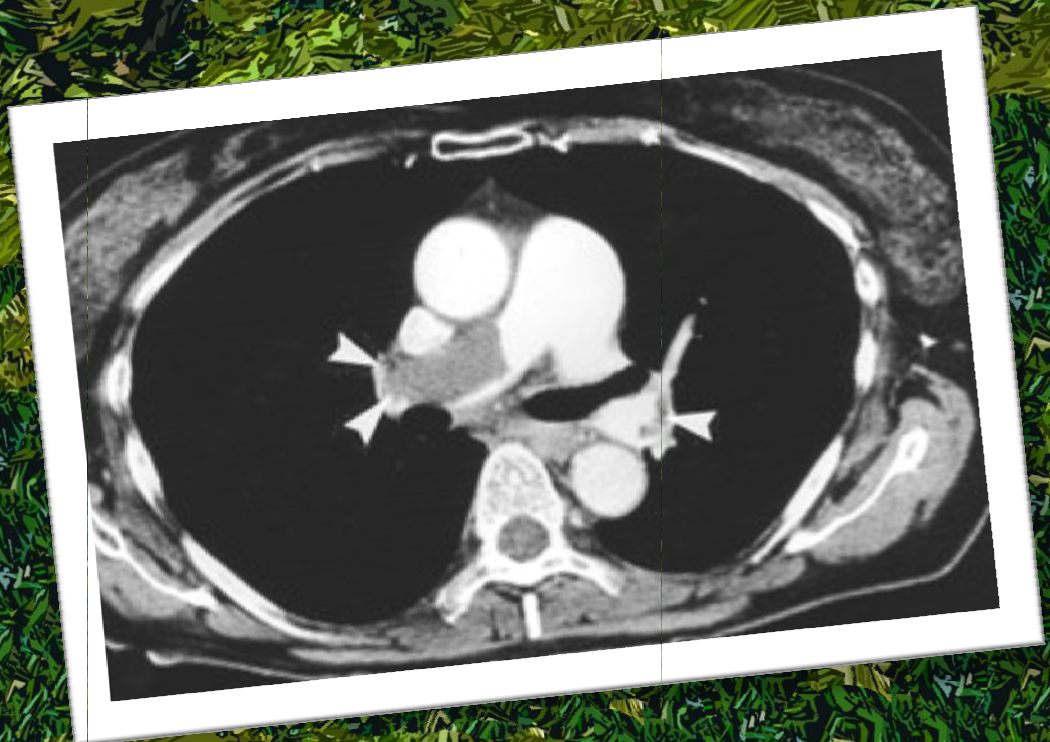
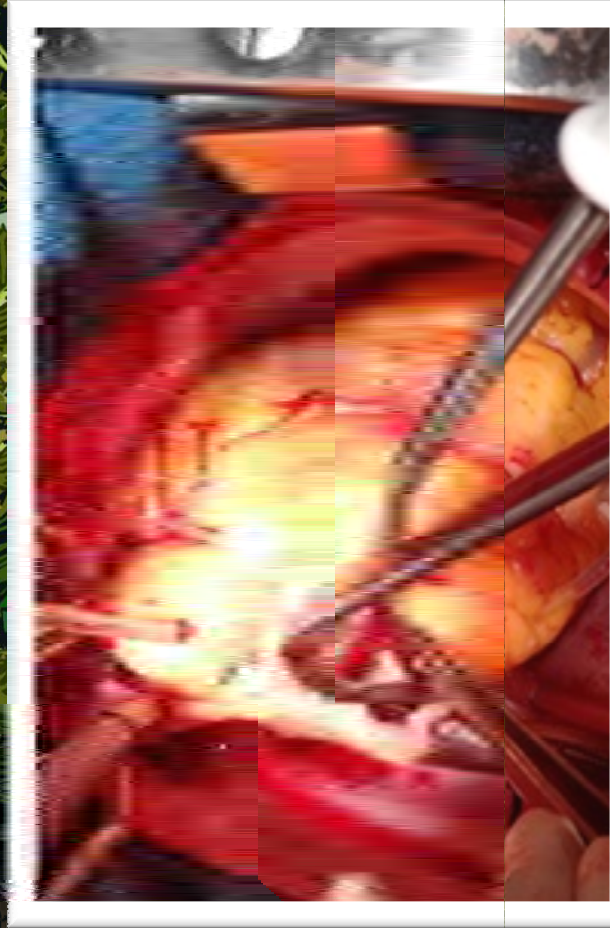


