioko infartu akutuen testuinguruan ematen den erantzun inflamatorio sistemikoaren eta hodian espasmoaren ondorioz, koronarioen odoleztapen orokorra gutxitu daiteke (8), eta, beraz, momentu akutuan esanguratsuak diruditen lesioak benetan esanguratsuak ez izatea gerta liteke.

Eskuragarri dauden behaketa-ikerketak nahiko heterogeneoak dira aztertzen dituzten aldagaiei eta jarraipenari dagokienez (eranskinetako 2. taula). MV-PCI taldean Varanik (9) eta Hannanek (10) ospitale barnean, Tomak (11) 90 egunera eta Iqbalek (12) urtebetera hilkortasun altuagoa erakutsi arren, Bauerek (13) eta Cavenderek (14) hemodinamikaren aldetik egonkor dauden pazienteetan ospitale barneko hilkortasunean ez dute desberdintasunik ikusi.

Aipatu beharra dago behaketa-ikerketek, beraien izaera dela-eta, aleatorizazio-gabeziarekin erlasionaturiko alborapenak (aukeraketa-alborapena), nahaste-faktore ugari eta orekatu gabeko taldeak (paziente kopuru zein oinarrizko ezaugarriari dagokienez) izateko arrisku handia dutela. Eranskinetako 3. taulan ikusi daitekeen bezala, maiz MV-PCI estrategia okerrago dauden pazienteetan egiten da eta, beraz, erregistroen emaitzak kontu handiz aztertu behar ditugu. Hori kontuan izanik, Jaguszewskik (15) STIMIA eta HAG duten "Swis AMIS Plus" erregistroko pazienteak (n=4,941) beren arriskuaren arabera estratifikatu dituzte, IRA-PCI (n=3,833) eta MV-PCI (n=1,108) estrategietan ospitale barneko hilkortasuna eta GZKKNak (gertakari zerebrobaskular eta kardiako kaltegarri nagusiak) aztertuz. MV-PCI taldean ospitale barneko hilkortasuna altuagoa izan da (OR:1,80; KT%95:1,37-2,38; p<0,001), baina pazienteak arriskuaren arabera estratifikatu ondoren, ez dirudi MV-PCIk ospitale barneko hilkortasun altuagoa dakarrenik. Are gehiago, MV-PCI strategiaren erabilera ez da ospitale barneko hilkortasunaren iragarle gisa identifikatu.

3.3. Estrategien artean ez da desberdintasunik ikusi

Shock kardiogenikoan dauden pazienteak barne hartzen dituzten Santos (16) eta Jaguszewskik (15) eginiko behaketa-ikerketetan, ospitale barneko hilkortasunari dagokionez ez da desberdintasunik ikusi. Modu berean, Bauer (13) eta Cavenderek (14) beste aldagai batzuetan birbaskularizazioa osatzaren aurkako datuak aurkeztu arren, hemodinamikaren aldetik egonkor dauden pazienteetan ez dute hilkortasunaren handitzerik ikusi. Datu hauek ez datoz bat Varanik (9) adierazitakoarekin, shock kardiogenikoan dauden pazienteak barne harturik MV-PCIn ospitale barneko hilkortasun altuagoa erakutsi baitu.

Behaketa-ikerketak hauek ez ezik, hiru entsegu klinikok ere ez dute estrategien arteko desberdintasunik erakutsi. 2004. urteko HELP-AMI entsegu klinikoak (n=69), 12 hilabetetan zehar birbaskularizazioa errepikatzeko beharra eta bigarren aldagai gisa GKKN (hilkortasuna, MIA errepikaria eta larrialdiko birbaskularizazio-beharra) aztertu ondoren, ez du desberdintasunik erakutsi IRA-PCI (n=17) eta MV-PCI (n=52) estrategien artean, % 35 vs % 17 (p=0,247) eta % 3,8 vs % 0 (p=0,164), hurrenez hurren (17). Hala ere, potentzia txikiko ikerketa baten aurrean gaude, taldeak ez daude ondo orekatuta paziente kopuruari dagokionez eta gainera argi dago garai horretan eskuragarri zegoen tratamendu medikoa eta stent motak eta gaur egun dauden baliabideak ez direla berdinak.

Beste alde batetik, birbaskularizazio-estrategia desberdinek ezker bentrikularen funtzioan izan dezaketen eragina aztertzen da, ezkerreko bentrikularen disfuntzioa epe motz zein luzeko konplikazioen eta hilkortasunaren iragarle garrantzitsua baita (18). Hori kontuan izanik, Dambrinkek (n=121) IRA-PCI (n=41) eta S-PCI (n=80, <3 aste) estrategiek eiekzio-frakzioan duten eragina aztertu dute. 6 hilabeteko jarraipenaren ondoren, ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitu IRA-PCI (%56,9±9,3) eta S-PCI (%58,9±9,4) estrategien artean, p=0,362 izanik (19).

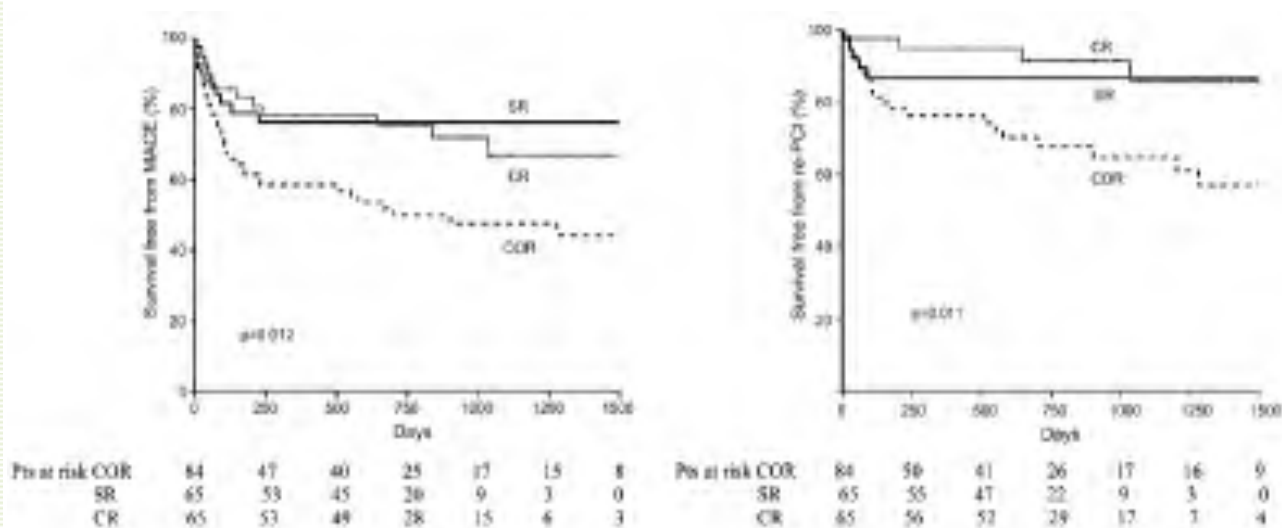
2015. urtean argitaratu zen PRAGUE-13 entsegu kliniko irekian ere (n=214), ez da desberdintasunik ikusi IRA-PCI (n=108) eta S-PCI (n=106, 3-40 egun) estrategien artean. 38 hilabeteko jarraipenaren ondoren, GKKN aldagai konposatua (hilkortasuna, MIA errepikaria eta istripu zerebrobaskularra) IRA-PCI taldeko pazienteen % 13,9an eta S-PCI taldeko % 16,0an gertatu da (HR:1,35; KT%95:0,66- 2,74; p=0,407). Aldagai nagusiaren banakako osagaietan eta arteria ez errudunaren birbaskularizazioan (HR:0,51; KT%95:0,24-1,11; p=0,089) ere ez da desberdintasun estatistikoki esanguratsurik ikusi (20).

3.4. Birbaskularizazioa osatzearen aldeko datuak

Hodi anitzeko gaixotasuna gaixotasun koronario aurreratu baten isla da eta atherosklerosi zehaztugabe honek plaken ezegonkortasuna, karga iskemiko handia eta infaturik gabeko zonetan uzkurgarritasun desegokia eragin dezakeela dirudi (21). Birbaskularizazioa osatzea, arteria ez errudunak irekiz pazienteen karga iskemikoa gutxitu eta biziraupena hobetuko delako hipotesian oinarritzen da.

Jeger (8) eta Manarik (22) eginiko behaketa-ikerketek ez ezik, orain arte egin diren entsegu kliniko gehienek ere birbaskularizazioa osatzearen aldeko datuak erakutsi dituzte.

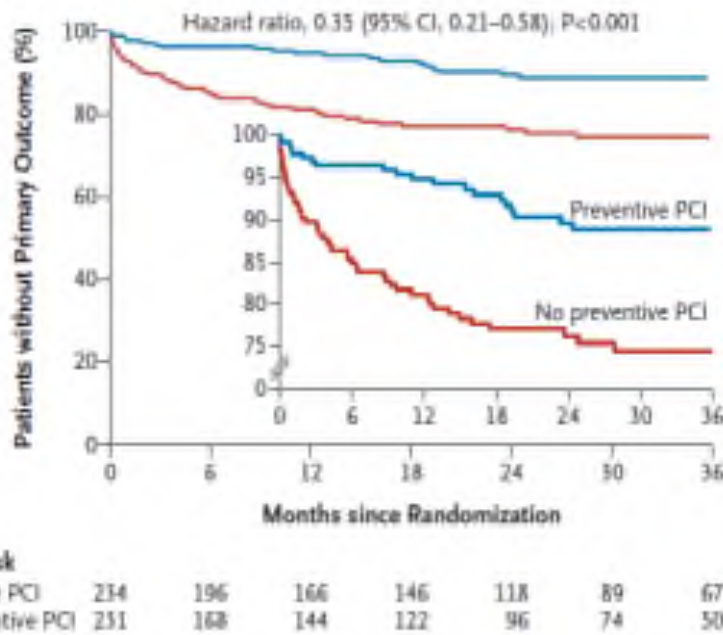
Politik (n=214) IRA-PCI (n=84), S-PCI (n=65, 56,8 ±12,9 egun) eta MV-PCI (n=65) estrategiak alderatu ditu, 30 hilabetetan zehar GKKNak aztertuz (hilkortasuna, ospitale barneko hilkortasuna, MIA errepikaria, sindrome koronario akutuagatik ospitaleratu beharra eta birbaskularizazioa errepikatu beharra). IRA-PCI estrategiarekin alderatuz, MV-PCI (HR:0,495; KT%95:0,262-0,933, p=0,030) zein S-PCI (HR:0,377; KT%95:0,194-0,732, p=0,004) estrategiek GKKN izateko arrisku gutxiago erakutsi dute. GKKNen gutxitze hau, ospitale barneko hilkortasuna (p=0,037), berrito ospitaleratzea (p<0,001) eta birbaskularizazioa errepikatu beharra (p<0,001) gutxitzearen bitartez gertatu da. Izan ere, MIA errepikarian eta hilkortasunean ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitu. Kaplan-Meier grafikoan ikusten denez (1. irudia), birbaskularizazio osoko taldeetan GKKN zein AKTP gabeko biziraupenak handiagoak izan dira, S-PCI eta MV-PCI taldeen artean desberdintasunik ikusi gabe (p=0,815 eta p=0,467, hurrenez hurren) (23).



1. irudia. Politik buruturiko entsegu klinikoko hiru estrategien GKKN gabeko eta AKTP gabeko biziraupenen Kaplan-Meier grafikoak. Hiru estrategien GKKN gabeko biziraupena (ezkerreko grafikoa) eta AKTP gabeko biziraupena (eskuineko grafikoa) ageri dira. Lerro jarraituak S-PClri (irudian SR), punteatuak MV-PClri (irudian CR) eta trazudunak IRA-PClri (irudian COR) egiten diete erreferentzia. Laburdurak: AKTP (irudian PCI), angioplastia koronario transluminal perkutaneo; GKKN (irudian MACE), gertakari kardiako kaltegarri nagusiak.

Ikerketaren mugei dagokionez, taldeak ez daude ondo orekatuta paziente kopuruari dagokionez, eta S-PCI taldean hiru hodiren gaixotasuna duten paziente gehiago daude.

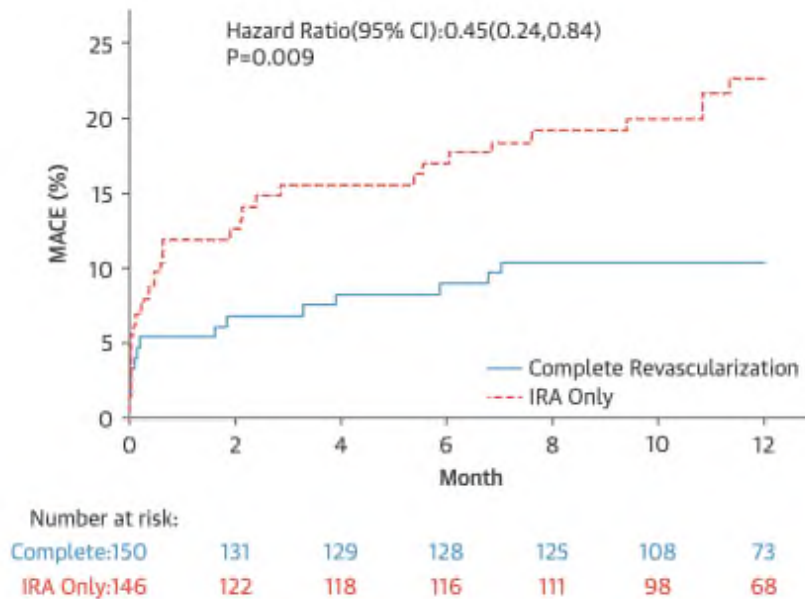
PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) entsegu kliniko irekian (n=465), IRA-PCI (n=234) eta MV-PCI (n=231) estrategiak alderatu dituzte. 23 hilabetetan zehar GKKNak aztertu ondoren (bihotz-hilkortasuna, MIA errepikaria eta angina errefraktarioa), angioplastia prebentiboak GKKN modu esanguratsu batean murriztu du (HR:0,35; KT%95:0,21–0,58; p<0,001), murrizketa hori lehenengo 6 hilabeteetan dagoeneko agerikoa izanik eta jarraipenean zehar mantenduz (2. irudia). Aldagai nagusiaren osagaiei dagokionez, MIA errepikaria (HR:0,32; KT%95:0,13–0,75; p=0,009) eta angina errefraktarioa (HR:0,35; KT%95:0,18–0,69; p=0,002) modu esanguratsuan murriztu dira, baina arrazoi kardiakoen ondoriozko heriotza-kasu gutxiago egon badira ere, ez dira modu esanguratsuan murriztu (HR:0,34; KT%95:0,11–1,08; p=0,07). Modu berean, MV-PCI jasan duten pazienteek birbaskularizazio-behar gutxiago izan dute (HR: 0,30; KT%95:0,17–0,56; p<0,001, bigarren mailako aldagaia) (24).



2. irudia. PRAMI entsegu klinikoko aldagai nagusiaren Kaplan-Meier grafikoa. Aldagai nagusia (GKKN) bihotzeko arrazioen ondoriozko hilkortasunaren, MIA errepikariaren eta angina errefraktarioaren batura da. Barneko grafikoak emaitza berdinak adierazten ditu, baina eskala handiagoan. “Preventive PCI”-k MV-PCIrri egiten dio erreferentzia eta “No preventive PCI”-k IRA-PCIrri. Laburdurak: GKKN, bihotz-gertakari kaltegarri nagusiak; MIA, miokardioko infartu akutua.

Ikerketaren mugei dagokienez, ikerketaren ikuspuntu dikotomikoa aipatu beharra dago (≥ 50 buxada birbaskularizatzeko hautagarri kontsideratu dute, estenosi larriak eta ez hain larriak talde berean sartuz eta ebaluazio morfologiko zein funtzionalik egin gabe). Ikerketa 600 paziente biltzeko diseinatuta zegoen, baina aldagai nagusian birbaskularizazio osoaren aldeko desberdintasun esanguratsua topatu zirenez, goiz geldiarazi zuten. Hori kontuan izanik, emaitza hauek kontu handiz aztertu behar ditugu, entsegu klinikoa goiz eteteak tratamenduaren eragina gainestimatzea eragin baitezake, bereziki laginaren tamaina txikia eta aztertzen ari den gertaera beste banakako gertakarien elkarketa izanik.

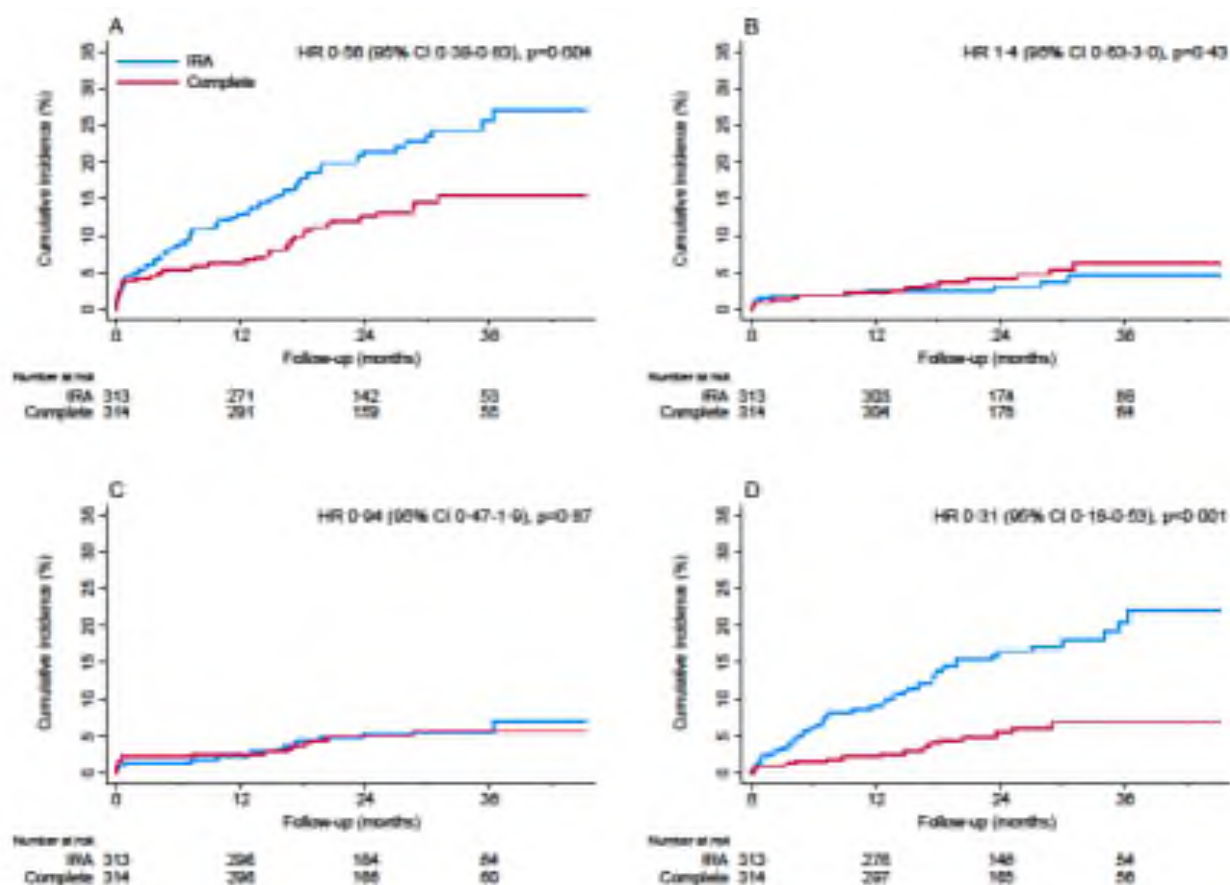
CVLPRIT (Complete Versus Culprit-Lesion Only Primary PCI) entsegu kliniko irekian (n=296), IRA-PCI (n=146) eta birbaskularizazio osoa alderatu dira (MV-PCI [n=96] eta alta aurretik eginiko S-PCI [n=54] berezi gabe). 12 hilabetetan zehar GKKN aztertu ondoren (hilkortasuna, MIA errepikaria, BG eta birbaskularizazioa errepikatu beharra), birbaskularizazio osoa jasan duten pazienteetan GKKN modu esanguratsuan txikiagoa izan da (HR: 0,45; KT%95: 0,24-0,84; p=0,009, 3. Irudia). Aldagai nagusiaren osagaietan ere kasu gutxiago egon arren, emaitzak ez dira estatistikaren aldetik esanguratsua izan: hilkortasuna (HR: 0,38; KT%95: 0,12-1,20; p=0,09), MIA (HR: 0,47; KT %95: 0,09-2,59; p=0,38), BG (HR: 0,47; KT %95: 0,16-1,38; p=0,16) eta birbaskularizazioa errepikatu beharra (HR: 0,46; KT %95: 0,20-1,08; p=0,07) (25, 26). Ikerketa horren epe luzeagoko emaitzak argitaratu berri dira (27). Bertan, batez beste 5.6 urteko jarraipenaren ondoren GKKN gutxiago eman dira birbaskularizazio osoko taldean (% 24,0 vs % 37,7, HR: 0,57; KT%95: 0,37-0,87; p=0,0079).



3. irudia. CVLPRIT entsegu klinikoko aldagai nagusiaren Kaplan-Meier grafikoa. Aldagai nagusia (GKKN, irudian MACE) edozein arrazoiren ondoriozko hilkortasunaren, MIA errepikariaren, BG eta birbaskularizazioa errepikatu behararen batura da. “Complete PCI”-k MV-PCIri eta ospitalizazioan zehar eginiko S-PCIri egiten dio erreferentzia eta “IRA Only PCI”-k IRA-PCIri. Laburdurak: GKKN, gertakari kardiako kaltegarri nagusiak; MIA, miokardioko infartu akutua; BG, bihotz-gutxiegitasuna.

Ikerketaren mugei dagokienez, entsegu klinikoa ez dago diseinatuta aldagai nagusiaren osagaien arteko desberdintasunak ikusteko (potentzia estatistiko baxua) ez eta MV-PCI eta ospitalizazioan zehar eginiko S-PCI alderatzeko ere. Ikerketan birbaskularizazio osoko bi estrategiak alderatu arren (MV-PCI taldean GKKN gutxiago ikusiz), datu hauetatik ezin da ondorio sendorik atera, azpialde hauetan laginaren tamaina txikia eta talde batean edo bestean sartzea ez baita ausazkoa izan (erabakia medikuek hartu dute, zergati klinikoetan oinarrituz). Modu berean, ezin da aukeraketa-alborapena erabat baztertu, aleatorizazioa angiografiaren emaitzak izan ondoren egin baita. Pazienteen oinarritzko ezaugarriei dagokienez, IRA-PCI taldean tronboen aspiraziorako kateterra gehiago erabili da ($p=0,047$). Desberdintasuna estatistikaren aldetik esanguratsua izan arren, ez dirudi klinikoki aintzakotzat hartzeko modukoa izan daitekeenik edo estrategien alderaketan eragin handia izan dezakeenik. Izan ere, gaiaren inguruko ebidentzia berriak tronboen aspiraziorako kateterraren erabileraren abantailak zalantzan jartzen ditu (7).

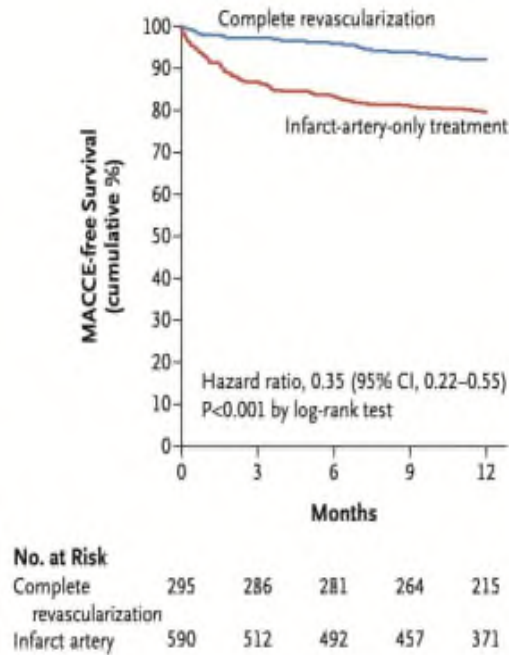
DANAMI 3-PRIMULTI entsegu kliniko irekian ($n=627$) IRA-PCI ($n=313$) eta alta aurretik eginiko S-PCI ($n=314$, 2. egunetik aurrera, betiere alta aurretik) alderatu dira. 12 hilabetetan zehar GKKN aztertu ondoren (hilkortasuna, MIA errepikaria eta birbaskularizazioa errepikatu beharra), S-PCI taldean esanguratsuki baxuagoa izan da (HR:0,56; KT%95:0,38-0,83; $p=0,004$). Gutxitze hori birbaskularizazio-beharra gutxitzearen bitartez eman da (HR:0,31; KT%95:0,18- 0,53; $p<0,0001$), hilkortasunean (HR:1,40; KT%95:0,63-3,00; $p=0,43$) eta MIAn (HR:0,94; KT%95:0,47-1,90; $p=0,87$) ez baita desberdintasun esanguratsurik topatu (4. irudia) (28).



4. irudia. DANAMI 3-PRIMULTI entsegu klinikoko aldagai nagusiaren (A), hilkortasunaren (B), MIaren (C) eta birbaskularizazioa errepikatu beharraren (D) Kaplan-Meier grafikoak. Aldagai nagusia (GKKN) edozein arrazoiren ondoriozko hilkortasunaren, MIA errepikariaren eta iskemiaren ondorioz birbaskularizazioa errepikatu beharraren batura da. “Complete”-k S-PCIri eta “IRA”-k IRA-PCIri egiten diete erreferentzia. Laburdurak: GKKN, bihotzeko gertakari kaltegarri nagusiak; MIA, miokardioko infartu akutua; HR, hazard ratio.

Ikerketaren mugei dagokienez, ikerketa DANAMI-3 entsegu-programaren parte denez, pazienteak aurretik stent-aren ezarpen atzeratua (DANAMI-3-DEFER) eta postkondizionamendu iskemikoa (DANAMI-3-POSTCON) aztertzeko aleatorizatuak izan dira, cox erregresioan interakziorik ikusi gabe. Bestalde, FFR (fractional flow reserve) soilik ikerketaren adar batean erabili denez, taldeen arteko alderagarritasuna ezin da bermatu. Izan ere, S-PCI adarrera aleatorizatutako pazienteen % 31n ez da birbaskularizazioa osatu, buxadura hemodinamikaren aldetik esanguratsua ez izateagatik. Modu berean, prozedura STIMIaren errekupeazio-fasean zehar egin da (2. egunetik aurrera, miokardioa oraindik egonkortu gabe egonik) eta horrek FFRaren balioaren fidagarritasunean eragina izan dezake.

DANAMI-3-PRIMULTI entseguaz gain, beste bi entsegu klinikotan ere birbaskularizazioa FFR bidez gidatu da. COMPARE-ACUTE entsegu klinikotan (n=885), IRA-PCI (n=590) eta FFRak gidaturiko birbaskularizazio osoa alderatu dira (n=295). Birbaskularizazio osoa kasu gehienetan prozedura berdinean egin da (MV-PCI), baina kasu batzuetan medikuaren irizpidearen arabera (lesio konplexuak, arazo logistikoak...) birbaskularizazioa bigarren denbora batean osatu da (S-PCI), betiere alta aurretik eta ahal izanez gero lehenengo 72 orduetan burutuz. 12 hilabetetan zehar GKKN aztertu ondoren (edozein arrazoiren ondoriozko hilkortasuna, MIA, birbaskularizazioa eta istripu zerebrobaskularra), birbaskularizazio osoa jasan duten pazienteetan GKKN modu esanguratsuan txikiagoa izan da (HR: 0,35; KT%95: 0,22-0,55; p<0,001, 5. irudia). Hala ere, aldaketa hori bereziki birbaskularizazioa errepikatu behar izanak gidatu du (HR:0,32; KT%95: 0,20-0,54; p<0,001), hilkortasuna eta MIA bezalako aldagai gogorretan desberdintasunik aurkitu gabe (29).

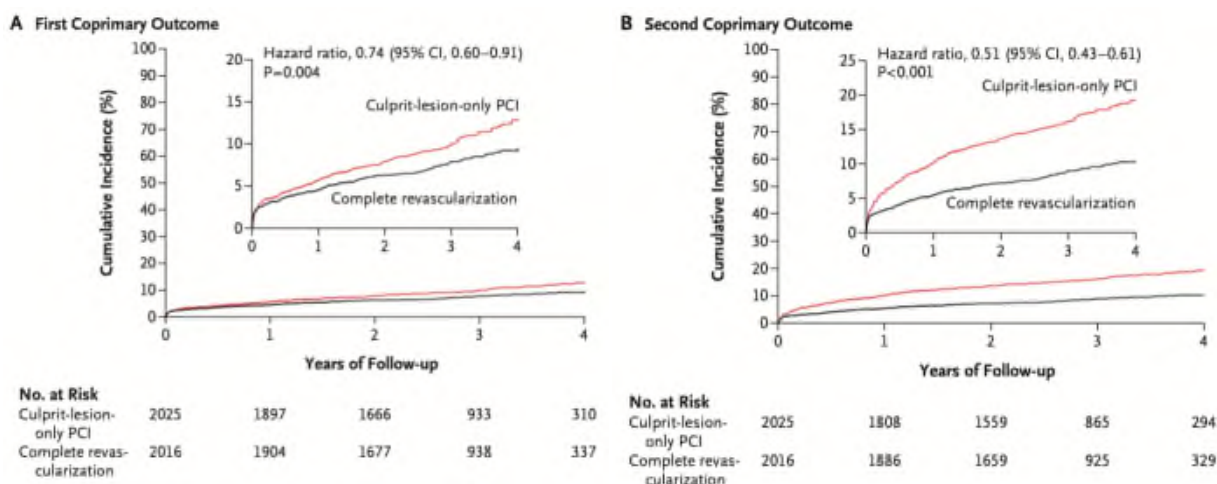


5. irudia. COMPARE-ACUTE entsegu klinikoko aldagai nagusiaren Kaplan-Meier grafikoa.

Aldagai nagusia (GKKN, irudian MACCE) edozein arrazoren ondoriozko hilkortasunaren, MIAren, birbaskularizazioaren eta istripu zerebrobaskularraren batura da. Laburdurak: GKKN, gertakari kardiako kaltegarri nagusiak; MIA, miokardioko infartu akutua; HR, hazard ratioa.

DANAMI-3-PRIMULTI entsegu klinikoan gertatu zen bezalaxe, entsegu kliniko honetan ere angiografiaren aldetik esanguratsuak ziruditen arteria ez errudunen erdiak ez dira funtzionalki esanguratsuak izan (FFR >0,80). Aipatu dugunez kontuan eduki behar da FFRa STIMIaren fase akutuan egin dela eta bertan mikrozikulazioan gertatzen diren aldaketa hemodinamikoek emaitzen fidagarritasunean eragina izan dezaketela. Modu berean, entsegu klinikoa ireki denez, pazienteak zein medikuak koronariografiaren emaitza jakiteak jarraipenean zehar birbaskularizazio-prozedura gehiago eskatzea eragin dezake, hau izanik, hain zuzen ere, MV-PCI prozeduraren aldeko emaitza nagusia.

Azkenik, 2019. urtearen amaieran COMPLETE entsegu klinikoa argitaratu berri da, egun argitaratuta dauden entsegu klinikoen artean potentzia estatistiko handiena duena. Entsegu kliniko horretan IRA-PCI (n=2025) eta S-PCI (n=2016) estrategiak alderatu dira. Jarraipenean zehar, bi ko-aldagai nagusiak (1 arrazoi kardiobaskularren ondoriozko hilkortasuna eta MIA aldagai konposatua; 2 hilkortasun kardiobaskularra, MIA edo iskemiak gidaturiko birbaskularizazioa) baxuagoak izan dira birbaskularizazio osoa jaso duten pazienteetan (HR: 0,74; KT%95: 0,60-0,91; p=0,004; HR: 0,51; KT%95: 0,43-0,61; p<0,001, hurrenez hurren, 6. irudia). Hala ere, desberdintasun hori MIA errepikarien gutxitzeak gidatu du, bereziki ST segmentuaren igoera ez duen MIAen gutxitzeak (% 3,27 vs 5,19), hilkortasun kardiobaskularrean desberdintasunik aurkitu gabe (30).



6. irudia. COMPLETE entsegu klinikoko lehenengo eta bigarren ko-aldagai nagusien Kaplan-Meier grafikoak. Lehenengo ko-aldagai nagusia (A) arrazoi kardiobaskularren ondoriozko hilkortasunaren eta MIA aldagaien batura da, eta bigarren ko-aldagaiak (B) MIA, hilkortasun kardiobaskularra eta iskemiak gidaturiko birbaskularizazioa batzen ditu.

3.5. Birbaskularizazioa osatuz gero, zein da estrategiarik egokiena?

Etapakako birbaskularizazioa (S-PCI) aurreko bi estrategien (IRA-PCI eta MV-PCI) bitarteko estrategia bat da. Birbaskularizazioa osatzearen bitartez pazientearen karga iskemikoa gutxitzea eta horrela biziraupena hobetzea bilatzen du, MV-PCI strategiaren desabantaila batzuk saihestuz. Paziente egonkortuarekin jarduten duzu, baina pazienteek hemodinamikako laborategira itzuli behar dute (bigarren prozedura batek eragin ditzakeen konplikazioak bere gain hartuz) eta horrek ospitalizazio-denbora eta gastu ekonomikoak handitzen ditu. Birbaskularizazioa osatzeko estrategiarik egokiena zein den zehaztea ez da erraza, galdera horri erantzuna emateko dugun ebidentzia oso urria baita. Izan ere, birbaskularizazio osoko MV-PCI eta S-PCI strategiak alderatzen dituzten ikerketa gutxi izateaz gain, potentzia estatistiko txikikoak dira, oso heterogeneoak aldagaiei eta jarraipenari dagokienez eta, gainera, etapakako birbaskularizazioa egiteko momenturik egokiena argitzeke dagoenez, S-PCI strategiaren barnean aniztasun handia dago.

Kornowskik (31) aztertutako kohortean MV-PCI estrategia hilkortasunarekin, stent-aren tronbosiarekin eta odoljario handiagorekin erlazionatuta dagoela ikusi da. Kornowskik ez ezik, Varanik (9) eta Manarik (22) eginiko behaketa-ikerketek ere MV-PCI strategiaren aurkako datuak agerian utzi dituzte. Bi ikerketetan MV-PCI taldeko pazienteek 30 egunera hilkortasun altuagoa izan dute, baina Varanik laginetik Killip III eta IV duten pazienteak kendu ondoren eta Manarik 2 urteko jarraipenean zehar desberdintasun hauek desagertu egin dira. Gainera, pazienteen oinarrizko ezaugarriak oso desberdinak dira, MV-PCI taldean arriskuko ezaugarri gehiago agertuz.

Hala ere, datu hauek ez datoz bat S-PCI eta MV-PCI strategiak alderatzen dituzten entsegu klinikoekin.

2004. urtean Ochalak (n=92) birbaskularizazio osoko bi estrategiek ezkerreko bentrakuluaren eiekzio-frakzioaren berreskurapenean duten eragina aztertu zuten eta MV-PCI taldean eiekzio-frakzioaren hobekuntza azkarragoa eta handiagoa ikusi zuten. Bigarren aldagai gisa GKKNak ere aztertu dituzte (hilkortasuna, MIA errepikaria eta birbaskularizazioa errepikatu beharra), eta bi strategiaren artean desberdintasunik ez zuten ikusi (18).

Hala ere, argi dago garai horretan eskuragarri zeuden baliabideak eta gaur egungoak ez direla berdinak. Hau kontuan izanik, Tarasovek (n=89) bigarren belaunaldiko stent farmakoaktiboek

(Zotarolimus) birbaskularizazio osoan dituzten emaitzak aztertu dituzte, MV-PCI (n=46) eta S-PCI (n=43, $8,5 \pm 4,2$ egun) estrategiak alderatuz. 6 hilabetetan zehar GKKNak aztertu ondoren (hilkortasuna, MIA errepikaria eta birbaskularizazioa errepikatu beharra), behin-behineko emaitzek ez dute desberdintasun esanguratsurik erakutsi bi estrategien artean (32).

Modu berean, Maamounek (n=78) S-PCI (n=36, <7 egun) eta MV-PCI (n=42) estrategiak alderatu dituzte. 12 hilabetetan zehar GKKNak aztertu dituzte (hilkortasuna, MIA errepikaria, angina errepikariagatik ospitaleratu beharra, birbaskularizazioa errepikatu beharra eta istripu zerebrobaskularra), bi taldeen artean desberdintasun estatistikoki esanguratsurik topatu gabe (33).

Ochala, Tarasov eta Maamounek eginiko entsegu klinikoek ez ezik, Politik ere ez du desberdintasunik erakutsi bi estrategien artean GKKNei dagokienez. Hala ere, ikerketa guztiek duten potentzia estatistikoki txikia muga garrantzitsu bat da eta ezin da ondorio sendorik atera.

4. Eztabaida

4.1. Birbaskularizazio osoa segurua da?

Argitaratuta dauden entsegu kliniko nagusiek (Politi, PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI, PRAGUE-13, COMPARE-ACUTE eta COMPLETE) birbaskularizazioa osatzea segurua dela iradokitzen dute. Izan ere, birbaskularizazio osoko taldean prozeduraren iraupena, erradiazio-dosia eta kontraste kopurua handiagoak izan diren arren, ez dute istripu zerebrobaskularren, odoljario nagusien eta kontrastearen ondoriozko nefropatien handitze esanguratsurik ikusi. CvLPRIT entsegu klinikoan ere ez da kontrako ondorioen handitzerik ikusi, baina giltzurrun-gutxiegitasun larria duten pazienteak ikerketatik kanpo geratu dira eta birbaskularizazio osoa jasan duten pazienteen % 36an, zehazten ez diren arrazoi klinikoak direla-eta, MV-PCI egin beharrean S-PCI egin da.

Bestalde, arteria ez errudunean AKTP egiteak potentzialki prozedura inguruko MIA iatrogenikoa eragin dezake eta horrek aipamen berezia merezi du. PRAMI (% 100) eta CvLPRIT (% 64) entsegu klinikoetan birbaskularizazio osoa momentu akutuan (MV-PCI) egin denez, ezin izan dira prozedura inguruko MIAk identifikatu. Izan ere, TnTak 12-24 ordura lortzen du bere gorengo maila eta 10-14 egun behar ditu normaltasunera itzultzeko; beraz, STIMIAREN testuinguruan ematen den troponinen igoerak prozeduran zehar gertaturiko MIA txikiak estaltzen ditu. Gainera, CvLPRIT entsegu klinikoan MIARako erabilitako definizioa zorrotza izan da eta AKTP ondorengo troponinen igoerari ez zaio errutinaz begiratu. PRAGUE-13 entsegu klinikoan, etapakako birbaskularizazioa beranduago egin da (3-40 egunera) eta pazienteen % 3,8an prozedura inguruko MIA iatrogenikoak identifikatu dituzte, horiek pronostiko onekoak izan diren arren.

Hau kontuan izanik, CvLPRIT entsegu klinikoaren azpi-ikerketa bat egin da, birbaskularizazio osoak, arteria ez errudunetan prozedura inguruko MIA eraginez, infartuaren tamainaren handitzea dakarren aztertu nahian. IRA-PCI estrategiarekin alderatuz, birbaskularizazio osoko taldean alta aurretik eginiko erresonantzia kardiakoan arteria ez errudunetan MIA gehiago antzeman dira, baina jarraipenean zehar eginiko erresonantzian ez da infartuaren tamainan handitzerik ikusi (34).

4.2. Birbaskularizazio osoa eraginkorra da?

Birbaskularizazio osoa egitea segurua dela dirudi, baina orain arte ez zegoen hain argi pazientearengan tratamendu mediko egoki batekin lortu ezin diren onurak lortzen ziren, onura horiek epe luzera mantentzen ziren eta honek guztiak pazientearen pronostikoan hobekuntza bat zekarren.

Behaketa-ikerketa ugarik MV-PCI taldean emaitza okerragoak agerian utzi dituzte, baina arrisku altuko pazienteetan MV-PCI estrategia gehiago erabiltzen da (14). Horrek, behaketa-ikerketen muga handi bat agerian jartzen du: MV-PCI, S-PCI edo IRA-PCI aukeraketa irizpide klinikoan arabera egiten da eta maiz, birbaskularizazio osoa pairatzen duten pazienteek egoera kliniko okerragoa dute. Aukeraketa-alborapena leundu nahian, ezegonkortasun hemodinamikoa bezalako egoera klinikoak

identifikatu eta estratifikazioa egin daiteke, baina beste faktore asko ez dira hain errazak identifikatzen eta sailkatzen. Beraz, emaitza hauek kontu handiz interpretatu behar dira, MV-PCI estrategiaren emaitza okerragoak pazienteen egoera kliniko okerragoaren ondoriozkoak izan baitaitezke.

Azkeneko entsegu klinikoek birbaskularizazioa osatzearen aldeko abantailak erakutsi dituzte, baina abantaila horiek, argitaratu berri den COMPLETE entsegu klinikoan salbu, birbaskularizazioa errepikatzearen beharra gutxitzeagatik gertatu dira, hilkortasuna edo MIA errepikaria bezalako aldagai gogorretan murrizketarik ikusi gabe. Hala ere, kontuan izan behar da entsegu kliniko hauek GKKN aldagai konposatuan desberdintasunak aurkitzeko diseinatu direla eta, beraz, hilkortasuna eta MIA errepikaria bezalako aldagaiak aztertzeko duten potentzia txikiegia dela.

Bestalde, iskemiaren ondorioz birbaskularizazioa errepikatu beharra kontu handiz interpretatu beharreko datua da, klinikoki garrantzitsua izan arren alboratuta egon daitekeen aldagaia baita. Izan ere, medikuek zein pazienteek tratatu gabeko beste lesio esanguratsuen berri izateak IRA-PCI taldean birbaskularizazio-tasa altuagoak egotea eragin dezake, bereziki iskemia objektiboaz gain subjektiboaz ere aintzat hartzen denean birbaskularizazioa egiteko (Politi, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI eta COMPARE-ACUTE entsegu klinikoetan gertatzen den bezalaxe). Hori kontuan izanik, PRAMI ikerketan iskemia objektiboki frogatzea eskatu da. Entsegu kliniko horretan birbaskularizazio-beharra eta angina errefraktarioa gutxitzeaz gain, MIA errepikaria ere gutxitu da birbaskularizazio osoko taldean. PRAMI ikerketaz gain, argitaratu berri den COMPLETE entsegu klinikoak, hilkortasun kardiobaskularra eta MIA aldagai konposatuan birbaskularizazioa osatzearen aldeko datuak erakutsi ditu, bereziki MIA gutxitzearen bitartez. Hala, aurreko entsegu klinikoetan emaitza esanguratsuak ez lortzea potentzia estatistiko txikiegia izatearen ondorioa izan daiteke.

4.3. Argitzear dauden puntuak

4.3.1. S-PCI estrategia hautatuz gero, zein da momenturik egokiena?

Etapakako birbaskularizazioa hautatuz gero, ez dago argi zein den momenturik egokiena birbaskularizazioa egiteko. Politi entsegu klinikoan birbaskularizazioa errepikatzea behar izan duten pazienteen % 86k (6/7) programaturiko AKTParen aurretik behar izanak ($56,8 \pm 12,9$ egunera) eta CvLPRIT entsegu klinikoan ikusi den GKKN kurben banaketa goiztiarrak alta ondorengo etapakako birbaskularizazioa ospitale barnekoa bezain eraginkorra izango ez dela iradoki dezakete. 2019. urteko abenduan argitaratu berri den COMPLETE entsegu klinikoaren azpiikerketa batek, aldiz, ez du desberdintasunik aurkitu lehenengo 45 egunetan edo 45 egun igaro ondoren eginiko birbaskularizazio osoaren artean (35).

Beraz, dagoen ebidentzia oso urria da, entsegu kliniko desberdinetan etapakako birbaskularizazioa egiteko denbora-tarte desberdinak erabili dira eta, beraz, ezin da ondorio sendorik atera.

4.3.2. Nola erabaki zein arteria ez errudun tratatu?

Arteria ez erruduna baloratzeko modu desberdinak daude. Ikerketa gehienetan buxaduraren larritasuna angiografiaz ikusitako estenosi-diametroaren arabera ezarri da (ikuspuntu anatomikoa), arteria koronario nagusietan % 70eko eta enborrean % 50eko buxadurak esanguratsutzat hartuz. Hala ere, PRAMI entsegu klinikoan muga % 50ean jarri da, lesioak ez dira iskemiaren arabera ebaluatu eta gainera inflamazio-erantzun sistemikoaren eta basoespasmoaren ondorioz lesioen larritasuna gainestimatu egon daiteke, MV-PCI taldean gaintratamendu bat eraginez.

PRAMI eta CvLPRIT bezalako entsegu kliniko handietan arteria ez errudunen larritasuna irudi angiografikoaren baitan ezarri den arren, maiz irudi angiografikoa eta lesioak duen eragin hemodinamikoa ez datoz bat (ikusiz eginiko ebaluazioa subjektiboa da eta esangura fisiologikoarekin korrelazio eskasa du).

Arteria ez errudunaren ikusizko balorazioaren mugak kontuan izanik, DANAMI-3-PRIMULTI ikerketan angiografiaren aldetik esanguratsuak diruditen lesioetan FFR erabili da lesioen eragin

hemodinamikoa ezartzeko (ikuspuntu funtzionala). Ikerketa horretan, aipatu dugunez, S-PCI adarrera aleatorizatutako pazienteen % 31n arteria ez erruduneko lesioa ez da hemodinamikaren aldetik esanguratsua izan. Antzeko zerbait gertatzen da COMPARE-ACUTE entsegu klinikoan. Bertan, STIMIAren testuinguruan angiografiaz ikusiz esanguratsutzat harturiko arteria ez errudunetarik (>% 50 buxadura) % 57an FFRa negatiboa izan da (>0,80), hau da, lesio ugari ez dute esangura hemodinamikorik izan.

Hala ere, sindrome koronario akutu baten testuinguruan FFR ez dago balidatua arteria erruduna baloratzeko (buxadura mikrobaskularrak basodilatazio farmakologikoaren erantzuna gutxitzea eragin dezake, balio faltsu negatiboak emanez), lehenengo egunetan arteria ez errudunaren balorazioan duen papera zehazteke egonik (36).

Baina, arteria ez errudunak egoera kroniko gisa edo lesio koronario ezegonkor gisa ulertzen ditugu? STIMIA pairatu duten pazienteen arteria ez errudunen eta angina egonkorra duten pazienteen plaken konposizioa desberdinak direla dirudi eta horrek arteria ez errudunen MI Arako aurrera egitean paper garrantzitsua izan dezake (ikuspuntu histologikoa). Beraz, ikuspuntu anatomikoa eta funtzionala, plaken osaera kontuan hartu gabe, erabaki hau hartzeko orduan motz geratu daitezkeela dirudi. Hala ere, gaur egun ez dago plaken konposizioa modu azkar, merke eta fidagarri batean identifikatzen duen metodarik eta, beraz, momentuz arteria ez errudunen balorazio histologikoa ezin da praktika klinikora eraman.

4.3.3. Birbaskularizazio osoa, errutinaz paziente guztiei?

Argi dago arteria guztiak irekita edukitzeak segurtasuna ematen digula, baina ezin dugu ahaztu birbaskularizazioa osatzeak ere bere konplikazioak dituela eta betiere pazienteak bere gain hartzen dituen arriskuen eta abantaila potentzialen artean erlazio egoki bat bermatu behar dugula. Horretarako birbaskularizazio osoaz baliatu daitezkeen “arrisku altuko pazienteak” identifikatu beharko genituzke: gure populazioan STIMIA baten testuinguruan arteria erruduna soilik ireki zaien pazienteen artean, zenbat arteria ez errudunek egin dute aurrera MIA bat emateraino? Aurrera egite hori jasan duten pazienteetan ezaugarri komunak bat identifikatu daiteke?

PRAGUE-13 entsegu klinikoan arrisku baxuko pazienteak aztertu dira; paziente horietan jarraipenean zehar oso arteria ez errudun gutxi konplikatuta dira eta hala, ez da birbaskularizazio osoaren aldeko abantailarik ikusi. Entsegu kliniko honetan STIMIAren aurreko hilabetean angina (>2 CCS) jasan duten pazienteak alde batera utzi dira. Baztertze-irizpide horrek interes berezia dauka, aurretik angina izan duten pazienteak baztertuz potentzialki arrisku altukoa izan daitezkeen talde bat alde batera uzten baita.

Lemeslek (37) eginiko ikerketan, 3 urteko jarraipenaren ondoren, soilik pazienteen % 10ek behar izan du arteria ez errudunaren birbaskularizazioa. DM, gaixotasun baskular periferikoa eta bihotzeko bypass-a izatea arrisku-faktore gisa identifikatu dira, eta, beraz, paziente horiek neurri prebentibo oldarkorragoaz baliatu daitezke.

Dena dela, erabaki egoki bat hartu ahal izateko, pazienteen ezaugarri klinikoak kontuan hartzeaz gain, prozeduraren konplexutasuna, lesioaren esangura funtzionala (iskemia delako tratatu behar duguna) eta erasandako arteria (arriskuan dagoen miokardio kopuru desberdina) ere aintzat hartu behar dira.

5. Ondorioa

Azken urteetan argitaratzen ari diren entsegu kliniko desberdinek, arteria ez errudunen birbaskularizazioa segurua dela iradokitzeaz gain, birbaskularizazio osoaren aldeko datuak agerian utzi dituzte, bereziki birbaskularizazio elektiboa eta miokardioko infartu akutua gutxitzearen eskutik.

Hala ere, arteria ez errudunen birbaskularizazioa egitea mesedegarria izan daitekeen arren, tratamendu egokienaren erabakia pertsonalizatu egin behar da, pazientearen ezaugarri klinikoak, angiografikoak, arriskuan dagoen miokardio kopurua eta prozeduraren konplexutasuna aintzat hartuz.

6. Bibliografia

1. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(14):1709-16.
2. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J*. 2011 Feb;32(4):396-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehq410.
3. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Ting HH, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Brindis RG, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Diercks DB, Fang JC, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1135-47. doi: 10.1161/CIR.0000000000000336.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of

- Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
8. Jeger R, Jaguszewski M, Nallamothu BN, Lüscher TF, Urban P, Pedrazzini GB, Erne P, Radovanovic D; AMIS Plus Investigators. Acute multivessel revascularization improves 1-year outcome in ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study cohort from the AMIS Plus registry. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 1;172(1):76-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.083
 9. Varani E, Balducelli M, Aquilina M, Vecchi G, Hussien MN, Frassinetti V, Maresta A. Single or multivessel percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Dec 1;72(7):927-33. doi: 10.1002/ccd.21722
 10. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR Jr, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Jan;3(1):22-31. doi: 10.1016/j.jcin.2009.10.017
 11. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr, Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW; APEX-AMI Investigators. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1701-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq129
 12. Iqbal MB, Ilesley C, Kabir T, Smith R, Lane R, Mason M, Clifford P, Crake T, Firoozi S, Kalra S, Knight C, Lim P, Malik IS, Mathur A, Meier P, Rakhit RD, Redwood S, Whitbread M, Bromage D, Rathod K, MacCarthy P, Dalby M; London Heart Attack Centre (HAC) Group Investigators. Culprit vessel versus multivessel intervention at the time of primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: real-world analysis of 3984 patients in London. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Nov;7(6):936-43. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001194
 13. Bauer T, Zeymer U, Hochadel M, Möllmann H, Weidinger F, Zahn R, Nef HM, Hamm CW, Marco J, Gitt AK. Prima-vista multi-vessel percutaneous coronary intervention in haemodynamically stable patients with acute coronary syndromes: analysis of over 4.400 patients in the EHS-PCI registry. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 1;166(3):596-600. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.024
 14. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*. 2009 Aug 15;104(4):507-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.016
 15. Jaguszewski M, Radovanovic D, Nallamothu BK, Lüscher TF, Urban P, Eberli FR, Bertel O, Pedrazzini GB, Windecker S, Jeger R, Erne P; AMIS Plus Investigators. Multivessel versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: is more worse? *EuroIntervention*. 2013 Dec;9(8):909-15. doi: 10.4244/EIJV9I8A153
 16. Santos AR, Piçarra BC, Celeiro M, Bento Â, Aguiar J; investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas. Multivessel approach in ST-elevation myocardial infarction: impact on in-hospital morbidity and mortality. *Rev Port Cardiol*. 2014 Feb;33(2):67-73. doi: 10.1016/j.repc.2013.07.015
 17. Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, Emanuela P, Stefano DS, Angelo R, Stefania C, Anna F, Carmelo C, Antonio C, Monzini N, Bonardi MA. Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(3-4):128-33
 18. Ochala A, Smolka GA, Wojakowski W, Dudek D, Dziewierz A, Krolikowski Z, Gasior Z, Tendera M. The function of the left ventricle after complete multivessel one-stage percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2004 Dec;16(12):699-702
 19. Dambrink JH, Debrauwere JP, van 't Hof AW, Ottervanger JP, Gosselink AT, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? *EuroIntervention*. 2010 Apr;5(8):968-75. doi: 10.4244/.

20. Hlinomaz O, Groch L, Polokova L, Lehar F, Vekov T, Petkov R, Stojnev M, Griva M, Sitar J, Rezek M, Novak M, Semenka J, Penkov N. Multivessel coronary disease diagnosed at the time of primary PCI for STEMI: complete revascularization versus conservative strategy. Prague-13 trial. *Kardiol Rev Int Med*. 2015;17(3):214–220
21. Kowalewski M, Schulze V, Berti S, Waksman R, Kubica J, Kołodziejczak M, Buffon A, Suryapranata H, Gurbel PA, Kelm M, Pawliszak W, Anisimowicz L, Navarese EP. Complete revascularisation in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2015 Aug;101(16):1309-17. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307293
22. Manari A, Varani E, Guastaroba P, Menozzi M, Valgimigli M, Menozzi A, Magnavacchi P, Franco N, Marzocchi A, Casella G. Long-term outcome in patients with ST segment elevation myocardial infarction and multivessel disease treated with culprit-only, immediate, or staged multivessel percutaneous revascularization strategies: Insights from the REAL registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Nov 15;84(6):912-22. doi: 10.1002/ccd.25374
23. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart*. 2010 May;96(9):662-7. doi:10.1136/hrt.2009.177162
24. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1115-23. doi:10.1056/NEJMoa1305520
25. Kelly DJ, McCann GP, Blackman D, Curzen NP, Dalby M, Greenwood JP, Fairbrother K, Shipley L, Kelion A, Heatherington S, Khan JN, Nazir S, Alahmar A, Flather M, Swanton H, Schofield P, Gunning M, Hall R, Gershlick AH. Complete Versus culprit-Lesion only PRimary PCI Trial (CVLPRIT): a multicentre trial testing management strategies when multivessel disease is detected at the time of primary PCI: rationale and design. *EuroIntervention*. 2013 Feb 22;8(10):1190-8. doi:10.4244/EIJV8I10A183
26. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 17;65(10):963-72. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.038
27. Gershlick AH, Banning AS, Parker E, Wang D, Budgeon CA, Kelly DJ, Kane PO, Dalby M, Hetherington SL, McCann GP, Greenwood JP, Curzen N. Long-Term Follow-Up of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in STEMI and Multivessel Disease: The CvLPRIT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 24;74(25):3083-3094. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.033
28. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 15;386(9994):665-71
29. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angerås O, Richardt G, Omerovic E; Compare-Acute Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1234-1244. doi: 10.1056/NEJMoa1701067
30. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, López-Sendón J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum Á, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodés-Cabau J, Stanković G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 10;381(15):1411-1421. doi: 10.1056/NEJMoa1907775

31. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzembichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 9;58(7):704-11. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.071
32. Tarasov RS, Ganyukov VI, Protopopov AV, Barbarash OI, Barbarash LS. Six month results of randomized clinical trial: multivessel stenting versus staged revascularization for ST-elevation myocardial infarction patients with second generation drug eluting stents. *Clin Med Res.* 2014; 3:125-9.
33. Maamoun W, Elkhayat N, Elarasy R. Safety and feasibility of complete simultaneous revascularization during primary PCI in patients with STEMI and multivessel disease. *Egyptian Heart J.* 2011;63:39-43.
34. McCann GP, Khan JN, Greenwood JP, Nazir S, Dalby M, Curzen N, Hetherington S, Kelly DJ, Blackman DJ, Ring A, Peebles C, Wong J, Sasikaran T, Flather M, Swanton H, Gershlick AH. Complete Versus Lesion-Only Primary PCI: The Randomized Cardiovascular MR CvLPRIT Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 22;66(24):2713-2724. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.099
35. Wood DA, Cairns JA, Wang J, Mehran R, Storey RF, Nguyen H, Meeks B, Kunadian V, Tanguay JF, Kim HH, Cheema A, Deghani P, Natarajan MK, Jolly SS, Amerena J, Keltai M, James S, Hlinomaz O, Niemela K, AlHabib K, Lewis BS, Nguyen M, Sarma J, Dzavik V, Della Siega A, Mehta SR; COMPLETE Investigators. Timing of Staged Nonculprit Artery Revascularization in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: COMPLETE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Dec 3;74(22):2713-2723. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.051
36. Berry C, Corcoran D, Hennigan B, Watkins S, Layland J, Oldroyd KG. Fractional flow reserve-guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: recent developments. *Eur Heart J.* 2015 Dec 1;36(45):3155-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv206
37. Lemesle G, de Labriolle A, Bonello L, Torguson R, Kaneshige K, Xue Z, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R. Incidence, predictors, and outcome of new, subsequent lesions treated with percutaneous coronary intervention in patients presenting with myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009 May 1;103(9):1189-95. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.029

7. Eranskineko taulak

Testuan zehar aipatu diren behaketa-ikerketa eta entsegu klinikoen oinarriko ezaugarriak, emaitza nagusiak eta mugak zehaztasun handiagoz alderatzen dira.

www.osagaiz.eus/rt/suppFiles/292/0

Hiperkolesterolemia Familiarra: patofisiologia, diagnostikoa eta tratamendua

Familial Hypercholesterolemia: physiopathology, diagnosis and treatment

Unai Galicia-Garcia¹, Jone Amuategi², Shifa Jebari², Asier Larrea-Sebal¹, Kepa B. Uribe³,
Helena Ostolaza², Cesar Martin², Asier Benito-Vicente^{2*}

¹Fundación Biofisika Bizkaia(FBB), Biokimika eta Biologia Molekularra Saila (UPV/EHU)

²Biofisika Institutua (CSIC/UPV), Biokimika eta Biologia Molekularra Saila (UPV/EHU)

³Center for Cooperative Research in Biomaterials (CIC biomaGUNE)

asierbenitovicente@gmail.com

Laburpena

Gaixotasun kardiobaskularra (CVD) mundu-mailan heriotza gehien eragiten duen gaixotasuna da eta haren garapena bizimodu ez osasuntsu bat eramatearekin erlazionatzen da. Hala ere, banako batzuek faktore genetikoak direla-eta gaixotasuna pairatzeko arrisku handiagoa dute. Hiperkolesterolemia Familiarra (HF), gaixotasun autosomiko gainartzailea da, eta bereziki, 3 gene ezberdinetan gertatzen diren mutazioen ondorio da. Gaixotasun honek eragindako LDL kolesterol (LDL-C) maila altuek CVD pairatzeko arriskua nabarmenki handitzen dute. Hori dela-eta, lan honetan HFa sortzen duten faktore genetikoak, gaixotasunaren diagnosiari, tratamenduari eta HFaren eta CVDaren arteko erlazioari buruzko errebisio bibliografikoa egin da.

Gako-hitzak: Hiperkolesterolemia Familiarra, PCSK9, LDLR, APOB100, estatinak, CVD

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of mortality worldwide, and is heavily related to diet and sedentary lifestyle. However, it can also be developed due to genetic factors. Familial Hypercholesterolemia (FH) is a common inherited autosomic disease mainly related to mutations in 3 different genes. FH is associated with high plasma LDL cholesterol (LDL-C) levels that increase the risk of suffering from CVD. This review aims to summarize the current knowledge on FH related genetic factors, disease diagnosis, treatment and the involvement of FH in the development of CVD.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia, PCSK9, LDLR, APOB100, statins, CVD

Bidalia: 2020ko martxoaren 30ean

Onartua: 2020ko maiatzaren 25ean

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020.299>

1. Sarrera

Gaixotasun kardiobaskularrak (ingelesez *Cardiovascular disease* edo CVD) mundu-mailan 17,9 milioi heriotza eragiten ditu urtero, eta gaur egun, heriotza-tasarik handiena duen gaixotasuna da. Hainbat faktorek emendatzen dute CVDa pairatzeko arriskua, baina haien artean LDL-kolesterol (ingelesez *Low-density Lipoprotein-Cholesterol* edo LDL-C) maila bereziki garrantzitsua da (1). Ondorioz, CVD goiztiar askoren kasuan pazienteek hiperkolesterolemia familiarra (HF) daukate.

U. Galicia-G., J. Amuategi, S. Jebari, A. Larrea-S., K.B. Uribe, H. Ostolaza, C.Martin, A. Benito-Vicente

HFa gaixotasun autosomiko gainartzaile arruntenetarikoa da eta odol-plasman LDL-Caren kontzentrazio altuen agerpena dauka ezaugarritzat. Tratatu ezean, denbora luzez LDL-C maila handien eraginpean egoteak ateroma plakaren garapena eragin dezake eta, ondorioz, CVDaren agerpen goiztiarra eragin dezake. Horrez gain, LDL-Caren maila handia duten HF gaixoez tendoi-xantomak eta betazal-xantelasma nabarmenak izan ditzakete. Bestetik, HFan ehun konektiboaren eta askotariko zelulen metaketa gertatzen da arterien barrualdeko geruzan (2). Urteetan zehar, heterozigosian agertzen den HFaren (HeHF) maiztasuna 1:500 inguruan zegoela uste izan da. Hori, ordea, ez da guztiz zuzena eta egungo ikerketek maiztasuna 1:200 eta 1:300 tartean finkatu dute; alabaina, erabilitako aldagaiaren (mutazio bakunak, LDL-Caren maila, pazientearen kalifikazio klinikoa edota aldagai guztiak batera) eta ikertutako populazioaren arabera balio horiek alda daitezke. Homozigosian agertzen den HFaren kasuan (HoHF), prebalentzia 1:1.000.000 inguruan dagoela uste da, nahiz eta ikertutako populazioaren arabera 1:300.000ko prebalentziara iritsi daitekeen (3).

2. Hiperkolesterolemia Familiarra eta genetika

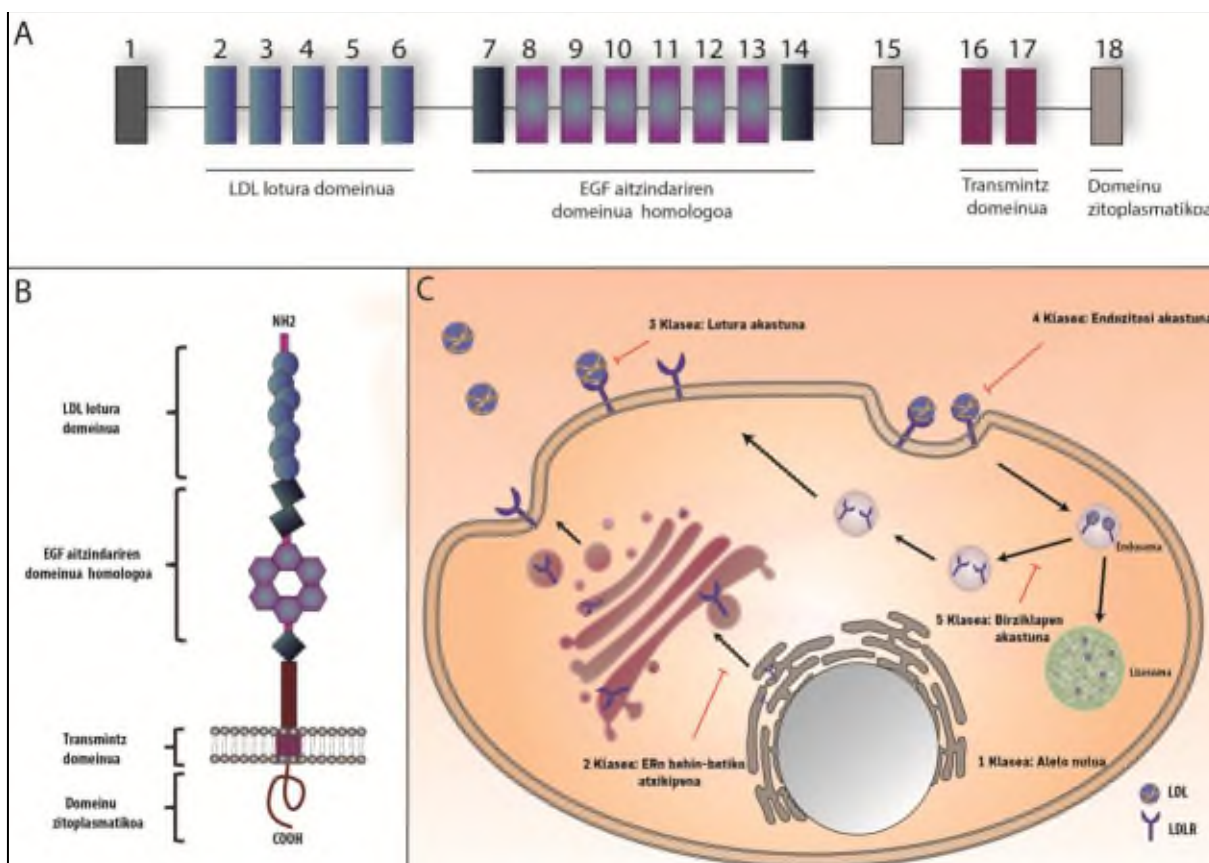
HFa zelulek kolesterolaren barneraketa-mekanismoan duten akatsen ondorio da. HFa pairatzea eragiten duten mutazioen artean arruntenak LDLaren hartzaile (LDLR) (mutazioen % 80-85), ApolipoproteinaB-100 (APOB100) (% 5-10), Proproteina Konbertasa Subtilisina/Kexina familiako bederatzigarren kide (PCSK9) (% 2) edo LDLaren hartzailearen proteina egokitzaila (LDLRAP1) (<% 1) geneetan ematen dira (4). Horiez gain, nahiz eta prebalentzia oso txikia izan, Apolipoproteina E (APOE), seinaleak itzultzen dituzten egokitzailen familiako lehenengo kide (STAP1), lisosomako lipasa azido (LIPA) eta G5/8 azpi-familiako kasete ATP lotzaile (ABCG5/8) geneetan aurkeztu daitezkeen zenbait mutaziok ere HFaren antzeko fenotipoa sor dezakete (5,6).

2.1 LDLR

LDLRan, HF kasu gehien erantzulea den genean, dagoeneko 3.000 aldaera baino gehiago deskribatu dira (Clin_Var database, 2020). LDLR plasmako LDL partikulak lotu eta barneratzeaz arduratzen da, eta funtzionamenduan akatsak izanez gero, LDL-C igoarazten du plasman. LDLR proteina erretikulu endoplasmatikokoan sintetizatzen eta mintz plasmatikora garraiatzen da. Bertan, LDLaren ApoB100 proteina estrukturala lotzen du eta klatrina menpeko endozitosi bidez barneratzen du. LDL barneraketan, endosomak azidifikatzen dira LDLR-APOB100 arteko afinitatea murriztuz eta horien arteko lotura ahulduz. Horri esker, LDL partikulak endosomako lumenera askatzen dira eta ondoren lisosomara bideratzen dira; LDLRa, berriz, mintz plasmatikora bueltatzen da birziklapen-prozesu bati esker (1A eta 1B irudiak). Prozesu horretan edonolako akatsik gertatuz gero, HFa garatzen da (7).

Deskribatutako LDLR aldaera patogenikoen artean luzera handiko DNA sekuentzien bikoizketak (ingelesez *Copy Number Variation* edo CNV), nukleotidoen txertaketak eta delezioak, moztitsasketaguneetako mutazioak edo nukleotido-ordezkapenak aurki daitezke. Nukleotidoen txertaketen eta delezioen garrantzia azpimarratu beharra dago, nukleotido-ordezkapenekin alderatuz ondorio nabarmenak sortzen dituztelako (7).

LDLRaren mutazioak 5 klase ezberdinetan sailka daitezke, LDLR bidezidorra zein puntutan kaltetzen duten arabera (1C Irudia). Horrela, proteinaren sintesia oztopatuz gero, lehenengo klaseko mutazio gisa sailkatzen dira; mutazioek proteina erretikuluan atxikita geratzea eragiten badute, bigarren klasean sailkatzen dira; hirugarren klaseko mutazioek LDLR eta LDL arteko lotura akastuna eragiten dute; laugarren klaseko mutazioek LDLR-LDL konplexuaren barneraketa oztopatzen dute, eta bosgarren klasekoek LDLRaren birziklapen eraginkorra galarazten dute (8).



1. irudia. LDLR eta bere bidezidorra.

1A) LDLRa 18 exoi ezberdinetan kodetutako genea da; **1B)** LDLRaren domeinu ezberdinen irudikapen eskematikoa; **1C)** LDLRa erretikulu endoplasmatikoa sintetizatzen da. Ondoren, Golgi aparatuan eraldatzen da eta, azkenik, zelula-mintzera garraiatzen da. Zelula-mintzean LDLRak LDL partikulen ApoB100 lipoproteina lotzen du eta horrekin batera barneratzen da klatrina bidezko endozitosi-prozesu baten bidez. Endozitosi-prozesuan pHa jaisten da, eta horrek LDLR-LDL arteko loturak ahulduz bi proteinak banatu egiten ditu. Bukatzeko, LDLa lisosomara bideratzen da eta LDLRa, berriz, birziklapen-prozesu baten bitartez mintzera bueltatzen da.

2.2 APOB100

APOB100 genean gertatzen diren mutazioak HFa pairatzeko bigarren arrazoi nagusia dira eta LDL eta LDLR arteko lotura oztopatzen dute. ApoB100a, 4.536 aminoazidoz osatutako proteina monomerikoa da. Alde batetik, funtzio estrukturala betetzen du, LDL partikulak inguratzen eta egonkortzen baititu, eta, bestetik, LDLRari lotzeko gaitasuna dauka (9). Hortaz, odol-plasman hidrofobikoak diren lipidoak garraiatzeko ezinbesteko proteina da. APOB100ean gertatzen diren mutazio patogenikoak, lotura-domeinuari dagozkion eta oso kontserbatuta dauden, 26. eta 29. exoietan deskribatu ziren lehenbiziko aldiz. Gaur egun, deskribatutako APOB100 geneko mutazio gehienak exoi horietan dauden arren, horietatik kanpo dauden zenbait mutazio patogeniko ere deskribatu dira. Horrek LDLR-LDL interakzio-gune klasikoetatik kanpo dauden sekuentzien analisiaren garrantzia azpimarratzen du. Mutazio hauek sortzen duten fenotipoa APOB akastun familiarra (AAF) izenarekin ere ezagutzen da, eta gehienetan, ez da LDLR mutazioek sortzen duten fenotipoa bezain kaltegarria izaten (10).

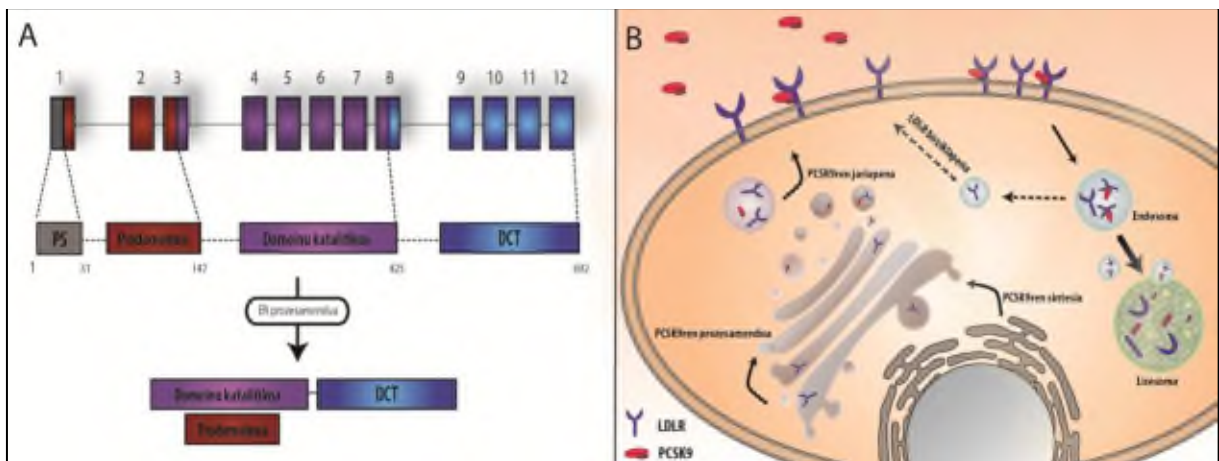
2.3 PCSK9

PCSK9 genearen aldaerak mende honen hasieran hasi ziren deskribatzen, PCSK9 eta HFaren arteko erlazioa lehenbiziko aldiz karakterizatu zenean (11). PCSK9a hiru domeinuz osatutako proproteina konbertasa bat da: prodomeinua (31-152 aminoazidoak), domeinu katalitikoa (153-449

U. Galicia-G., J. Amuategi, S. Jebari, A. Larrea-S., K.B. Uribe, H. Ostolaza, C.Martin, A. Benito-Vicente

aminoazidoak) eta C-muturreko domeinua (CTD) (449-692 aminoazidoak) dituena (2A irudia). Proteina erretikulu endoplasmatikora iristen denean, 152. eta 153. aminoazidoen artean automozketa bat gertatzen da. Horrela, 14 kDa dituen peptido bat eta 60 kDa dituen proteina heldu bat sortzen dira. Aipatutako peptidoa proteinari atxikita geratzen da 152-226 aminoazidoen artean, 75 kDa-ko proteina bat sortuz. Atxikidura horrek proteinaren gune aktiboa estaltzen du proteinaren konbertasa-funtzioa inaktibatuz (12).

PCSK9ak LDLaren hartzailea lotu dezake haren degradazioa bultzatuz(13). Horren arabera, PCSK9an gertatzen diren aldaerak bi motatakoak izan daitezke: funtzio areagotzaileak (ingelesez *Gain-of-Function* edo GOF) edo funtzio galtzaileak (ingelesez *Loss-of-Function* edo LOF). GOF aldaerak HF kasuekin erlazionatuta daude, zelularen mintzeko LDLR kopurua, eta, ondorioz, odol-plasmako LDL partikulak lotu ditzakeen hartzailea, murrizten dutelako kanpo- (LDLRekiko afinitate gehiago) edo barne-mekanismoen (LDLRaren mintz-garraioa oztopatu) bidez. 2019. urtera arte 30 GOF mutazio deskribatu dira, gehienak nukleotido-ordezkapenaren ondorio dira, eta PCSK9aren hiru domeinuetan zehar banatuta daude. Horien artean transkripzioa areagotzen duten, automozketa-prozesu ezberdina jasaten duten edo LDLRarekiko afinitate handiagoa duten PCSK9 aldaerak deskribatu dira (2B irudia). LOF mutazioen kasuan, aldiz, gutxi batzuk deskribatu dira orain arte. Horiek LDL-Caren kontzentrazio baxua eragin ohi dute, LDLR gehiago baitago eskuragarri, eta horrek CVDaren aurkako babesa ematen du (14).



2. irudia. PCSK9aren prozesamendua eta funtzioa.

2A) PCSK9aren sintesiaren eta prozesamenduaren irudikapen grafikoa. **2B)** PCSK9 aldaeraren funtzio areagotzailearen zelulaz kanpoko funtzioaren irudikapena. PCSK9 aldaera areagotzaile batzuek LDLRarekiko kanpo-afinitate handiagoa daukate eta, ondorioz, endozitosi-prozesuan, pHaren jaitsiera gertatzean, LDLR-PCSK9 konplexua ez da askatzen. Horrek, LDLRaren degradazioa bultzatzen du haren birziklapena ekidinez.

2.4 LDLRAP1

LDLRAP1 proteinak LDLR-LDL konplexuaren barneraketan parte hartzen du, LDLRaren domeinu zitoplasmatikokoaren eta klatrina molekulen arteko bitartekari moduan. LDLRAP1aren mutazio ez-funtzionalek, bi aleloetan aldi berean gertatuz gero, LDL partikulen klatrina bidezko barneraketa oztopatzen dute, plasmako LDL maila emendatuz (15).

3. Bigarren mailako Hiperkolesterolemia Familiarra

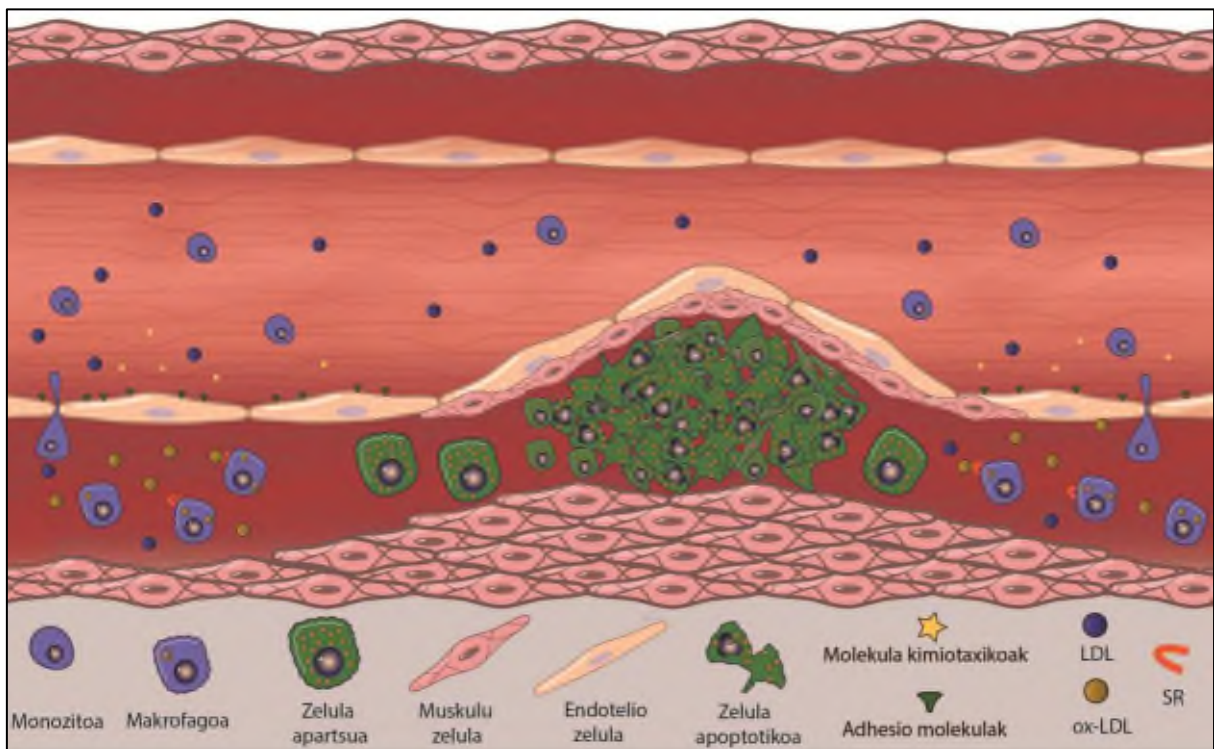
LDL-Caren maila handiak LDL partikulen katabolismoan parte hartzen duten gene akastunekin lotuta egon ohi dira. Zenbait kasutan, ostera, LDL-Caren maila beste gaixotasun batzuen edota inguruko faktoreen ondorioz ere igo daiteke. Esaterako, ABCG5/8 gene akastunek sitosterolemia sortzen dute. Kasu horietan, HFan gertatzen den moduan, pazienteek LDL-Caren maila handia eta arrisku kardiobaskular handia ohi dituzte. Hala ere, gaixotasun hau ez dago LDLaren metabolismoari lotuta,

landare-esterol pilaketari baizik. Horregatik, landare-esterol horien xurgapena blokeatzeko era askotariko tratamenduei jarraitu behar diete (16).

Sitosterolemiaz gain, beste gaixotasun batzuek ere LDL-Caren maila igo dezakete LDLaren katabolismoan inolako eraginik izan gabe: sindrome nefrotikoak, gibelaren funtzio-galerak, kolestasiak edo hipotiroidismoak, esaterako (17-19).

4. Hiperkolesterolemia Familiarra eta gaixotasun kardiobaskularra

HFak eragindako kolesterol-maila handiek CVDaren maiztasuna handitzen dute, batez ere ateriosklerosiaren garapen goiztiarra eragiten baitute (20,21). Aterosklerosia CVDaren eragilerik ohikoena da, eta normalean, arterien diametroa txikitzen du, eta bihotzekoak eta hainbat hodietako gaitzak pairatzeko arriskua handitzen du. Odolean pilatzen diren LDLek eta VLDLek (ingelesez *Very-Low Density Lipoprotein*) pareta endoteliala gurutzatzen dute eta endotelioaren azpiko geruza barrukoenean metatzen eta oxidatzen dira. Metaketa horiek endotelioa ahulduta dagoen lekuetan bereziki nabariak dira, arterien bihurguneetan eta adarkaduretan, adibidez. Bertan, odolak daukan fluxu zurrunbilotsua dela-eta, hodian hormek estres mekaniko handiagoa jasaten dute (22). Gainera, endotelioko zelulek jasaten duten estres mekanikoaren ondorioz, molekula kimiotaxikoak eta adhesiorako molekulak sintetizatzen eta kanporatzen dira, monozitoen migrazioa eta endotelioan zeharreko garraioa sustatuz (23). Behin intima barruan, monozitoak makrofago heldu bilakatzen dira eta bertan dauden oxidatutako lipoproteinak barneratzen dituzte, erregulaziorik gabeko *scavenger* hartzaileren (SR) bitartez (24). Kontrolrik gabeko kolesterolaren barneraketak horrelako metaketa handiak eragiten ditu intimako makrofagoetan, Makrofago horiek zelula apartsu bihurtuz. Denborarekin, zelula apartsuak ugaritzeak makrofago berriak erakartzen ditu eta intima azpiko geruzan dauden muskulu zelulen (ingelesez *Smooth Vascular Muscle Cells* edo SVMC) migrazioa eragiten du. Horrela, zelulak pilatzen dira (aterosklerosi-plaka) arterien diametroa murriztuz (3. irudia). Aterosklerosiaren azken faseetan intima azpian pilatutako zelulek metaloproteinasa ezberdinak sintetizatzen eta kanporatzen dituzte (25). Horiek aterosklerosi plaka desegonkortu eta apurtu dezakete, bihotzekoak edo gaixotasun baskularrak izateko arriskua areagotuz.



3. irudia. Ateroma-plakaren garapena.

5. Hiperkolesterolemia Familiarraren diagnosia

HFaren diagnosi egokia eta fidagarria egiteko zenbait gida daude eskuragarri. Haien artean, *Simon Broome Register Group (SBRG) (26)*, *Male Early Diagnosis to Prevent Death* eta *Duch Lipid Clinic Network (DLCN) (4)* dira erabilienak. Gida gehienek antzeko irizpideak erabiltzen dituzte HFa diagnostikatzeko orduan, haien arteko ezberdintasun nabarmenena irizpide bakoitzari emandako garrantzia izanik. Irizpide horien artean sintoma fisikoak (tendoi-xantomak eta korneako arkuak), odol-plasmako kolesterol-maila, HF aurrekari familiarrak, pazientearen historia klinikoa edo/eta DNA analisiak agertzen dira.

Irizpideen artean, DNA analisia dudagabeko diagnosirako parametririk fidagarrienetarikoa da, horrekin HFa sor dezaketen mutazioak erraz detektatu baitaitezke. Hala ere, test genetikoek bidez diagnosi zehatz bat lortzeko informazio osagarria ezinbestekoa da (27). Anlisi funtzionalek eta kosegregazio-analisiak esaterako, test genetikoek eskaintzen duten informazioa osotzen dute, horrela, HFaren diagnosi fidagarri bat ahalbidetuz. Gainera, kosegregazio-analisiak ez bezala, analisi funtzionalak ikerketa laborategi batean erraz egin daitezke, ez daukate pazienteekiko inolako menpekotasunik eta HFa sortzen duten mutazioen mekanismoa ikertzeko aukera ematen dute (28,29).

Zenbait gaixok, HFarekin bateragarriak diren parametro klinikoak izan arren, analisi genetikoan emaitza negatiboak eduki ditzakete. Horren atzean ezkututzen diren arrazoiak bi izan litezke. Batetik, HFari lotutako generen batean, gehienetan APOB100ean, detektatu izan ez den mutazioen bat egotea (10), eta bestetik, antzeko ezaugarri klinikoak dituen gaixotasun baten ondorio izatea, esaterako: hiperkolesterolemia poligenikoa, disbetalipoproteinemia edo hiperkolesterolemia familiar konbinatua (30). Aipaturiko azken bi gaitzetan, ordea, HFak eragindako ezaugarri klinikoez gain (LDL-C altuak, tendoi-xantomak eta gaixotasun kardiobaskularraren aurrekariak), trigilizeridoen maila handia izan ohi dute bereizgarri gisa (31).

6. LDL-Ca murrizteko terapiak eta haien bilakaera

Kolesterolaren maila handia izateak ez dauka sintoma zuzenik eta, horregatik, askok ez dakite HFa dutenik. CVDa pairatzeko aukerak, atalase-maila batetik gora (kolesterol-maila totala >200 mg/dL eta LDL-C maila >100 mg/dL) asko handitzen dira. Hortaz, HFak eragindako sintomen tratamendu goiztiarra erabakigarria da. Gaur egun, estatinak dira farmakorik erabilienak. Hala ere, gaur arte, beste hainbat farmako zein farmako-konbinazio erabili dira (4. irudia). HoHF eta HeHF kasu larri batzuetan adibidez, estatinetan oinarritutako tratamendua kolesterola murrizteko beste farmako batzuekin batera erabili behar da emaitza egokiak lortzeko (32).

6.1. Estatinak

Estatinak odoleko lipido-maila murrizteko mundu-mailan gehien agindutako medikamentuak dira eta, kolesterol-mailak jaisteaz gain, kausa kardiobaskularrengatik hilkortasunaren jaitsiera frogatu duten bakarrak dira. HMG-KoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-koentzima A) erreduktasaren eta mebalonatoaren bidezidorrean ekoiztutako metabolitoen sorrera inhibitzen dute, biak gibelesko kolesterol-sintesian parte hartzen duten konposatuak izanik. Horri esker, zelula barneko kolesterol-ekoizpena asko murrizten da, LDLRaren adierazpena eta "aktibitatea" (mintzean dauden LDLR molekulen kopuruaren igoera bezala ulertuta) handitzen da, eta, ondorioz, LDL partikula gehiago barneratu daitezke eta odoleko LDL-C maila jaitsi. Prozesu hori bereziki garrantzitsua da hepatozito edo gibelesko zeluletan. Beraz, estatinek plasmako LDL eta VLDL-en zeharkako desagerpena bultzatzen dute, gibelean eta ehun periferikoetan LDLR-en adierazpena handituz (33). Gainera, lipidoen beste parametro batzuetan ere eragin onuragarria daukate, besteak beste, HDL (ingelesez *High-density Lipoprotein*) maila handitzen edota trigilizeridoena gutxitzen baitute. Estatinak Akira Endok deskribatu zituen 70eko hamarkadan, baina ez ziren salmentan jarri 1986 arte. Orduan merkaturatu zen

lovastatina, HMG-CoA erreduktasaren inhibitzailea. Gaur egun, gehien erabiltzen diren estatinak lovastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina eta rosuvastatina dira. Beraien artean eraginkorrenak, azken biak, HoHF gaixoetan ere LDL maila murrizteko gai dira, ziur aski gibeledko LDL-C ekoizpena murrizten dutelako (34).

Estatinak bi taldetan banatu daitezke: jatorri naturala dutenak edo horietatik eratorriak izan direnak (lovastatina, simvastatina, mevastatina eta pravastatina); eta jatorri sintetikoa dutenak (atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, cerivastatina eta pitavastatina). Azken horietan, fluorofenil talde batek lehenengo motakoen butiril taldea ordezkaten du gehienetan. Estatinen izaera hidrofiliakoak ere beraien hepato-hautakortasuna zehazten du eta, hortaz, beraien jatorriaz gain duten hidrofilikotasunaren arabera ere sailkatu daitezke, hidrofiliakoak (rosuvastatina eta pravastatina) edo hidrofoboak (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina eta cerivastatina). Bi motatako estatinak selektiboki barneratzen dira hepatozitoetan; ehun periferikoetan, berriz, bi era ezberdinetan barneratzen dira. Estatina hidrofobikoek eragin handiagoa izaten dute ehun ez-hepatikoetan, era pasiboan barneratu daitezkeelako mintzean zehar. Estatina hidrofiliakoak, aldiz, gibelarekiko espezifikokoak dira, garraio aktibo bidez barneratzen direlako hepatozitoetan (35).

Nahiz eta estatinen eraginkortasuna eta segurtasuna frogatuta egon, gaixo batzuetan denboraldi luzeko eta dosi handiko tratamenduen ondorioz eragin kaltegarriak deskribatu dira. Ohikoenak estatina lipofilikoei lotutako muskuluetako sintomak dira, mina edo ahultasuna, adibidez. Horregatik, uretan disolbagarriak diren estatinak (pravastatina, rosuvastatina) hobesten dira kasu horietan. Estatinekin bigarren motako mellitus diabetesean (DMII) daukaten eragina ere aztertzen ari dira, dosi handiko tratamenduak DMIIaren garapenarekin lotu baitira (36). Estatina lipofilikoen, hidrofilikoen alderatuz, metabolismoan eragin kaltegarriak sortu ditzakete, intsulinaren jariatzearen desegokia edo intsulinarekiko erresistentziaren garapena, besteak beste. Hala ere, arrisku kardiobaskular handia eta diabetesa duten pazienteetan estatinen erabilera gomendatzen da onura/arrisku ratioa handia dela eta (36).

6.2. Ezetimibe

Ezetimibe kolesterolen hesteko xurgapena era selektiboan inhibitzen duen molekula da. Bigarren mailako tratamendua da, estatinak hartu ezin direnean edo estatinekin nahikoa ez denean haiei gehituz erabiltzen da. NPC1L1 hartzailea inhibitzen du, bai enterozitoen lumenean bai interfase hepatobiliarrean. Horrek, kolesterolen xurgapena modu eraginkorrean inhibitzen du, baina triglizerido eta gantzetan disolbagarriak diren bitaminen xurgapenean, berriz, ez du eraginik. Hesteetan kolesterolen xurgapena inhibitzeak kolesterolek behazunetik birxurgapena inhibitzeaz gain, kilomikroi gutxiago sortzea eta jariatzea eragiten du. Horrek, hepatozitoetako kolesterolek gordekinak xahutzea dakar. Gibelean kolesterolek gutxiago izateak LDLR adierazpena bultzatzen eta VLDL sintesia murrizten du odol-plasmako LDL-C kontzentrazioa murriztuz (37).

6.3. Giza jatorriko anti-PCSK9 antigorputz monoklonalak

Giza jatorriko anti-PCSK9 antigorputz monoklonalak, arrisku altuko gaixoetan bereziki, LDL-Caren maila jaisteko eta CVDaren arriskua murrizteko gai direla frogatu da. Beraien erabilpena gomendatzen da estatinekin eta ezetimibekin tratatutako gaixoetan kolesterolek maila behar beste murrizten ez denean. Gaur-gaurkoz, bi antigorputz ezberdin erabiltzen dira: alirocumab eta evolocumab. Biak giza IgG azpitaldekoak dira eta odolean dagoen PCSK9ari batzen zaizkio, horrek LDLRekin duen lotura-gunea blokeatuz. Ondorioz, LDLR gutxiago birziklatuko da, mintzean LDLaren hartzaile gehiago mantenduz eta LDL partikula gehiago barneratuz. Nahiz eta anti-PCSK9 antigorputzek albo-kalte gutxi eduki eta oso eraginkorrak izan, momentuz, terapiaren kostu handiak, luzera begirako segurtasunari buruzko datu gutxi izateak eta periodikoki injektatu beharrak haren erabilpena zabaltzea ekidin dute (38).

6.4. Niazina

Niazina, B3 bitamina edo azido nikotiniko izenekin ere ezagutzen dena, HFaren tratamendurako erabili zen lehenengo farmako lipido-eraldatzaila izan zen. Niazinak gantz azido askeen (ingelesez Free Fatty Acid edo FFA) gantz-ehunetik kanporako garraioa murrizten du, bertako proteina lipasa sistema inhibituz. Hortaz, gibeledako FFAen erabilgarritasuna mugatzean, kolesterolaren eta triglizeridoen ekoizpena murrizten du. Niazinaren ohiko albo-kalteak basodilatazioarekin eta entzima hepatikoen mailaren gehiegizko igoerarekin erlazionatzen dira (39). Gaur egun, niazina ez da gomendatzen hiperlipemiaren tratamenduan, kasu bakar batzuetan izan ezik (hipertriglizeridemia-maila altuak >500 mg/dL izanik baldin eta beste tratamendu batzuekin ez badira maila gomendagarriak lortzen edota lehen mailako tratamenduen intolerantzia-kasuetan).

6.5. Behazun-azidoen bahitzaileak

Azido biliarraren bahitzaileak 1975. urtean merkaturatu ziren. Molekula haoriek azido biliar-kolesterol mizelekin elkartzean konplexu disolbaezin bat eratzen dute. Horrela, hesteetako zeluletan, enterozitoetan, barneraketa ekiditen eta kolesterolaren kanporaketa sustatzen dute. Enterozitoek kolesterol gutxiago barneratzen dutenez, haien eta gibeleren arteko kolesterol-garraioa partzialki inhibituta dago. Ondorioz, gibelera iristen den kolesterol-maila txikiagoa da. Hori dela-eta, LDL eta VLDL jariaketa murriztu egiten da, lipoproteina horien odoleko maila jaitsiz. CVDak murrizteko gai direla frogatu da (40,41); horiek, ordea, askotan ez dira ondo jasaten. Gaur egun hiperkolesterolemia familiarrean ez dira ez lehenengo, ez bigarren eta ez hirugarren aukerako tratamenduak. Beste tratamenduak eraginkorrak ez direnean edo intolerantziak daudenean erabil daitezke. Izan ere, gantzetan disolbagarriak diren bitamina batzuen xurgapena eta azido biliarraren bixurgapena eragotzi dezakete. Hartzailaren funtzioa guztiz galdu den HoHF kasuetan azido biliarren bahitzaileak ez dira erabilgarriak izaten (42).

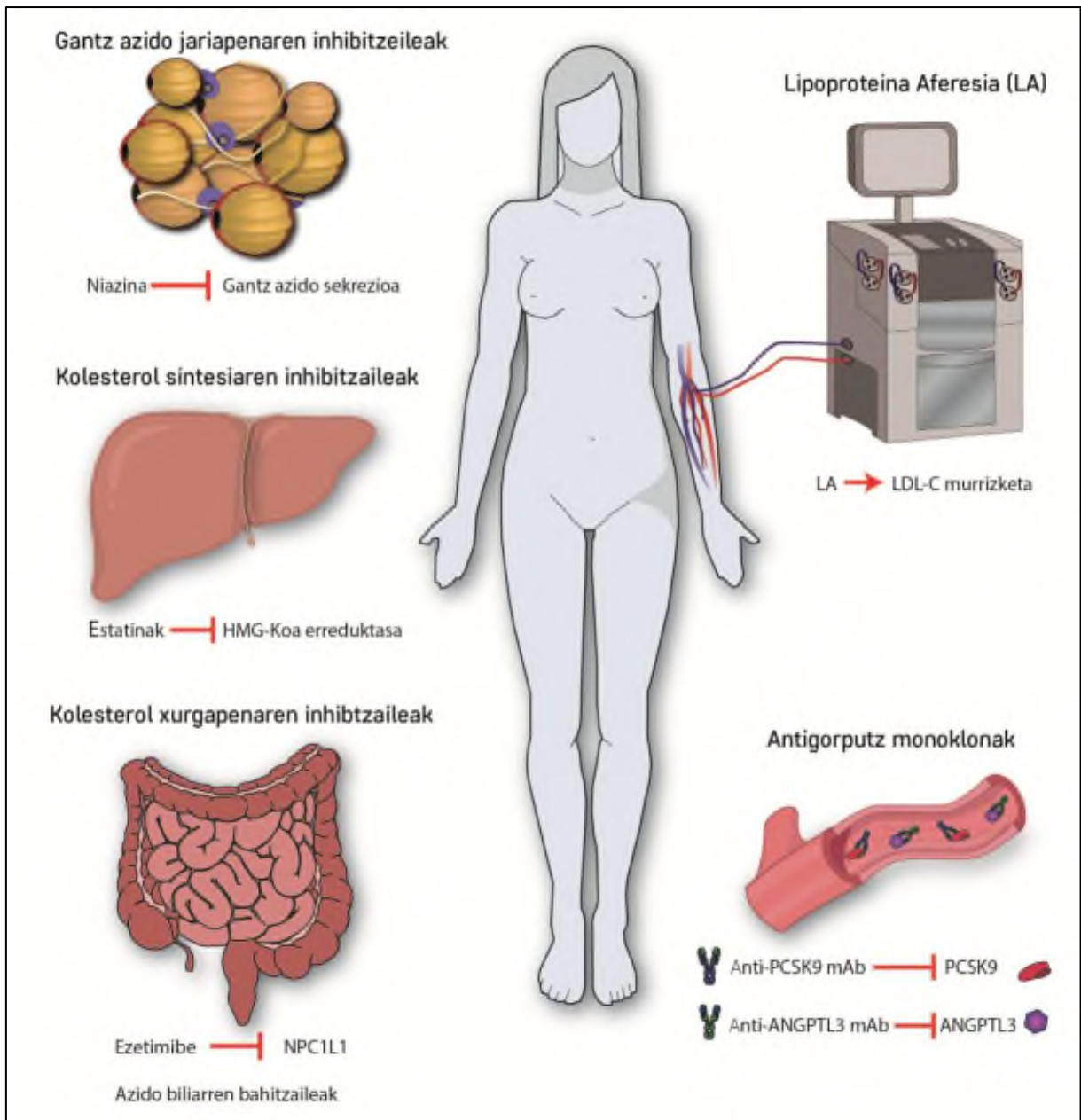
6.6. Beste tratamendu batzuk

Azken aldi lipoproteinen ekoizpenean eragiten duten hainbat farmako agertu dira. Lomitapide MTP (ingelesez Microsomal triglyceride transfer protein) inhibitzaileak APOB100 apolipoproteinaren lipidazio ezegokia eragiten du hepatozitoetan, VLDL lipoproteinen jariapena ekidinez. Mipomensen, berriz, APOB100 mRNArekin batzen diren oligonukleotidoz osatuta dago eta horiek gibeledako LDL eta VLDL sorrera murrizten dute. Aipatutako bi farmakoek hainbat albo-kalte eragiten dituzte eta HoHF edo arrisku kardiobaskular handiko kasuetan bakarrik gomendatzen dira (43).

HFaren tratamendurako fase klinikoan dauden farmakoen artean evinacumabek, 3. motako angiopietina (ANGPTL3) inhibitzaileak, emaitza nabarmenak lortu ditu. ANGPTL3 proteinak LDL-C, triglizerido eta HDL mailak emendatzen ditu LDLR bidezidorean inolako eraginik izan gabe. Hori dela-eta, fase klinikoa gaindituz gero, oso farmako eraginkorra izatea espero da bereziki HoHF pazienteen tratamendurako (44).

Lipoproteina aferesia-arrisku kardiobaskular oso handia duten gaixoengan, hau da, beste terapia guztiek kale egiten dutenean erabiltzen den tresna terapeutikoa da. Estatinek edo PCSK9aren aurkako antigorputzek oso eragin txikia duten gaixoetan edo LDLRaren adierazpenik ez duten HoHF gaixoetan, adibidez, erabiltzen den hurbilketa terapeutikoa da. CVDaren arrisku handia eta iragarpena txarra denean, terapia hori erabili daiteke; kostu ekonomiko handia dakarrenez eta tratamendua luzea eta iragarritasun txikikoa denez, lipoproteinen aferesia beste teknika guztiak erabilgarriak ez direnean bakarrik gomendatzen da (45).

Orain arte estatinak izan dira kolesterola murrizteko erabilitako tratamendu nagusia, beraien eraginkortasuna eta prezio txikia dela-eta. Beste farmako guztiak estatineko errefusa agertzen denean edo haiekin hobekuntzarik ez dagoenean bakarrik erabiltzen dira. Estatinek eragin txikia badute, normalean ezetimibe, PCSK9aren inhibitzaileak edo biak gehitzen zaizkio tratamenduari, emaitza nabarmenak lortuz. MTPaen inhibitzaileak edo ApoB100aren itzulpena inhibitzen duten oligonukleotidoak, tolerantzia txikiko eta kostu ekonomiko handiko teknikak diren arren, LDLRa sintetizatzen ez den HoHF kasuetan LDLaren mailak murrizteko aukerarik erabilienak dira (46).



4. irudia. Hiperkolesterolemia familiarraren tratamendurako erabiltzen diren edo erabili diren tratamendu ezberdinak.

7. Hiperkolesterolemia Familiarra eta nutrazeutikoak

Nutrazeutikoak onura medikoak eskaintzen dituzten jatorri naturaleko substantziak dira. HFaren tratamenduan erabiltzen diren nutrazeutikoek lipido-maila jaisteko gaitasuna daukate eta, aurretiaz aipatutako tratamenduekin batera, dislipemiak kontrolpean mantentzeko oso erabiliak dira. Nutrazeutikoek kolesterolaren metabolismoaren pauso ezberdinetan eragin dezakete, eta HFaren tratamendu ezberdinen emaitzak hobetu. Landare-esterolek, adibidez, dietatik datorren kolesterolaren xurgapena murriztu dezakete; berberinak, aldiz, PCSK9aren efektua zati batez inhibitu dezake eta arrozaren legamian aurkitzen diren monokolinek, estatinen antzera, kolesterol endogenoaren sintesian eragiten dute (47).

8. Hiperkolesterolemia Familiarraren gaurko egoera

Denboran zehar mantendutako plasmako kolesterol-maila handiek ateroklerosi-plakaren garapena dakarte. Horren ondorioz, tratatu gabeko HFak CVDa izateko arriskua haditzen du (48). Gaur-gaurkoz, kolesterol-maila egonkor mantentzeko zenbait terapia daude. Haien eraginkortasuna, ordea, askoz handiagoa da gaixotasuna goiz diagnostikatzen bada (49). Diagnosi goiztiarra garrantzitsua den arren, gaurko diagnosi-tasa oso txikia da. Herrialde gehienetan, HFa duten pertsona gutxiak dute diagnostia, % 1ek baino gutxiagok. Esaterako, Herbehereetan soilik gaixoen %50 dago diagnostikatu. Espainian, berriz, gaixo talde horren %6 inguru diagnostikatu da. Diagnosi-maila eta gaixotasunak daukan prebalentzia kontuan hartuta, munduan HFaren diagnostiko zehatzik ez duten 24-36 milioi pertsona inguru daude, 2013. urteko datuen arabera (4).

Aspalditik, HeHFa hainbat ezaugarri kontuan hartuta diagnostikatu izan da: LDL-Cren maila, HFaren sintoma fisikoak eta pazientearen eta bere familiaren historia klinikoa, esaterako. Diagnosi mota horrek, ordea, HFaren kasu nabarmenenak soilik detektatzeko balio du, tarteko fenotiporik hauteman gabe (50). Gaur-gaurkoz, *next generation sequencing* tekniken garapenak tarteko fenotipo horien detekzio arina eta erraza ahalbidetu du. Horrek gaixotasunaren genetikan sakontzeko aukera eman du eta diagnosi klinikoarekin batera HF kasu berri ugari agerian utzi ditu.

9. Erreferentzia bibliografikoak

1. Brown M, Goldstein J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* (80) . 1986 Apr 4;232(4746):34-47.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
3. Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK, et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016;22:1-32.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90.
5. Cenarro A, Etxebarria A, De Castro-Orós I, Stef M, Bea AM, Palacios L, et al. The p.Leu167del mutation in APOE gene causes autosomal dominant hypercholesterolemia by down-regulation of LDL receptor expression in hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2113-21.
6. Rios J, Stein E, Shendure J, Hobbs HH, Cohen JC. Identification by whole-genome resequencing of gene defect responsible for severe hypercholesterolemia. *Hum Mol Genet* . 2010 Nov 15;19(22):4313-8.
7. Etxebarria A, Palacios L, Stef M, Tejedor D, Uribe KB, Oleaga A, et al. Functional characterization of splicing and ligand-binding domain variants in the LDL receptor. *Hum Mutat*. 2012;33(1):232-43.
8. Etxebarria A, Benito-Vicente A, Palacios L, Stef M, Cenarro A, Civeira F, et al. Functional characterization and classification of frequent low-density lipoprotein receptor variants. *Hum Mutat*. 2015;36(1):129-41.
9. Alves, A.C., Benito-Vicente, A., Medeiros, A.M., Reeves, K., Martin, C., Bourbon M. Further evidence of novel APOB mutations as a cause of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2018;
10. Fernández-Higuero JA, Etxebarria A, Benito-Vicente A, Alves AC, Arrondo JLR, Ostolaza H, et al.

- Structural analysis of APOB variants, p.(Arg3527Gln), p.(Arg1164Thr) and p.(Gln4494del), causing Familial Hypercholesterolaemia provides novel insights into variant pathogenicity. *Sci Rep* . 2015;5(June):1-8.
11. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
 12. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):161-9.
 13. Di Taranto MD, Benito-Vicente A, Giacobbe C, Uribe KB, Rubba P, Etxebarria A, et al. Identification and in vitro characterization of two new PCSK9 Gain of Function variants found in patients with Familial Hypercholesterolemia. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-9.
 14. Mousavi SA, Berge KE, Leren TP. The unique role of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 in cholesterol homeostasis. *J Intern Med*. 2009;266(6):507-19.
 15. Quagliarini F, Vallvé J-C, Campagna F, Alvaro A, Fuentes-Jimenez FJ, Sirinian MI, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spanish kindred due to a large deletion in the ARH gene. *Mol Genet Metab* . 2007 Nov;92(3):243-8.
 16. Wang W, Jiang L, Chen PP, Wu Y, Su PY, Wang LY. A case of sitosterolemia misdiagnosed as familial hypercholesterolemia: A 4-year follow-up. *J Clin Lipidol* . 2018;12(1):236-9.
 17. Muso E. Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome. Vol. 18, *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014. p. 286-90.
 18. Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A, Cylwik B, Gruszewska E, Flisiak R. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins. *Clin Exp Med* . 2014 Nov 12;14(4):417-21.
 19. Nemes K, Åberg F, Gylling H, Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. *World J Hepatol* . 2016;8(22):924. 20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. Vol. 131, *Circulation*. 2015. 29-39 p.
 21. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* . 1989;9(6):908-18. 22. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* . 1995 Jul;75(3):519-60.
 23. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2292-301.
 24. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: Beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(8):1702-11.
 25. Bench TJ, Jeremias A, Brown DL. Matrix metalloproteinase inhibition with tetracyclines for the treatment of coronary artery disease. *Pharmacol Res* . 2011 Dec;64(6):561-6.
 26. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 1991;303(October):893-6.
 27. Benito-Vicente A, Alves AC, Etxebarria A, Medeiros AM, Martin C, Bourbon M. The importance of an integrated analysis of clinical, molecular, and functional data for the genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet Med*. 2015;17(12):980-8.
 28. Etxebarria A, Benito-Vicente A, Alves AC, Ostolaza H, Bourbon M, Martin C. Advantages and versatility of fluorescence-based methodology to characterize the functionality of LDLR and class mutation assignment. *PLoS One*. 2014;9(11).
 29. Benito-Vicente A, Uribe K, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Validation of LDLR Activity as a Tool to Improve Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Retrospective on Functional Characterization of LDLR Variants. *Int J Mol Sci* . 2018 Jun 5;19(6):1676.
 30. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep* . 2019 Jun 22;21(6):43. A31. Koopal C, Marais AD, Visseren FLJ. Familial dysbetalipoproteinemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*

- U. Galicia-G., J. Amuategi, S. Jebari, A. Larrea-S., K.B. Uribe, H. Ostolaza, C.Martin, A. Benito-Vicente . 2017 Apr;24(2):133-9.
32. Ito MK, Watts GF. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015;75(15):1715-24.
 33. ENDO A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Japan Acad Ser B* . 2010;86(5):484-93.
 34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):400-6.
 35. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* . 2005 Feb;19(1):117-25.
 36. Sattar N, Preiss D, Murray HM. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(6):1077-8.
 37. Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 Protein Is Critical for Intestinal Cholesterol Absorption. *Science (80-)* . 2004 Feb 20;303(5661):1201-4.
 38. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* . 2018;72(3):314-29.
 39. Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S. Nicotinic Acid: Pharmacological Effects and Mechanisms of Action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* . 2008;48(1):79-106.
 40. Ross S, D'Mello M, Anand SS, Eikelboom J, Stewart AFR, Samani NJ, et al. Effect of Bile Acid Sequestrants on the Risk of Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Genet* . 2015 Aug;8(4):618-27.
 41. Staels B, Fonseca VA. Bile Acids and Metabolic Regulation: Mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diabetes Care*. 2009 Nov 1;32(suppl_2):S237-45.
 42. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med*. 2013;8(3):205-10.
 43. Polychronopoulos G, Tziomalos K. Novel treatment options for the management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Clin Pharmacol* . 2017 Dec 2;10(12):1375-81.
 44. Banerjee P, Chan K-C, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional Analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) Variants in Patient Lymphocytes to Assess the Effect of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With a Spectrum of LDLR Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* . 2019 Nov;39(11):2248-60.
 45. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl* . 2017;30:1-8.
 46. Catapano AL, Chairperson EAS, Esc R, Ireland IG, France MJC, Uk PD, et al. ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) &, && 2011;217:3-46.
 47. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease qq. 2014;232:346-60.
 48. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* . 1999 Jan;142(1):105-12.
 49. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* . 2012 Mar;221(1):137-42. 3
 50. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of Genetic Versus Clinical Diagnosis in Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(9).

Gulloren Sindromea (Pankreako Hiperentzimemia Onbera): Euskal Herriko lehen bi kasuen aurkezpena

Gullo's Syndrome (Benign Pancreatic Hyperenzymemia): Report of the First Two Cases in Basque Country

Beñat de Alba Iriarte^{1*}, Noelia Lopez Barba¹, Alexia Rubio Peral¹, David Monzon Casado¹, Miguel Artemio Zarco Fernandez¹, Luis Bujanda Fernandez de Pierola².

¹ Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analsi Klinikoen Zerbitzua

² Donostia Unibertsitate Ospitaleko Gastroenterologia Zerbitzua

benat.dealbairiarte@osakidetza.eus

Laburpena

Gulloren sindromea pankreako hiperentzimemia onbera da, pertsona osasuntsuetan agertzen da eta denboran zehar mantentzen da. Entzima pankreatikoen balioen fluktuazio handia eta normalizazio iragankorra ditu ezaugarritzat eta ez dago pankreako gaixotasunen inolako froga kliniko edo morfologikorik. Ez da eritasuna, nahasmendu onbera baizik, baina bere diagnostiko zuzena egitea garrantzitsua da ikerketa, tratamendu, ospitaleratze eta osasun-egoerarengatik kezka antzuak saihesteko.

Gako-hitzak: amilasa, pankreako hiperentzimemia onbera, Gulloren sindromea, lipasa

Abstract

Gullo's syndrome is a benign pancreatic hyperenzymemia that appears in healthy individuals and that it maintained over time, with fluctuations and transient normalization of pancreatic enzyme values in the absence of any evidence of clinical or morphological pancreatic disease. Its correct diagnosis is important to assure the carriers of the defect that there is no pancreas disease and to avoid unnecessary examinations, treatments and hospitalizations.

Keywords: amylase, benign pancreatic hyperenzymemia, Gullo's syndrome, lipase

Bidalia: 2020ko apirilaren 20an

Onartua: 2020ko maiatzaren 11n

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020.302>

1. Sarrera

Gulloren sindromea edo pankreako hiperentzimemia onbera honako ezaugarri hauek dituen nahasmendu berri eta ezohikoa da: denboran zehar mantentzen den entzima pankreatikoen balioen igoera nabarmena, fluktuazio handia eta normalizazio iragankorra eta pankreako gaixotasunen inolako froga kliniko edo morfologiko eza. Pertsona osasuntsuetan agertzen da, nola modu esporadikoan, hala familia bereko kideen baitan (1, 2, 3).

Sindrome onbera denez, diagnosi egokia egitea funtsezkoa da pankreako gaixotasunik ez dagoela frogatzeko, baita premiagabeko azterketak, terapiak eta ospitaleratzeak ekiditeko ere (4, 5).

2. Kasuen aurkezpena

Nahasmendu horren bitxitasunak erakarrita eta berari buruzko ikerketa hasiberriek bultzatuta, sindromearen berrikuspena egitea erabaki dugu, Euskal Herriko lehen bi kasuen aurkezpena eginez.

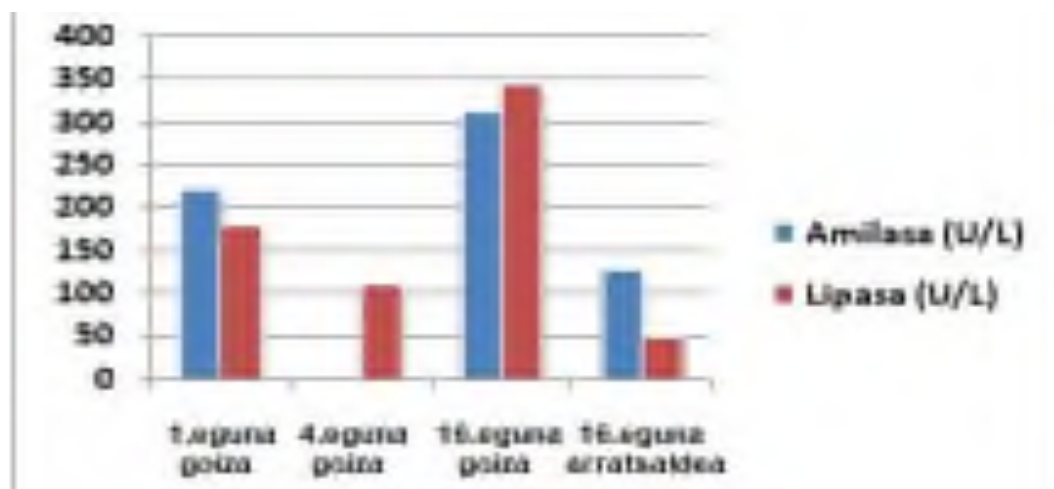
2.1. Lehen kasua

38 urteko gizona familia-medikuarenera joan zen bi astez goragalea izan ostean. Izatez osasuntsua zen, ez zuen inolako mediku-tratamendurik jarraitzen eta alkohol-kontsumo moderatua zuen. Gainerakoan ondo zegoen, ez zuen bestelako sintomarik, ez minik, ez sukarririk. Ez zuen oka egin, ez zuen erreminik izan gernu egitean eta gorozki normalak egin zituen. Itxuraz une bateko ondoeza besterik ez zuen sentitu, baina medikuak odol-analisia egiteko eskatu zion, baraurik, edozein patologia baztertzeko badaezpada ere. Hitzordua jarri zuten hiru egun beranduagorako.

Osasun-zentroan ateratako odolaren analisiaren emaitzetan amilasa eta lipasa balio handiak azaldu ziren, 221 U/L [10-125] eta 178,9 U/L [13-60] hurrenez hurren, eta ondorioz pankreatitis akutua susmatu zuen medikuak, nahiz eta gainerako parametroen maila normala izan, fosfatasa alkalinoa (90 U/L [40-129]), gamma-glutamil transferasa (GGT) (57 U/L [10-71]), aspartato aminotransferasa (AST edo GOT) (27 U/L [0-37]) eta alanina aminotransferasa (ALT edo GPT) (37 U/L [0-41]) barne.

Ospitaleko Larrialdi Zerbitzuan sakon ikertu zuten. Azterketa fisikoa eta proba erradiologikoak normalak izan ziren, ordea. Sabela biguna zen, masa eta megaliarik gabekoa, ez zuen minik ukitzean, ezta peritoneoko iritazio-zeinurik ere eta Murphy-ren zeinua negatiboa izan zen. Sabeleko ekografian pankrea normala antzeman zioten. Odol-analisia errepikatu zuten eta harria bazen ere, lipasaren balioa normalizatu egin zen: 109,7 U/L. Amilasa ez zen neurtzerik izan. Sintomarik ez zeukanez, etxera bidali zuten. Familia-medikuak jarraipena egitea eta entzima pankreatikoen balioak kontrolatzeko odol-analisia eskatzea erabaki zuten.

Bi aste geroago, pazientea osasun-zentroan berrikusi zuen bere medikuak. Ez zuen goragalerik, sabeleko minik edo sindrome konstituzionalik, baina baraurik egindako odol-analisan entzima pankreatikoen igoera deigarria bakarrik nabarmendu zen berriro ere (amilasa 313 U/L eta lipasa 344,8 U/L), gainerako parametroen alterazio gehigarrik gabe. Ospitalera bideratu zuten segituan. Larrialdi Zerbitzuan egindako azterketa fisikoa eta irudi-probak normalak izan ziren eta odol-analisiak amilasa (127 U/L) eta lipasa (48 U/L) balio normalizatuak erakutsi zituen osteria ere (1. irudia).



1. irudia. Segidako 4 odol-analisetako amilasa- eta lipasa-balioak. Entzima pankreatikoen fluktuazio nabarmena eta normalizazioa antzeman daitezke. Erreferentzia-balioak: amilasa [10-125] eta lipasa [13-60].

Bi odol-analisi azterketen artean 8 orduko tarte soilik egon zen. Emaitza horien egiazkotasuna zalantzan jarri zen eta egun horretako lehen eta bigarren laginen determinazio guztiak errepikatu genituen laborategiko tresna analitiko desberdin guztietan. Entzima pankreatikoen balioen 8 orduko fluktuazio nabarmena eta normalizazio harrigarria adierazten zuten emaitzak konfirmatu ziren.

2.2. Bigarren kasua

62 urteko emakumezkoa endokrinologoak modu periodikoan jarraitu zuen urte askoan zehar, Graves-Basedow gaixotasunak eragindako hipertiroidismoa zela eta. Terapia aproposaz eta odol-analisi bidez egoki kontrolatu zuen gaixotasuna. Ez zuen intereseko aurrekari gehigarrik, ez beste tratamendurik, eta bere alkohol-kontsumoa oso txikia zen.

Hasierako kontsultetako batean, odol-analisan neurtutako entzima pankreatikoen balioen igoera arinak endokrinologoaren arreta erakarri zuen: amilasa 129 U/L [10-125] eta lipasa 63 U/L [13-60]. Osterantzean, emakumea asintomatikoa zen eta gainerako analisi-emaitzak normalak izan ziren. Horregatik, medikuak odol-analisia eskatu zuen hurrengo egunean, baina emaitzak oso bestelakoak izan ziren. Entzimen balioak nabarmen egin zuen gora: amilasa 240 U/L eta lipasa 205 U/L. Funtzio hepaticoa neurtzeko probak eta sabeleko ekografia, pankrearen irudia barne, normalak izan ziren. Digestio-bideko patologiaren bat izan zezakeela susmatuta, endokrinologoak gastroenterologoaren kontsultara bideratu zuen pazientea, azterketa osoa eta jarraipen egokia egin ahal izateko.

Hurrengo urteetan, sarri egin zioten odol-analisia bere egoera eta entzima pankreatikoen balioen bilakaera aztertzeko. Batzuetan, balioak oso handiak izan ziren motiborik gabe, eta beste batzuetan odoleko amilasa eta lipasa balioak berez normalizatu ziren arrazoi ezagunik gabe (2. irudia). Emakumeak bizimodu normala egiten segitu zuen, hipertiroidismoa kontrolatzeko ohiko egiaztapenak egin behar izan arren. Modu periodikoan odol-analisiak egiteaz gain, digestio-sistemaren gaixotasuna zeharo baztertzeko azterketa fisiko eta proba erradiologiko ugari egin zizkieten, nahiz eta ez zuen inoiz sintomarik adierazi. Odol-analisi guztietan gainerako parametroen emaitzak normalak izan ziren beti. Sabela haztatzean ez zuen inoiz minik izan eta sabeleko ekografian, tomografia axial konputarizatuan eta erresonantzia magnetiko nuklearrean behatutako irudiak normalak izan ziren beti, pankrean alteraziorik ez zegoela konfirmatuz.



2. irudia. Segidako 30 odol-analisien amilasa eta lipasa balioak. Entzima pankreatikoak anormalki altu daude eta fluktuazio handia eta normalizazio iragankorra antzeman daitezke. Erreferentzia-balioak: amilasa [10-125] eta lipasa [13-60].

B. Alba, N. Lopez, A. Rubio, D. Monzon, M. A. Zarco, L. Bujanda

Medikuek ez zuten pazientearen odoleko entzima pankreatikoen balioen igoera nabarmenak, fluktuazioak eta normalizazioak ulertzeko justifikazio klinikorik aurkitu eta ez zuten emaitza aldakor horiek azaltzen jakin.

3. Eztabaida

1986an, Lucio Gullo italiar gastroenterologo doktoreak lehenbiziko aldiz deskribatu zuen hilabete batzuetan zehar odolean entzima pankreatikoen balioak anormalki altu izan zituen gizonezko baten kasua. Pankreako gaixotasun baten susmopean ospitaleratu zuten, baina egin zizkioten proba biokimiko eta erradiologiko guztien emaitzak normalak izan ziren. Hiperentzimemia hori pankreako gaixotasun baten (pankreatitis kronikoa, pankreako minbizia, etab.) adierazle izan zitekeela pentsatu zuten, baina ez zen erlazionatutako patologia zehatzik aurkitu. Harrezkero, sindrome honen ezaugarri nagusiak ezagutzen dira: odolean entzima pankreatikoen balioen igoera, emaitzen fluktuazio handia eta normalizazio iragankorra eta irudi-proba bidez frogatutako pankrea erabat normala (6, 7, 8). Geroago, Gullo doktoreak nahasmendu horri buruzko zenbait artikulu argitaratu zituen eta haren omenez Gulloren sindrome gisa ezagutzen da orain (9).

Entzima pankreatikoen balio handiek pankreako gaixotasuna adierazten dute orokorrean. Pankreako hiperentzimemia onberak, ordea, amilasa eta lipasa entzima pankreatikoen k mailen handitze iraunkorra du ezaugarritzat, pankreako gaixotasunen inolako ebidentzia kliniko edo morfologikorik gabe. Kasuen % 95ean entzima pankreatiko guztien goititza nabarmentzen da, kasuen % 5 inguruan, aldiz, amilasaren igoera soilik antzeman daiteke, edo lipasarena bakarrik kasu bakan batzuetan (10). Sarritan, entzimen balioek fluktuazio nabarmena eta normalizazio iragankorra ere erakusten dute. Hiperentzimemia bitxi hori hautematen bada, gutxienez urtebete igaro behar da Gulloren sindrome gisa sailkatzeko.

Gulloren sindromea pertsona osasuntsuetan agertzen da, nola modu esporadikoan, hala familia bereko kideen artean, eta gizonezkoei eta emakumezkoei erasaten die 1,5:1eko proportzioan (11). Haurren kasu batzuk ere badaude dokumentatuta. Nahasmendu hori familia bereko kide bat baino gehiagotan detektatu izanak Gulloren sindromeak oinarri genetikoren bat eduki dezakeelako hipotesia indartu du (3, 11). Haatik, haren mekanismo molekularra ezezaguna da oraindik. Pankreako azino-zelulen oinaldeko gainazaleko akatsen batek entzimak odolera neurri handiagoan igarotzea eragin dezakeela uste izan da. Alabaina, pankreako Wirsungenen hodiko sekretinaren efektoren batek eragindakoa ere izan daiteke (12, 13).

Gai horren inguruan argitalpen oso gutxi daude, baina Gullo doktoreak 1986. urtean bere lehen azterketa argitaratu zuenetik (1), nahasmendu horri buruzko hainbat ikerketa eta kontsulta egin dira, Lucio Gullok egindakoak gehienbat.

Azterketa batean Fibrosi Kistikoaren geneko (CFTR) mutazioak hiperentzimemia mota honen etiologian izan dezakeen funtzioa ikertu zuten. CFTR geneko mutazioak pankreako hiperentzimemia iraunkor asintomatikoa, gutxiegitasun pankreatikorik ez duena, eragin dezake (14). Hala ere, ez dago CFTR mutazioaren maiztasunean alde nabarmenik pankreako hiperentzimemia onbera duten pertsonen eta biztanleria orokorraren artean (15, 16).

Beste ikerketa batean Gulloren sindromea zuten paziente batzuetan PRSS1 eta SPINK1 geneko mutazioak aztertu ziren, baina ez zuten PRSS1 genean mutaziorik detektatu eta SPINK1 geneko mutazioaren maiztasuna biztanleria orokorraren antzekoa izan zen (17). PRSS1 geneko mutazioak herentziazko pankreatitisarekin erlazionatu izan dituzte, SPINK1 geneko mutazioak, aldiz, etiologia anitzeko pankreatitisarekin (18).

Gaixotasun zeliakoarekin ere lotura handia dela uste izan dute eta bi nahasmenduek, zeliakia eta Gulloren sindromea, pairatzen zituzten pertsonetan ikerketa egin zuten (19). Alabaina, horietako inork ere ez zuen entzima pankreatikoen balioak normaltzea lortu gluten gabeko



dieta hartu eta gero, eta hortaz bi nahasmenduen asoziazioa ezin izan da orain arte frogatu (14).

Beste azterketa batean hiperentzimemiaren balioak egunean zehar konstante mantentzen diren edo aldatzen joaten diren ikertu zen. Sindrome hori zuen multzo bateko pertsonetan odoleko entzima pankreatikoen balioak neurtu ziren segidako bost egunetan zehar eta kasu gehienetan hiperentzimemia konstantea ez zela ondorioztatu zen, balioak egunetik egunera aldatzen zirela eta normalizazio iragankorra ere bazegoela. Fluktuazio sarri horien arrazoia ez da ezagutzen (20).

Aurkezpen honetan deskribatutako lehen kasuan, hasierako susmo diagnostikoa pankreatitis akutua izan zen amilasa eta lipasa entzima pankreatikoen balio handiak eta sintoma ahul batzuk zituelako pazienteak. Hala ere, beste zenbait datuk pentsarazi ziguten gibel, pankrea edo behazun-hodikoa ez zen eta alkohola eta farmakoak kausa ez zituen nahasmendu ezberdin bat izan zitekeela: transaminasa-maila normalak, proba erradiologikoan patologiarik eza eta, bereziki, entzima pankreatikoen balioen fluktuazio nabarmena eta normalizazio iragankorra. Gainera, parametro analitikoen eta irudi-proben errepikapenen ostean, minbizia edo makroamilasemia izatea baztertu genuen. Makroamilasemia amilasa-mailaren goratze kronikoa dago odolean inolako pankreako gaixotasunik gabe eta eskuarki gaixotasun zeliakoarekin, hesteetako inflamazio-gaixotasunekin edo autoimmunitate-eritasunekin erlazionatzen da. Makroamilasemia susmatu behar da odolean hiperamilasemia iraunkorra eta lipasa balio normala, gerruan amilasuria normala edo txikia eta giltzurrunaren funtzio egokia dituen paziente batean. Gulloren sindromean, ordea, odolean amilasa eta lipasa maila handiak eta emaitzen fluktuazio handia daude.

Paziente horretan antzemandako entzima pankreatikoen balioen ustekabeko normalizazio iragankorra, sintomarik eza eta proba erradiologikoetako pankrearen morfologia zeharo normala erlazionatzean, diagnostikoa Gulloren sindromea izan zitekeela ondorioztatu genuen laborategian. Alabaina, gizezko asintomatiko horren odoleko entzima pankreatikoen kontzentrazioen fluktuazio handia interes klinikokoa zela uste izan genuen eta haren bilakaera aztertzeko hilabete batzuetako jarraipena egitea erabaki genuen.

Deskribatutako bigarren kasuan, emakumezkoari urte askoan zehar egin zioten jarraipena kontsultan. Bere odol-analisietan nabarmena zen entzima pankreatikoen mailen handitzea eta bariazioa, eta hortaz urte horietan guztietan zehar haren diagnostikoaren izendapena honakoa izan zen: "zehaztugabeko etiologiadun amilasa eta lipasa balioen igotze kronikoa duen paziente". Aurkezpen honetan deskribatutako lehen kasuaren jarraipena egitean, deskuiduan emakumezko horren datu analitiko batzuek arreta piztu ziguten eta harekin harremanetan jarri ginen haren datu gehiagoren berri izateko. Pankreako hiperentzimemia onberaren beste kasu bat izan zitekeen: asintomatikoa zen erabat eta segidako odol-analisen artean amilasa eta lipasa balio altuen fluktuazio nabarmena zegoen.

Kasua arretaz ikertu zen bildutako informazio guztia berraztertuz eta nahasmendu horren ezaugarri guztiak betetzen zirela konturatu ginen: denboran zehar mantentzen den hiperentzimemia, odolean entzima pankreatikoen igoera nabarmena, fluktuazio handia eta normalizazio iragankorra eta pankreako gaixotasunen inolako ebidentzia kliniko edo morfologiko eza. Emakumeak lasaitua hartu zuen diagnostiko zehatzaren berri eman genionean, urteetan zehar hamaika proba eta azterketa egin zizkiotelako inolako sintomarik ez izan arren, odolean entzima pankreatikoen balio handiak zituelako soilik.

Bi kasuetan Gulloren sindromearen diagnostikoa datu kliniko, biokimiko eta erradiologikoei esker zehaztu da. Pazienteek elikadura-ohitura osasungarriak dituzte eta ez dute odol-analisen emaitzetan eragina izan dezakeen medikamenturik hartzen. Entzima pankreatikoen balioen berezko bariazioak baraurik egindako odol-analisietan konfirmatu dira beti. Ez da azterketa genetikorik egin, nahasmendu horren ezagutza eta ondorio argirik ez baitago oraingoz gaur egun, baina pazienteen bilakaera aztertzeko haien jarraipena egitea erabaki dugu.

4. Ondorioak

Laborategiko mediku analistaren eginkizuna funtsezkoa da odol-analisietako emaitzen benetakotasuna eta analisi biokimikoko aparatuen fidagarritasuna konfirmatzeko, entzima pankreatikoen balioen fluktuazioa harrigarria suerta daitekeelako hain denbora-tarte laburrean.

Sintomarik gabeko pertsonen odolean entzima pankreatikoen kontzentrazio handia aurkitzea ez da laborategiko aurkikuntza bakarrik, interes kliniko handiko jazoera ere bada, gaixotasunen diagnostikoa kosta ahala kosta zehazteko pazienteari proba ugari egin behar ote zaizkion zalantza sortzen baitu. Maiz, mediku orokorrek izaten dituzte duda hauek, errutinazko odol-analisen amilasa edo lipasa entzimen maila handia antzematen dutenean.

Gulloren sindromearen bitxitasunak erakarrita eta berari buruzko ikerketa hasiberriek bultzatuta, aurkezpen honen egileok nahasmenduaren berrikusketa egitea erabaki dugu eta Euskal Herrian diagnostikatu diren sindrome honen lehen bi kasuen berri eman nahi izan dugu, biztanleria zabalean kasu gehiago badirela uste baitugu. Gai horri buruzko informazioa zabalduz osasun-langileak eta pertsona arruntak ohartarazi nahi ditugu, kasu hauek azkarrago eta eraginkortasun handiagoz detektatzea errazteko.

Pankreako hiperentzimemia onberaren diagnostiko zuzena egitea garrantzitsua da, pankreako gaixotasunik ez dagoela adierazten duen nahasmendu onbera izanik, garaiz identifikatuz gero, premiagabeko azterketak, terapiak, ospitaleratzeak eta osasun-egoerarengatik antzietatea ekidin daitezkeelako.

5. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzuaren eta Gastroenterologia Zerbitzuaren arteko lankidetzari esker egin da.

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

6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin [Internet]. *Gastroenterology*. 1996 [Kontsulta: 2020-04-14]; 110(6):1905-1908. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8964417>
2. Gullo L, Cavicchi L, Tomassetti P, Spagnolo C, Freyrie A, D'Addato M. Effects of ischemia on the human pancreas [Internet]. *Gastroenterology*. 1996 [Kontsulta: 2020-04-14]; 111(4):1033-1038. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(96\)70072-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(96)70072-0)
3. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia [Internet]. *Pancreas*. 2000 [Kontsulta: 2020-04-14]; 20(2):158-160. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/00006676-200003000-00008>
4. Galassi E, Birtolo C, Migliori M, Bastagli L, Gabusi V, Stanghellini V, De Giorgio R. A 5-year experience of benign pancreatic hyperenzymemia [Internet]. *Pancreas*. 2014 [Kontsulta: 2020-04-14]; 43(6):874-878. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/MPA.000000000000138>
5. Birtolo C, Migliori M, Drewes AM, Tomassetti P, Imbrogno A, Fusaroli P, Casadei R, Ricci C, Stanghellini V, De Giorgio R. Benign pancreatic hyperenzymemia: lights on a clinical challenge [Internet]. *Pancreas*. 2017 [Kontsulta: 2020-04-14]; 46(1):5-7. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000723>
6. Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity [Internet]. *N Engl J Med*. 1967 [Kontsulta: 2020-04-14]; 277(18):941-946. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1056/NEJM196711022771801>

7. Warshaw AL, Lee KH. Macroamylasemia and other chronic nonspecific hyperamylasemias: chemical oddities or clinical entities? [Internet]. *Am J Surg.* 1978 [Kontsulta: 2020-04-14]; 135(4):488-493. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78\)90025-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)90025-9)
8. Catanzaro R, Italia A. Iperenzimemia pancreatica: recenti acquisizioni in tema di approccio clinico-diagnostico, con particolare attenzione alla sindrome di Gullo [Internet]. *Minerva Med.* 2012 [Kontsulta: 2020-04-14]; 103(5):393-412. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042375>
9. Gullo L, Lucrezio L, Migliori M, Bassi M, Nesticò V, Costa PL. Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome [Internet]. *Adv Med Sci.* 2008 [Kontsulta: 2020-04-14]; 53(1):1-5. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650145>
10. Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. *Dig Liver Dis.* 2007 [Kontsulta: 2020-04-14]; 39(7):698-702. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.03.005>
11. Gullo L, Migliori M. Benign pancreatic hyperenzymemia in children [Internet]. *Eur J Pediatr.* 2007 [Kontsulta: 2020-04-14]; 166(2):125-129. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0264-3>
12. Gullo L, Ventrucci M, Barakat B, Migliori M, Tomassetti P, Pezzilli R. Effect of secretin on serum pancreatic enzymes and on the Wirsung duct in chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia [Internet]. *Pancreatology.* 2003 [Kontsulta: 2020-04-14]; 3(3):191-194. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1159/000070728>
13. Yang BL, Wu WC, Su CW, Wu JC, Yeh C, Lee SD. Healthy Chinese with benign pancreatic hyperenzymemia [Internet]. *J Chin Med Assoc.* 2015 [Kontsulta: 2020-04-14]; 78(10):623-626. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2015.05.011>
14. Valente R, Antonelli M, Piciucchi M, Federici GF, Signoretti M, Iannicelli E, Capurso G, Delle Fave G. Celiac disease and CFTR mutations in patients with chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia [Internet]. *Am J Gastroenterol.* 2013 [Kontsulta: 2020-04-14]; 108(4):618. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.13>
15. Gullo L, Mantovani V, Manca M, Migliori M, Bastagli L, Pezzilli R. Mutations of the CFTR gene in idiopathic pancreatic hyperenzymemia [Internet]. *Pancreas.* 2005 [Kontsulta: 2020-04-14]; 31(4):350-352. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000181485.04528.24>
16. Gullo L, Salizzoni E, Serra C, Calculli L, Bastagli L, Migliori M. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia? [Internet]. *Pancreas.* 2006 [Kontsulta: 2020-04-14]; 33(4):351-353. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000240603.26312.2a>
17. Gullo L, Laghi L, Migliori M, Lucrezio L, Bianchi P, Randolph AE, Mantovani V, Bastagli L, Pezzilli R, Malesci A. SPINK1 and PRSS1 mutations in benign pancreatic hyperenzymemia [Internet]. *Pancreas.* 2008 [Kontsulta: 2020-04-14]; 37(1):31-35. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816172b7>
18. Kume K, Masamune A, Mizutamari H, Kaneko K, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Kimura K, Suzuki N, Nagasaki Y, Horii A, Shimosegawa T. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) gene in Japanese patients with pancreatitis [Internet]. *Pancreatology.* 2005 [Kontsulta: 2020-04-14]; 5(4-5):354-360. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1159/000086535>
19. Pérez M, Colina N, Daoud G, Bracho V, Yañez R, Villarreal L. Hiperenzimemia pancreática benigna familiar: Síndrome de Gullo. A propósito de un caso [Internet]. *G E N.* 2016 [Kontsulta: 2020-04-14]; 70(1):23-27. Eskuragarri: <http://www.genrevista.org/index.php/GEN/article/view/51>
20. Martínez J, Gómez A, Palazón JM, Gutiérrez A, Pérez-Mateo M. Asymptomatic chronic hyperamylasemia of unknown origin: an infrequent entity? [Internet]. *Gastroenterology.* 1997 [Kontsulta: 2020-04-14]; 112(3):1057. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.agast971057>
21. de Alba Iriarte B, López N, Rubio A, Monzón D, Zarco MA, Bujanda L. Gullo's syndrome (benign pancreatic hyperenzymemia): Report of the first two cases in Basque Country [Internet]. *J Case Rep*

B. Alba, N. Lopez, A. Rubio, D. Monzon, M. A. Zarco, L.Bujanda

Stud. 2019 [Kontsulta: 2020-04-14]; 7(4):402.
<http://www.annepublishers.com/journals/journal-of-case-reports-and-studies/articles.php?volume=7&issue=4>

Eskuragarri:

Euskarazko arreta espezializatuaren aktibazioa Osakidetzako Barrualde-Galdakao Erakunde Sanitario Integratuan

Activation of specialized care in Basque in the Integrated Health Organization Barrualde-Galdakao

Leire Sagastizabal Bidarte¹, Txema Aritzeta Iraola²

¹Barrualde-Galdakao Erakunde Sanitario Integratuko Euskara Zerbitzuko burua

²Barrualde-Galdakao Erakunde Sanitario Integratuko Ginekologiako zerbitzu-burua

leire.sagastizabalbidarte@osakidetza.eus

Laburpena

2015ean gure eskualdeko herritarren hizkuntza-hautua erregistratzen hasi ginen, hau da, jardun asistentzian ahoz zein hizkuntzatan komunikatu nahi zuten.

Lanketa hori hastarekin batera, berriz, argi ikusi genuen, gure profesionalen hizkuntza gaitasunaren argitan, giza baliabideok berrantolatu egin behar zirela, herritarraren hizkuntza-hautuaren arabera osasun-arreta eskaintzeko. Eta halaxe egin dugu, lehen mailako arretan hasteko, eta ondoren, arreta espezializatuan. Egun, arreta espezializatuko kanpo-konsultetan euskarazko eskaintza aktibo finko zabala daukagu.

Gako-hitzak: hizkuntza-hautua, giza baliabideak, osasun-arreta, lehen mailako arreta, arreta espezializatua, eskaintza aktibo finkoa

Abstract

In 2015 we began to register the linguistic choice of the citizens of our region, that is, the language in which they wanted to communicate orally in the healthcare activity.

From the first moment, we clearly saw that, based on the linguistic competence of our professionals, we had to reorganize our human resources in order to offer healthcare, according to the linguistic choice of the citizen. And so we have done, starting in Primary Care and continuing in Specialized Care. As of today we can affirm that we have a wide active fixed offer of external consultations for specialized care in Basque.

Keywords: linguistic choice, human resources, healthcare, Primary Care, Specialized Care, active fixed offer

1. Nor gara eta zein da gure xedea

Osakidetzako Barrualde-Galdakao Erakunde Sanitario Integratua 2014an sortu zen. Osasun-arreta espezializatua eta lehen mailakoa biltzen ditu, eta Bizkaiko Barrualdeko eta Aiaraldeko Eskualdeetako 308.000 herritar ingururi ematen die osasun-estaldura.

Honako hau da gure estrategiaren eredua: zerbitzuak diseinatzeko eta eskaintzeko kontuan hartu behar diren elementu guztiak biltzen ditu, eta zelan ez, pazientea du ardatz.

Leire Sagastizabal Bidarte, Txema Aritzeta Iraola

Gure xedea da herritarren osasuna hobetzea, arreta sanitario integrala, kalitatezkoa eta segurua eskainiz, komunitatearekin elkarlanean. Hau da, herritarrei euren beharrianen araberako osasun-zerbitzuak bermatzea, eurak aukeratutako hizkuntzan.

2. Gure jardun-eremuko hizkuntza-egoeraren datuak

Hauxe da gure jardun-eremuko hizkuntza-egoeraren argazkia. Gurean, biztanleen % 54 euskalduna da. Geografiaren aldetik oso sakabanatuta gaude, hala, herritar euskaldun asko $\frac{3}{4}$ Lekeitio esaterako $\frac{3}{4}$ eta ez hainbeste $\frac{3}{4}$ Basauri adibidez $\frac{3}{4}$ dauzkaten herri txiki, ertain eta handiak dauzkagu.

Osakidetzan arlo sanitarioko lanpostuek administrazio publikoetako 2. hizkuntza-eskakizunaren gaitasun-maila daukate (Europako erreferentzia-markoaren B2 maila). Profesionalen % 58 inguruk lanpostuan eskatzen dena edo goragoko euskararen gaitasun-maila daukate gurean.

*Datu esanguratsua: Osakidetzan, plantilla elebiduna % 50 ingurukoa da. Portzentaje hori, ostera, % 80koa da, <47 urtetik beherakoen artean, eta azken horiek, gainera, ahozko komunikaziorako euskara gehiago erabiltzeaz gain, idatzizko arlo klinikoan ere euskara erabili ahal izatea eskatzen dute, lan gehigarria baitakar pazienteen hizkuntza batean artatzeak eta historia klinikoan beste hizkuntza batean idatzi beharrak.

3. Euskarazko arreta espezializatuaren eskaintzaren aktibazioa zelan egin den gurean

a) Hauexek dira aurrekariak

1.-2015etik erregistratzen ari gara arreta asistentzian ahoz komunikatzeko gure erabiltzaileek lehenetsitako hizkuntza. Zeregin hori lehen mailako arretatik bideratzen da.

Gaur-gaurkoz, gure herritarretan % 59 ingururena erregistratu da, eta, horietan 53.180k (% 17k) euskara hautatu dute gurekin ahoz komunikatzeko.

2.- Eskaera horri erantzuteko, eta hizkuntza-hautuaren erregistroa lehen mailako arretatik (LMA) bideratu denez gero, bertako giza baliabideak berrantolatu genituen; euskararen aldeko hautua egiten duenari talde asistentzial elebiduna esleitzeko edota esleituta badute aldatzeko aukera eskaintzeko, eta hala, osasun-arretarako ahozko komunikazio-zirkuitua bermatzeko. Gerora, arreta espezializatura egin dugu jauzia. Gure lehendabiziko erronka: oinarritzko eskaintza aktiboa egitea, eta egun espezialitate gehienetan lotuta daukagu.

Hori erdiesteko, ezin zitekeen bestela, zerbitzuetako buruekin elkarlanean jardun dugu, dauzkaten giza baliabideak berrantolatzeko, eta hizkuntza-gaitasuna daukatenean eskutik euskarazko zirkuitu asistentzialen eskaintza finkatzeko. Ginekologiaren kasuan, esaterako, Txema Aritzeta zerbitzu-buruak berak azaltzen digu jarraian zelan antolatu diren euren Zerbitzuan eskaintza aktibatzea posible egiteko: “Langileen Zuzendaritzarekin eta Euskara Zerbitzuarekin bilera egin eta gero, profesionalen hizkuntza-gaitasuna egiaztatu genuen. Datuok kontuan hartuta, berriz, pazienteei, ambulatorioetako zein Galdakao-Usansoloko Ospitaleko kanpo-kontsultetan, euskarazko agendak aktiboki eskaintzea zenbateraino zen posible aztertu genuen. Hauxe da, gaur-gaurkoz, lanketa horren emaitza, zerbitzuko profesionalen konpromisoari eta inplikazioari esker lortu dena:




Arbuzaketa	Egunak	Kalendarioak 2019- Eragin
Galdakao-2. eta	Azartzeak (juene)	
Azartzeak	Asteleheneak (juene)	Azartzeak 18
Domingu-2. eta	Asteartak (juene)	
Gerraketa	Ostegunak (juene)	
Urtarraketa	Ostirak (juene)	Azartzeak 15
Urtarraketa	Asteartak (juene)	Azartzeak 21
Urtarraketa	Asteleheneak (juene)	
Urtarraketa	Asteartak (juene)	
Galdakao-Usansoloko Ospitalea		
GUO (Galdakao-Usansoloko Ospitalea)	Asteleheneak (juene)	
Gerraketa	Asteleheneak (juene)	
Gerraketa	Ostirak (juene) PP	
Urtarraketa	Asteleheneak (juene)	Azartzeak 25, ostirak 2-18
Oraindik ezberdina		
Oraindik eta	Oraindik ez	
Oraindik eta	Oraindik ez	
Oraindik eta	Oraindik ez	

”.

Eskaintza kudeatzeko prozedura

3.-Bestalde, euskarazko arreta espezializatuaren eskaintza kudeatzeko **prozedura definitu** dugu (agenda elebidunak dauzkaten espezialitateen kasuan, ezarritako prozedurari jarraituta, euskararen aldeko hautua egin duten erabiltzaileei hitzordua espezialista euskaldunarekin emango zaie. Euskara

lehenetsita daukan pazientearen kasuan, softwarean identifikatuta azalduko da  ikurrarekin. Kasu horretan, arreta espezializaturako agendak **hitzorduetako eskuliburuetan** kontsultatuko dituzte hitzorduen kudeatzaileek, eta aukerarik badago, hitzordua horietan eman; betiere zera egiaztatuta: horrek ez dakarrela luzaroago itxaron beharra, eta hala balitz, erabiltzaileari jakinaraziko zaio eta berak erabakiko du zer egin.

Erabiltzailearen erreferentziazko osasun-zentroan aukerarik ez dagoenean, edota itxaronaldi luzeagoa badakar, ostera, bolantea Galdakao-Usansoloko Ospitaleko (GUO) Kanpo Kontsultetako Harrerara bideratuko da. Bertatik, eskura dauzkaten datuen argitan, erakunde barruko beste osasun-zentro batera joateko aukera eskainiko diote pazienteari. Kasu honetan ere, berak erabakiko du zer egin.

4.-Eta zelan ez, hitzorduak emateko arduradunei **prestakuntza** eman zaie, eskaintza zelan egin azaltzeko.

Eragiketa erabat logikoa da, **baliabideak badauzkagu, hizkuntza-hautua** erregistratzen dihardugu, **ezagutzen dugu** hortaz, eta eskaera ere egon badago. Beraz, aldagai horiek kontuan hartuta, euskarazko arreta espezializaturako antolatzaileari eta aktiboki eskaintzaileari ekin diogu. Hala, **2019ko urriaren 21etik**, euskara hautatu duten erabiltzaileei, zein horrela eskatzen dutenei, arreta euskaraz eskainiko zaie.

4. Hurrengo pausoak

Oraindik bide luzea daukagu ibiltzeko, euskarazko arreta espezializatuaren eskaintzaren aktibazioa behar den eran egiteko eta zabaltzeko. Hala, agenda elebidunak aplikazio informatikoan identifikatzeko aspaldiko eskakizunari erantzutea falta zaigu bateko, eta besteko, erizaintzako

Leire Sagastizabal Bidarte, Txema Aritzeta Iraola

profesionalak ere eskaintzara biltzea; lehen mailako arretan egin den eran, osasun-arretako zirkuitu osoa euskaraz egitea ahalbidetuko duten talde asistentzial elebidunak osatzeko.

Zerbitzu-eskaintzaren dinamika berri honek, jakina, etengabeko jarraipena exijitzen du, gerta daitezkeen intzidentziak antzemateko eta konpontzeko, eta hedatzen jarraitzeko.

5. Lidergoa

Txema Aritzetairen hitzetan: “Eskaintzaren aktibaziorako lidertza garrantzitsua da. Lehen esan dudan eran, Ginekologia Zerbitzuan eskaintza hau egitea posible izan da. Zergatik? sinetsi egiten dugulako, pazienteari berak hautatutako hizkuntzan arreta ematea, euren eskubidea izateaz gain, kalitatezko zerbitzuaren adierazle dela. Dena den, oso inportantea da profesionalei informazioa ematea, baita argi azaltzea ere zer eskatzen zaien, eta adostutako eran jokatzeari”.

Badirudi protoi-ponparen inhibitzaileek hipomagnesemia eragin dezaketela

Protoi ponparen inhibitzaileek hipomagnesemia eragin dezakete. Heterogeneotasuna altua denez, ezin da behin betiko ondorioak atera. Heterogeneotasuna jaisteko azpitaldeak egin dira, eta horietan ez dago diferentzia estatistikoaren aldetik esanguratsurik.

Gako-hitzak: Protoi-ponparen inhibitzaileak. Magnesioa. Hipomagnesemia.

Proton pump inhibitors may produce hypomagnesemia

Proton pump inhibitors can cause hypomagnesemia. Due to high heterogeneity, it is not possible to draw definitive conclusions. Subgroups were found to decrease heterogeneity, in which there was no statistically significant difference.

Keywords: Proton pump inhibitors, magnesium, hypomagnesemia

Jatorrizko erreferentzia

Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(13):e15011. doi: 10.1097/MD.00000000000015011.

Kritikoki aztertutako testuaren egilea

Asier Mitxelena Bengoetxea, Donostia Unibertsitate Ospitalea, asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus

Galdera

- Pertsonak (nori): edonor.
- Interbentzioa (zer): protoien ponpa inhibitzailea.
- Konparaketa: plazeboa edo ezer ez.
- Helburua (zertarako): hipomagnesemia.

Bilaketa

- proton pump AND hypomagnesemia.
- UpToDate, TripDataBase, Medline (PubMed).

Ikerketaren ezaugarriak

- Behaketa-estudioen berrikuspen sistematikoa da.
- Bilaketa ondo egin dago: ikerketen datu-base garrantzitsuenak aztertu dituzte (Cochrane Library, Medline, EmBase); erreferentzien jarraipena egin da, baina ez dute adituekin kontaktatu eta

Asier Mitxelena Bengoetxea

ingelesezko artikuluak bakarrik baloratu dituzte.

- Artikulu kopurua: 15
- Gaixo kopurua: 129.347

Balorazio kritikoa

Bi ikertzailek egin dute: artikuluen hautaketa, kalitatearen ebaluazioa eta datuen bilketa. Kalitatea baloratzeko irizpide esplizituak erabili dira: Newcastle-Ottawa quality assessment scale. Publikazio-alborapenaren arriskua ez da baloratu. Heterogeneotasuna oso altua da. Hala ere, emaitzak elkartu dira ausazko efektu bidezko ereduarekin. Azpitaldeak egin dira heterogeneotasuna gutxitzeko asmoz. Ez da meta-erregresiorik egin. Sentikortasun-analisia egin da ikerketa hoberekin.

Probak

EMAITZAK	RR	KT	I ²
OROKORRA	1,44	1,13-1,76	% 85
OSPITALERATUAK	1,05	0,81-1,29	% 62
EZ OSPITALERATUAK	1,49	0,83-2,14	% 41
IKERKETA ONENAK BAKARRIK	1,36	1,28-1,44	% 87

AE: arrisku erlatiboa. KT: konfiantza-tartea. I²: heterogeneotasuna.

Iruzkinak

- 130.000 gaixo inguru biltzen ditu ikerketak.
- Ez dago gai honi buruzko ausazko saiakuntza kontrolaturik.
- Behaketa-estudioak direnez, ikerketa hauek berezkoak dituzten alborapen-arriskuak ditu berrikuspen sistematiko honek ere.
- Heterogeneotasun altuagatik emaitzak ezin dira behin betikotzat hartu.
- Heterogeneotasuna gutxitzeko egindako azpitaldeetan emaitza desberdinak ikusi dira.
- Aurretik egindako beste berrikuspen sistematikoetan emaitzak oso antzekoak izan ziren (1-2).

Beste erreferentzia batzuk

1: Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Nov 13;9(11):e112558. doi: 10.1371/journal.pone.0112558. eCollection 2014. Review.

2: Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail. 2015 Aug;37(7):1237-41. doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800.

Txertoek ez dute autismorik eragiten

1.256.407 pertsona biltzen dituen ikerketan ez da erlaziorik ikusi txertaketaren eta autismoaren artean. Txertoaren edo ondorioaren arabera egindako azpitaldeetan ere ez da diferentzia estatistikoki esanguratsurik ikusi.

Gako-hitzak: txertoak, txertaketa, autismoa

Vaccines do not cause autism

No relationship was observed between vaccination and autism in a research that brings together 1,256,407 people. No statistically significant difference was observed in the subgroups (type of vaccine or outcome).

Keywords: vaccine, vaccination, autism

Jatorrizko erreferentzia

Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014 Jun 17;32(29):3623-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085.

Kritikoki aztertutako testuaren egilea

Asier Mitxelena Bengoetxea, Donostia Unibertsitate Ospitalea
asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus

Galdera

- Pertsonak (nori): edonor.
- Interbentzioa (zer): txertaketa (edozein txerto).
- Konparaketa: plazeboa edo ezer ez.
- Helburua (zertarako): autismoa.

Bilaketa

- vaccine AND autism.
- UpToDate, TripDataBase, Cochrane, Medline (PubMed).

Ikerketaren ezaugarriak

- Behaketa-estudioen berrikuspen sistematikoa da, PRISMA gomendioei jarraituz egina.
- Bilaketa egokia da: ikerketen datu-base garrantzitsuenak aztertu dituzte (Google Scholar, Medline, PubMed, EmBase); erreferentzien jarraipena egin da; edozein hizkuntzatan egindako artikulua bilatu dituzte; baina ez dute adituekin kontaktatu eta ez dute publikatu gabeko artikuluen bilaketarik egin.
- Artikulu kopurua: 5
- Gaixo kopurua: 1.256.407

Balorazio kritikoa

Bi ikertzailek egin dute: artikuluen hautaketa, kalitatearen ebaluazioa eta datuen biltzea. Kalitatea baloratzeko irizpide esplizituak erabili dira: Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Publikazio-alborapenaren arriskua baloratu da, eta ez dute arriskurik ikusi. Heterogeneotasuna txikia da. Emaitzak elkartu dira ausazko efektu bidezko ereduarekin. Azpitaldeak egin dira txerto motaren arabera. Ez da meta-erregresiorik egin. Ez da sentikortasun-analisirik egin.

Probak

Emaitzak	AA	% 95eko KT	I ²
Autismoa edo autismoaren espektroko nahasmena	0,98	0,92-1,04	% 0
Autismoa	0,99	0,92-1,06	% 0
Autismoaren espektroko nahasmena	0,91	0,68-1,20	% 56
Merkurio duten txertoak	1,00	0,93-1,07	% 0
Thimerosal duten txertoak	1,00	0,77-1,31	% 39
Txerto hirukoitz birikoa	0,84	0,70-1,01	% 0

AA: aukera-arrazoia (odds ratio). KT: konfiantza-tartea. I²: heterogeneotasuna.

Iruzkina:

- Oso ikerketa handia da: 1.256.407 haur biltzen ditu.
- Ikerketaren beste indargunea haurrei egindako jarraipen luzea da: 8,6 urte batez beste.
- Behaketa-estudioak direnez, ikerketa hauek berezkoak dituzten alborapen-arriskuak ditu berrikuspen sistematiko honek ere.
- Heterogeneotasuna txikia da, hau da, emaitzak antzekoak dira ikerketa guztietan.
- Azpitaldeak egin dira txertoaren eta ondorioaren arabera, eta denetan emaitzak antzekoak izan dira.
- Aurretik egindako beste berrikuspen sistematikoetan emaitzak berdinak izan ziren, tartean Cochrane lantaldeak egindakoa (1): autismorako arrisku erlatiboa 0,92 (% 95eko KT: 0,68-1,24), eta autismoaren espektro-nahasmenerako arrisku erlatiboa 0,83 (% 95eko KT: 0,65-1,07).

Beste erreferentzia batzuk:

1: Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;(2):CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub3. Review.

Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak (2019ko ekainetik abendura)

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 buruz informazio objektiboa, ebaluatua, independentea eta zehatza eskaintzea da.

i-botika: Osasun Sailak eta Osakidetzak herritarrei zuzenduta botikei buruzko informazio objektiboa, fidagarria, independentea eta konparatiboa ematen dute bere 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.osakidetza.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/r85-pkcevi04/eu/>

1. P450 zitokromoa ezagutzen

CYP450 nagusiki gibelesko eta hesteetako isoentzimen sistema konplexua da. Haren zeregin nagusia konposatu endogenoak (esteroideak, neuropeptidoak, prostaglandinak) metabolizatzea eta sintetizatzea da, baina baita organismoa hartutako konposatu kimikoetatik desintoxikatzea ere. CYP450 zitokromoa medikamentuen metabolismoarekin lotutako interakzio farmakozinetikoen erantzule nagusia da.

Farmakoen % 90en metabolismoan bost isoentzima daude inplikaturik (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 eta CYP1A2). Guztietan garrantzitsuena CYP3A4 da, zitokromo hepatiko guztien % 60 osatzen baititu eta normalean erabiltzen diren farmakoen % 46ren biotransformazioaren arduraduna baita.

Polimorfismo genetikoak CYP450 zitokromoak metabolizatutako farmakoen erantzunen zein kontrako efektuen eta interakzioen aldakortasuna azal dezake. Polimorfismoen mende den isoentzima baten adibiderik onena CYP2D6 da, klinikan erabiltako medikamentuen % 15-25 artean berak metabolizatzen baititu.

CYP450 zitokromoaren interakzioek sortutako kontrako efektuak aurreikusten zailak dira eta garrantzitsua da interakzio horien erantzule diren farmako nagusiak ezagutzea. Interakzioen ondoriozko balizko kaltea farmakoen aukeraketa on batek murriztu dezake (medikamentu gutxi erabiltzea eta medikamentuok ondo ezagutzea).

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

Buletin honen helburua da CYP450 zitokromoaren menpeko interakzioen ezaugarrien errebaso labur bat egitea, baita duten maiztasunagatik edo larritasunagatik Lehen Mailako Arretan esanguratsuenak zeintzuk diren adieraztea ere.

2. Sendagaiak eta teratogenizitatea

Teratogeno deritzo enbrioiaren edo fetuaren egituraren edo funtzioan anomalia iraunkorrak sortu, haren hazkuntza mugatu edo heriotza eragin dezakeen edozein ingurumen-eragileri. Eragile horien artean sendagaiak, drogak, substantzia kimikoak eta amaren egoera edo gaixotasunak daude, infekzioak barne. Gutxi gorabehera, sortzetiko akatsen kasuen % 4-6 ingurumeneko teratogenoekiko esposizioaren ondorio dira.

Zero arriskua ez da posible. Beti dago enbrioiak/fetuak sortzetiko akatsen bat izateko arrisku basal edo populazio-arriskuren bat; beraz, ezin zaio emakume bati enbrioi/fetuak sortzetiko akatsik izango ez duela esan, ezta farmako bat «segurua» dela ere. Egokiena litzateke farmako horrek «norberaren arrisku basala aldatzen ez duela» esatea. Bestalde, farmako bat teratogenikoa dela ezagutzen denean, esan behar litzateke «harekiko esposizioak populazio-arriskua handiagotzen duela unitate jakin batzuetan».

Haurdun dagoen emakume bati farmakoak hartzea kontu handiz agindu behar zaio; eta haien onura-arriskuen erlazioa, alternatibak eta ez hartzearen ondorioak kontuan hartzen dituen balorazio pertsonal bat egin behar da. Kontuzko neurri berdinak hartu behar dira ugaltzeko adinean dauden emakumeekin eta emakume haurdunekin. Bestalde, farmako teratogeniko zehatz batzuekin tratamenduan dauden gizonen kasuan, semenean arrastoak egon daitezkeenez, beharrezkoa da haurdunaldia prebenitzeko neurri gehigarriak hartzea.

Europar Batasunean, abian jarri da Haurdunaldia Prebenitzeko Programa (HPP) espezifikoa sendagai batzuetan, baina sendagai teratogeniko guztiek ez dute HPP bat.

Buletin honen helburua ugalketa-adinean dagoen emakume bati farmako bat hartzea agintzen zaionean kontuan hartu behar diren gaiak, ezagunak diren farmako teratogeniko batzuen efektuak eta horiek erabiltzeko gomendioak berrikustea da.

3. Antibiotikoen krisia. Ikuspegia komunitate-esparrutik

OMEren arabera, antibiotikoen aurreko/aurkako erresistentzien garapena da mundu osoko osasun publikoak gaur egunean duen arazo larriena. Urtero 33.000 pertsona hiltzen dira Europan germen erresistenteek eragindako ospitaleko infekzioengatik, eta kalkuluen arabera, hemendik 35 urtera 390.000 hilko dira urtean. Koordinazio bat ezarri da munduan, eta horren bidez, herrialdeek konpromiso bat hartu dute: antibiotikoen aurkako erresistentziei aurre egiteko ekintza-plan nazionalak garatzea, betiere «One Health» ikuspegiarekin, giza osasuna, animalien osasuna eta ingurumena bateratu eta «osasun bakar bat» izango balitz bezala hartuta.

Hauek dira komunitate-esparruan antibiotikoen erabilera hobea egiteko bi erronka garrantzitsuenak: ahal den neurrian, antibiotikoak behar ez direnean ez erabiltzea; eta antibiotikoen espektra infekzioa eragiteko probabilitate handieneko agenteetara doitzea. Tratamendu laburrek, preskripzio geroratuak eta proba diagnostiko bizkorren erabilerak murriztu dezakete antibiotikoen erabilera ez-justifikatua.

Antibiotikoen Erabilera Optimizatzeko Programek (PROA) ospitaleetan, lehen mailako arretan eta zentro soziosanitarioetan artatutako pazienteekin mikrobioen aurkako farmakoen erabilera optimizatzea dute helburu. PROA programak lagungarriak izan daitezke preskribatzaileentzat erabakiak hartzeko prozesuetan, prestakuntzarekin eta hezkuntzarekin loturiko alderdiei garrantzi handiagoa emanik alderdi murriztaileei baino, preskripzio-ohiturak aldatzea sustatze aldera.

4. Internet: osasun-arloko informazio-iturriak herritarrentzat

Gaur-gaurkoz, osasun-arloko profesionalak osasun-gaiei buruzko informazio-iturri nagusia izaten jarraitzen dute pazienteentzat, baina gero eta gehiago bilatzen da Interneten informazioa, eta pazienteen eta osasun-arloko profesionalen arteko harreman-eredua aldatzen ari da.

Garrantzitsua da pazienteek gogoan izatea Internet informazio-iturri orientagarria dela, ez duela balio ez autodiagnostikorako, ez autotratamendurako, eta, beraz, zuhurtziaz baloratu behar dela eta osasun-arloko profesionalekin kontrastatu behar dela beti.

Interneteko eragozpen nagusia kontsultatutako webgunearen fidagarritasuna bermatzeko zailtasuna da. Webguneen kalitatea ebaluatzeko gehien erabiltzen diren tresnak kalitate-zigiluak dira. OMEk abalaturako kalitate-zigilurik hedatuena HONcode da (Health on the Net Foundation). Kalitate-zigilu zorrotzenek konfiantza-mailaren adierazle gisa jarduten badute ere, zigilu bakar batek ere ez du bermatzen akreditatzen dituen orrialdeen edukia, eta kalitate handiko web-orriak daude, zigilurik gabe.

Osasun-arloko profesionalok medikamentuei eta osasunari buruzko informazio-iturri fidagarriak, egiaztatuak eta eguneratuak ezagutu beharko genituzke, eta herritarrei aditzera eman, eta pazienteei informazioa eman beharko genieke Interneten informazio bila nabigatzean kontuan hartu beharreko alderdiei buruz.

Buletin honetan sarbide libreko web-helbide fidagarri batzuk zehazten dira, herritarrei gomendatzeko.

5. Aztertuko den medikamentu berria

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

Lehen mailako arretako medikamentu berrien ebaluazioak

6. Dimetilfumaratoa (251 fitxa)

Ahoz hartzeko immunozabatzaile bat da dimetilfumaratoa. Plakako psoriasis moderatu-larria tratatzeko baimenduta dago, sendagai sistemikoren baten bidezko tratamendua behar duten helduetan.

Dimetilfumaratoa plazeboari gailendu zaio sintomen larritasuna arintzean, PASI 75 erantzuna lortzen duten pazienteen ehunekoa handiagoa denez (% 37,5 eta % 15,3, hurrenez hurren), baita medikuaren ebaluazio globalean. Era berean, ez zuen emaitza okerragorik lortu PASI 75ean, azido fumarikoaren gatzekin konbinatuta erabilia (% 37,5 eta % 40,3).

Kontrako erreakzio ohikoenak nahasmendu gastrointestinalak, gorritzea, linfopenia eta eosinofilia dira. Leukoentzefalopatia multifokal progresiboaren arriskua dagoenez, tratamendua egin aurretik eta ondoren, hemograma oso bat egitea gomendatzen da.

Dimetilfumaratoaren eta tratamendu sistemiko erabilgarrien (metotrexatoa, ziklosporina, azitretina, apremilasta, terapia biologikoak) arteko konparaketa zuzenik ez dagoenez, zaila da aipatu tratamenduekiko efikazia erlatiboa zehaztea.

Terapia sistemiko konbentzionalaren aurrean erantzunik izan ez duten pazienteentzat soilik dago finantzatuta, edo terapiok kontraindikaturak dituzten pazienteentzat, edo horiekiko tolerantziarik ez dutenentzat.

7. Karbedilola / ibabradina (252 fitxa)

Karbedilol-/ibabradina-dosi finkoetara atxikitzea baimendu da ordezte-terapia gisa erritmo sinusala duten paziente helduetan, lehendik dosi beretan karbedilolarekin eta ibabradinarekin tratatu direnean, bai eta arteria koronarioetako gaixotasunen bat duten pazienteetan bularreko angina kroniko egonkorra eta, sistole-disfuntzioa eta eiekzio-fraczio murriztua (< % 35; BG-EFM) dituen bihotz-gutxiegitasun kronikoa (NYHAre II.-IV. klasea) tratatzeko ere.

BG-EFMren hautuzko tratamendu farmakologikoa AEBI+beta-blokeatzaileak±aldosteronaren antagonistak konbinazioa da. Tratamendu hori nahikoa ez bada, ibabradina gehitzen da erritmo sinusala duten pazienteetan (bihotz-maiztasuna ≥ 70 taupada/minutu), azken hamabi hiletan BG-gatik ospitaleratuta egon badira eta gutxienez lau aste lehenago egonkortu badira.

Karbedilol+ibabradina konbinazioak eraginkortasun nabarmena lortu du karbedilol+plazeboa konbinazioaren aldean II.-III. mailako BG-EFM duten pazienteetan, BG-gatik ospitaleratu behar izateari, hilkortasun kardiobaskularri eta, ariketaren tolerantzia eta bizi-kalitatea handitzeari dagokienez. Angina egonkorra, arteria koronarioko gaixotasuna eta sistole-disfuntzioa duten pazienteetan ere behera egin zuen morbiditate kardiobaskularrak.

Karbedilol-/ibabradina-dosi finkoetara atxikitzea lagungarria izan daiteke egoera jakin batzuetan, adibidez, angina kroniko egonkorren edo BG-EFM kronikoaren tratamendu sintomatikoan, erritmo sinusala eta bihotz-maiztasuna ≥ 75 taupada/minutu duten pazienteetan, lehendik prestakin berezietan emandako karbedilolaren eta ibabradinaren dosi egonkorrekin kontrolatu badira.

8. Lesinurad eta alopurinol / lesinurad (253 fitxa)

Lesinurad farmako hipourizemiatzaile berri bat da (azido urikoaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboa, URAT1 garraiatzailea blokeatzen duena) xantina oxidasaren inhibitzaile batekin batera finantzatua paziente helduetan hiperuzemia tratatzeko, sintoma-afekzioa nabarmena denean eta alopurinol edo febuxostat onartutako dosi handienetan emanda hiperuzemia jaisterik lortu ez denean; febuxostatekin batera konbinatuta erabili ahal izatea murriztuta dago bakar-bakarrik lehendik ere alopurinolekin batera konbinatuta erabili denerako edo alopurinol kontraindikatu dagoenerako.

Lesinurad 200 mg xantina-oxidasaren inhibitzaile batekin konbinatuz (alopurinol edo febuxostatekin) azido urikoaren maila plasmatikoa jaisten dela ikusi da, nahiz eta ez den egiaztatu krisi akutuak murrizten laguntzen duenik. Oso gutxi dira afekzio larria duten pazienteen edo 75 urtetik gorako pazienteen datu klinikoak.

Konbinazioa erabiltzea giltzurrunetako erreakzio kaltegarriak izateko arriskuarekin lotzen da eta gaur-gaurkoz zalantzak daude segurtasun kardiobaskularreko profilean izan ditzakeen efektuei buruz ere.

Efikazia batez ere tarteko aldagai batean, urizemian, oinarritzen denez, eta giltzurrunetako eta bihotz-hodietako segurtasunari buruzko zalantzak daudenez, sintoma-afekzio nabarmena duten eta alopurinol edo febuxostat onartutako dosi handienetan eman arren erantzun ez duten pazienteentzat planteatuko litzateke lesinurad erabiltzea. Hala ere, azpimarratu behar da afekzio larria duten pazienteen proportzioa oso txikia izan zela saiakuntza klinikoetan eta, lehendik giltzurrunetako edo bihotz-hodietako gaixotasunen bat duten pazienteekin erabili aurretik, kasu bakoitza kontu handiz baloratu behar da.

Nutrizioaren garrantzia alboko esklerosi amiotrofikoan: arreta nutrizionala

Importance of nutrition in Amyotrophic lateral sclerosis: nutritional care

Larraitz Leunda Eizmendi, June Landa Alberdi, Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Mikel Urretavizcaya Anton, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Aitziber Lizardi Mutuberria

Donostia Unibertsitate Ospitaleko farmazialariak

larraitz.leundaeizmendi@osakidetza.eus

Laburpena

Alboko esklerosi amiotrofikoa (AEA) garuneko zein bizkarmuineko motoneuronen galera progresiboa sortzen duen gaixotasun neurodegeneratiboa da.

AEA izateak zuzenean eta era negatiboan eragiten dio gaixoaren nutrizio-egoerari. Desnutrizioa oso ohikoa den sintoma da AEA duten gaixoengan eta muskuluen eta immunitatearen ahuldura dakar, eritasuna areagotuz eta biziraupena gutxituz. Desnutrizioa faktore prediktibo independentea dela frogatu da hainbat ikerketatan. Hori dela-eta, oso garrantzitsua da balorazio nutrizional goiztiarra eta aldizkakoa egitea AEA duten gaixoetan, elikadura gaixoaren egoera klinikora egokitzeko une oro.

Gako-hitzak: *alboko esklerosi amiotrofikoa, desnutrizioa, elikadura*

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease of the human motor system that causes progressive loss of brain and spinal cord motoneurons.

Suffering from ALS has a direct negative effect on the patient's nutritional status. Malnutrition is widespread in patients with ALS. Malnutrition affects muscular strength and immunity, leading to the progression of disease and death. Several clinical trials have shown that malnutrition is an independent predictive factor. Therefore, it is important to have an early and periodic nutritional assessment to adapt patient's diet.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, malnutrition, diet

Bidalia: 2020ko apirilaren 20an

Onartua: 2020 maiatzaren 15ean

1. Sarrera

Alboko esklerosi amiotrofikoa (AEA) gaixotasun neurodegeneratiboa da, bere ezaugarri nagusia garuneko zein bizkar-muineko motoneuronen galera progresiboa izanik. Hori dela-eta, autonomia motorrean eta arnasketan du eragina¹.

Desnutrizioa oso ohikoa da AEA duten gaixoengan eta hain adierazgarria den muskuluen ahuldura areagotu dezake. Erantzun immunitarioa ere gutxitu dezake, infekzio-arriskua areagotuz. Honek guztiak eritasunaren bilakaera narriatu dezake.

L. Leunda, J. Landa, M. Ercilla, M. Umerez, M. Urretavizcaya, M.J. Garcia de Andoin, A. Lizardi

AEA duten gaixoezin egindako entsegu klinikoetan desnutrizioa gorputz-masaren indizearen (GMI) arabera neurtzen da. Hala ere, sailkatzeko orduan ez dago garbi non dagoen muga, ikerlari batzuek desnutrizioaren diagnosa GMIa 18 kg/m^2 -tik beherakoa denean egiten dute, eta beste batzuek 20 kg/m^2 -tik beherakoa denean. Hori dela-eta, desnutrizioaren prebalentzia % 16-55 inguruan dago, GMIaren mugaren arabera².

AEAn desnutrizioa sortzen duten faktore eragileak bi multzotan bana daitezke. Alde batetik gaixoak gutxiago jan ohi du, eta, beste aldetik, gaixotasuna izateak energia-beharrak areagotzen ditu. Gutxiago jatearen arrazoiak asko dira: gehiegizko listu-jarioa, jateagatik arnasa estutzea, jateko jarrera egokia ezin mantentzea, anorexia edota idorria, besteak beste; baina arrazoi nagusia disfagia (irensteko zailtasuna) da. Energia-beharren areagotzearen atzean ere hainbat arrazoi daude: arnasketa-lanak handitzea, faszikulazioak, gorputza inflamazio-egoeran izatea eta behin eta berriz infekzioak izatea.

2. Balorazio nutrizionala

AEA duten gaixoen oso garrantzitsua da balorazio nutrizional goiztiarra eta aldizkakoa egitea. Bai diagnostikoan, eta bai gaixotasunaren bilakaeran zehar, pisuaren galera % 5-10ekoa bada, heriotza-arriskua % 30-50 handitzen da. Bestalde, GMIa $18,5 \text{ kg/m}^2$ edo beheragokoa denean hiltzeko arrisku erlatiboa handitzen da. GMIa puntu bat jaisteak hiltzeko arriskua % 9-20 handitzen du^{3,4,5}.

AEA tratatzeko helburua duten lantalde multidiziplinarretan, elikadurako arduradunak, balorazio nutrizionala egitean, hainbat datu jasotzen ditu, horien artean: pisua, altuera, GMIa, disfagiaren screening-a, elikadura-ohiturak, jangalea, jateko ahalmen funtzionala eta autonomia, hainbat parametro biokimiko (kolesterola (LDL/HDL erlazioa), triglizeridoak, proteinak, linfozitoak) eta abar⁵.

Disfagia orofaringea AEA duten gaixoen % 80k dute, eta beraz balioztatutako metodo baten bitartez diagnostikatzea garrantzi handikoa da, horrela desnutrizioa eta deshidratazioa duten edo arriskuan dauden gaixoak identifikatuko baitira⁶. Disfagia baloratzeko orduan, segurtasunari edo irensteko eraginkortasunari eragiten dizkieten zeinu eta sintomak bilatuko ditugu. Segurtasunari eragiten dioten zeinu eta sintomak askotarikoak dira: jatean ez-tula egitea, ahotsa aldatzea, itolarria izatea edota desaturatzea. Eraginkortasunari eragiten diotenak, aldiz, janaria ahoan denbora luzez edukitzea, janariaren irenste zatiketa egitea, jatean ezpainak guztiz ez ixtea, sialorrea edota garraspera dira.

Disfagiaren screening-a EAT-10 (Eating Assessment Tool -10) izeneko 10 galderako proba batekin hasten da, eta probaren gehieneko puntuazioa berrogei da. Proban hiru puntu edo gehiago lortuz gero, disfagia izateko arriskuan egon daitekeela ondorioztatzen da eta jarraian MECV-V (Bolumen-Biskositate Miaketa Klinikoaren Metodoa) izeneko proba egiten zaio⁵. Bigarren proba horrek disfagiamailla zenbaterikoa den argitzen lagunduko digu. Horretarako, hiru testura eta bolumen ezberdineko likidoak prestatzen dira (nektar, likido eta pudding testurakoak eta 5, 10 eta 20 ml-ko bolumenekoak). Hasteko, gaixoari nektar lodiera duen 5 ml-ko edaria ematen zaio. Segurtasunari eragiten dion disfagiaren zeinuren bat antzematen ez bada, 10 eta 20 ml-ko bolumenekin jarraitzen da. Zeinurik ez badago, prozedura likido testurarekin errepikatzen da eta, azkenik, pudding testurarekin.

Behin disfagiaren balorazioa eginda, energia-beharrak kalkulatu dira. AEA duten gaixoen energia-beharrak gainontzeko biztanleriarenak baino handiagoak dira, 30-34 kcal/kg-koak, betiere arnasketa mekanikorik erabili ezean. Arnasketa mekanikoa darabilten gaixoen beharrak, aldiz, biztanleria orokorrarekin bat datoz, hau da, 25-30 kcal/kg-koak dira^{2,5,7}. Proteinen beharrak, aldiz, aipaturiko talde guztietan berdin mantenduko lirake, 0,8-1,2 g/kg⁶.

3. Nutrizio-euskarriaren helburuak

Nutrizio-euskarriaren helburuak bi puntutan bereiz ditzakegu:

3.1. Desnutrizioa, deshidratazioa eta gainontzeko zailtasunak aurreikustea

Desnutrizioari dagokionez, helburua ezberdina izango da diagnostikoaren momentuan gaixoak duen GMIaren eta disfagia-mailaren arabera. Gaixoaren GMIa $25\text{-}35\text{ kg/m}^2$ artean baldin badago, pisua mantentzea izango da helburua, eta GMIa 25 kg/m^2 baino baxuagoa bada, pisua irabaztea. Bestalde, gaixoaren GMIa 35 kg/m^2 baino handiagoa bada, helburua pisua jaisteia izango da. Gaixoak disfagia badu, elikagaien testura moldatu beharko litzateke^{2,7,12}.

Gaixoaren GMI $25\text{-}35\text{ kg/m}^2$ **koa bada** eta disfagiarik ez badu, aholku dietetiko orokorrak ematen zaizkio. Mediterraneoko dietari jarraitzea gomendatzen da, dieta kardio-osasungarria alegia. Egunean 3-5 otordu egitea gomendatzen da, eta horietatik 3 osoak izatea. Otordu bat osoa izateko, honela banatu beharko litzateke janaldia: % 40 bihi osoko zerealak, % 30 proteina osasungarriak, % 20 barazkiak, bitaminak eta mineralak, eta % 10 gantzak. Plater batean azalduta, honela adieraz daiteke:



My plate, ekimenetik AEA duten gaixoentzat egokitua. www.choosemyplate.go.v8.9

Gaixoak GMI txikia edota disfagia arina badu, elikagaien proteina- eta kaloria-ekarpenak aberasteko gomendioak ematen zaizkie. Era horretara, elikagai kopuru berberarekin kaloriak eta proteinak gehitu ditzakegu. Adibidez, esne hautsa, esnegaina, gurina, fruitu lehorrak, zereal-hautsa, arrautza eta abar erabil ditzakegu.

Gaixoak disfagia larria badu, elikagaien trinkotasuna aldatu beharko da irenstea segurua izan dadin. Hori kontuan izanik, hiru dieta ezberdin ditzakegu⁹:

- Erraz murtxikatzeko dieta. Dieta hauetan, elikagaiak osorik jaten dira, baina jakiek samurrak eta zukutsuak izan behar dute. Sardexka batekin erraz moztu daitezkeen elikagaiak dira.
- Txikitutako dieta. Elikagaiak aurrez moztuak egoten dira, pixka bat murtxikatu behar dira eta sardexka batekin erraz zapal daitezke. Elikagai hauek ahoko boloa erraz sor dezakete.
- Birrindutako dieta. Pure lodiz osatutako dietak izaten dira eta ez dago murtxikatu beharrik. Lodigarri bat gehitzea gomendatzen da beharrezko testura lortzeko.

Janaria edo likidoak bi eratara loditu ditzakegu, alde batetik, lodigarri naturalak eta bestetik komertzialak erabiliz.

Lodigarri naturalen artean gari-irina, arto-irina, arroz-irina, ogi xehatua, almidoia, patata-fekula, gelatina-hautsa edota ahi-hautsa daude.

Lodigarri komertzialak batez ere testura likidoa loditzeko erabiltzen dira. Bi belaunalditako lodigarri komertzialak daude. Lehenengo belaunaldikoak almidoiz eginak daude eta bigarren belaunaldikoak, aldiz, gomaz osatuak daude. Bigarren belaunaldikoak bakarrik erabiltzea gomendatzen da, hainbat abantaila baitituzte: listuko amilasari erresistenteak dira, boloa ez da ahoan sakabanatzen denbora luzez egon arren, asetasun gutxiago sortzen dute, elikagaien zaporea ez da hainbeste aldatzen eta likidoen ezaugarri organoleptikoak hobeto mantentzen dituzte.

L. Leunda, J. Landa, M. Ercilla, M. Umerez, M. Urretavizcaya, M.J. Garcia de Andoin, A. Lizardi

Batzuetan nahiz eta dieta aberastu eta lodiera aldatu, ez da nahikoa izaten gaixoaren elikatzeko beharrak asetzeko. Kasu horietan prestakin nutrizionalak eskaintzen zaizkie. Prestakin nutrizional horiek, gehienetan, 200 mililitroko produktu hiperproteiko eta hiperkalorikoak izaten dira¹⁰. Zapore, lodiera eta zuntzen maila ezberdinetakoak daude merkatuan eta gaixo bakoitzaren egoeraren arabera gomendatzen da bata edo bestea, betiere dieta orekatu baten osagarri.

Desnutrizioa larria denean (% 10eko pisu-galera) edo disfagia larria denean, aho bidez jaten denarekin ez da nahikoa edota segurua izaten gaixoaren beharrak betetzeko. Kasu horietan, zunda bidez elikatzeko aukera ematen zaio gaixoari eta bere familiari. Zunda mota asko daude. Bi taldetan bana ditzakegu zundak txertatze-lekuaren arabera (1. taula).

1. taula. Zunda motak.

Zunda mota	Txertatzeko lekua	Iraunkortasuna	Abantailak/Desabantailak
Zunda nasogastrikoa, nasoduodenala edo nasojeiunala	Zunda sudurretik sartzen da eta urdailean edo hesteetan bukatzen da.	6 aste baino gutxiago erabiltzea gomendatzen da.	Erraza da txertatzea. Ez du anestesiarik behar eta gaixoaren ohe alboan egin daiteke.
Gastrostomia- edo jeiunostomia-zunda	Zunda zuzenean urdailean edo heste mehean txertatzen da sabeleko pareta zeharkatuz. Hiru prozedura daude, kirurgikoa, endoskopikoa (PEG) edo erradiologikoa (GRP).	6 astetik gora erabiltzeko gomendatzen da.	Prozedura kirurgikoan anestesia orokorra behar da, endoskopikoan eta erradiologikoan anestesia arinagoa nahikoa da. Xurgapen-neumonia, errefluxu gastroesofagiko, esofago- eta sudur-lesio gutxiago eragiten dute. Estetikoki egokiagoa da.

Kasu gehienetan gastrostomia egiten zaie AEA duten gaixoei, erabiltzeko epea 6 aste baino gehiago izatea espero delako. Sabel kanpoan geratzen den zunda baten bidez elikatu eta hidratatuko ahalko da gaixoa^{6,5}.

Bestalde, gastrostomiak hainbat konplikazio ekar ditzake, horien artean: xurgapen-neumonia, odoljariora, urdail-zulaketa, ileoaren luzapena. Gastrostomia prozedura, bai gaixoari eta bai familiari, hasieratik azaltzea gomendatzen da, gaixoaren arnasketa-funtzioak mugatu bailitzake. Arrazoi horregatik gaixoaren EBBa (edukiera bital behartua) % 50 baino handiagoa denean egin behar da. Hori dela-eta, kasu batzuetan gastrostomia profilaktikoa izan daiteke, hau da, hasiera batean likidoak hartzeko bakarrik erabiltzea aho bidez jaten jarraituz^{5,6,11}.

Gaixotasuna aurrera doan heinean, elikadura mistoa izan daiteke, aho bidez jan daiteke gaixoak onartzen duena eta gastrostomiarekin osatu falta dena. Gaixotasunaren amaieran, elikadura osoa gastrostomia bidez izan ohi da. Ez da oso gomendagarria gastrostomiatik elikadura naturala administratzea, zunda buxatu daitekeelako. Gehienetan, merkatuan dauden prestakin nutrizionalak preskribatu beharko dira. Alde batetik, homogeenotasun handiagoa dutelako, eta, bestetik, bolumen txikiagoan ekarpen nutrizional handiagoa dutelako. Elikadura mota hau gaixo bakoitzaren beharretara egokitzen da.

3.2. Xurgapen-arriskua saihestea

Xurgapen-arriskua saihesteko, behar-beharrezkoa da aurreko atalean aipaturiko disfagia identifikatu eta tratatzea.

Horrez gain, jatean gorputz-jarrera egokia mantentzea garrantzitsua da. Jaten hasi aurretik gaixoak ongi eseri behar du, bizkarra aulkian zuzen jarri, oinek lurra ukitzen egon behar dute, burua pixka bat aurreratua eta kokotsa berantz begira egotea komeni da. Gaixoei gogorarazi behar zaie, jaten edo edaten ari diren bitartean, lepoa ez dela inoiz atzerantz bota behar, era horretara arnas bidea irekitzen baita eta eztarrian gelditzeko arriskua areagotzen da⁶.

Bestalde, beste xehetasun batzuk kontuan hartzea gomendatzen da. Adibidez, toki lasai eta atseginean jatea, jaten ari den bitartean ez hitz egitea, telebista eta irratia zaratarik ez izatea, janari solidoak ahoan daudenean likidoa ahoan ez sartzea eta mokadu txikiak eta maizago ahoratzea .

4. Ondorioak

AEAk zuzenean eragiten dio gaixoaren nutrizio-egoerari eta disfagia da desnutrizioa sortzen duen arrazoi nagusia. Disfagia % 80k pairatuko du gaixotasunaren bilakaeran eta argi geratu da sor dezakeen desnutrizioa eta horrek hilkortasunean duen eragina.

Gaixoei, beren elikadura zainduz, beren giharrak eta sistema immunitarioa ahalik eta hobekien mantentzen dute, beren egoera orokorra hobetuz. Horrek gaixoaren bizitza-kalitatea hobetzea dakar.

Arreta nutrizional aldirikoa eta goiztiarra guztiz beharrezkoa da gaixotasunaren pronostikoa eta eboluzioa hobetzeko, eta AEA tratatzeko diziplina anitzeko lantalde batean, zutabe garrantzitsu bat da gaixoaren bizi-kalitatea hobetu eta biziraupena luzatzeko. Elikatzeko beharrak bermatzeko, arreta nutrizionalaren ardatzetako bat disfagiaren maneia izango da zalantzarik gabe.

5. Erreferentziak bibliografikoak

1. Elman LB, McCluskey L. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease [Internet]. Uptodate. Eichler AF (Ed) 2018 [kontsulta 2020-1-20]. Eskuragarri: <http://www.uptodate.com/>
2. Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes, and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr.* 2011 Urr; 30:553-559.
3. Marin B, Arcuti S, Jesus P, Logroscino G, Copetti M, Fontana A, Nicol M, Raymondeau M, Desport JC, Preux PM, Couratier P; French register of ALS in Limousin (FRALim). Population-Based Evidence that Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis is Related to Weight Loss at Diagnosis. *Neurodegener Dis.* 2016 Ots; 16(3-4):225-34.
4. Héritier AC, Janssens JP, Adler D, Ferfaglia RI, Genton L. Should patients with ALS gain weight during their follow-up? *Nutrition.* 2015 Uzt 8; 1368-1371.
5. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dzierwas R, Genton L, Gomes F, Jésus P, Leischker A, Muscaritoli M, Poulia KA, Preiser JC, Van der Marck M, Wirth R, Singer P, Bischoff SC. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology [Internet]. *Clin Nutr.* 2018 [Kontsulta: 2020-4-16]; 37:354-396.
1. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003> .
6. Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract.* 2013 Mar 6; 28(3):392-9.

L. Leunda, J. Landa, M. Ercilla, M. Umerez, M. Urretavizcaya, M.J. García de Andoin, A. Lizardi

7. Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, Mitsumoto H, Tandan R, Simmons Z, Bromberg MB, Kryscio RJ; ALS Nutrition/NIPPV Study Group. Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2014 Ots 12; 99(4):792-803.
8. My plate graphic resources [Internet]. U.S. Department of Agriculture. [kontsulta 2020-1-25]; Eskuragarri: <https://www.choosemyplate.gov>
9. Con gusto Guía de alimentación para afectados de ELA y recetas para personas con dificultades en la deglución [Internet]. Fundación Francisco Luzón. Madrid; 2017 Eka. [kontsulta 2020-1-25]; Eskuragarri: <https://ffluzon.org>
10. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Motor Neurone Disease: Assessment and Management. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Ots.
11. Muscaritoli M, Kushta I, Molfino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition.* 2012 Urt 28; 28(10):959-66.
12. Kellogg J, Bottman L, Arra EJ, Selkirk SM, Kozlowski F. Nutrition management methods effective in increasing weight, survival time and functional status in ALS patients: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Abu 11; 11:1-5.

Zuzendaria

Jose Ramon Furundarena

Erredakzio Batzordea

Karlos Ibarguren
Eukene Ansuategi
Maria del Mar Ubeda
Angel Bidaurrezaga
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