# Osagaiz

Osasun-zientzien aldizkaria



5. bolumena  
1. zenbakia  
2021eko ekaina  
ISSN 2530-9412  
LG: BI-2101-2017





## **Egileak**

OEE Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea

UEU Udako Euskal Unibertsitatea

## **Laguntzailea**

Gipuzkoako Sendagileen Elkargo Ofiziala

## **Argitalpen-data**

2021eko ekainaren 25ean

## Aurkibidea

### Editoriala

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

### Jatorrizko artikulak

Bularreko minbizia jasan duten eta linfedema pairatzen duten emakumeen bizi-kalitatea: erizaintza-zainketak Estibaliz Larrañaga Manzano .....	7
GITEPen 5 urteko esperientzia Gipuzkoan: diziplina anitzeko taldea biriketako tronboenbolismo akutu larriaren artatze integralerako Karlos Reviejo Jaka, Marta Iriarte Ibarraran, Maria Pascal Jimenez, Gabriel Txoperena Alzugarai, Iñaki Arcega Fernandez, Felix Zubia Olaskoaga, Txoan Ormazabal Zabala, Xoan Sanmartín Pena, Garikoitz Lasa Larraya, Mariano Larman Tellechea, Iñaki Salegi Etxebeste, Iñaki Royo Gutierrez, Alberto Saenz Bermejillo, Juan Jose Goiti Unibaso, Iñigo Lozano Martínez-Luengo .....	23
Metanol-intoxikazioa: diagnostiko kliniko, analitiko eta tratamendu azkarren beharra Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Eztitxu Gaztelumendi Eguiguren, Felix Zubia Olascoaga, Maria Asuncion VivesAlmandoz, Eva Lorea Gil Rodriguez, Miren Arantza AguilloGarcia, Jesus Barado Hualde .....	41
Itzultzaile automatikoak osasun-arretan: azterketa bibliografikoa Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña, Aitor Montes Lasarte, Unai LarrinagaTorrontegui .....	55
Konbertasen rola tumorearen garapenean eta metastasian Ander MartinSan Sebastian, Olatz CrendeArruabarrena, Patricia García Gallastegi .....	69
Botulismoa, kasu bat oinarri hartuta Larraitz Etxeberria Arizmendi , Amaia Palomar Palacios, Nerea Beristain Mendizabal, Laura Mungia Nieva, Lorea Alvarez Guerrico, Miguel Urtasun Ocariz, Jose Ramon Aginaga Badiola .....	77
Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoa: generoaren araberako analisisa nazioartean eta Euskal Autonomia Erkidegoan Ane del Palacio Toticagüena, Joseba Pineda Ortiz eta Aitziber Mendiguren Ordorica .....	85

**Itzulpen eta moldaketak**

SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa nahasmendua eta maskulinizazio osoa dituen kasu arraro baten aurkezpena eta literaturaren berrikusketa	
Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbieto, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles .....	99

**Lan sarituak**

Petrosektomia subtotala kolesteatomaren tratamendurako: 2008-2018 arteko ikerketa erretrospektiboa duo-n	
Maitane Alonso Saenz del Burgo .....	107

**Dosi txikitan**

QT luzearen sindromea, bat-bateko heriotzaren atzean	
Beñat de Alba Iriarte .....	123
Daniels eta Worthingham-en muskulu-probak. Eskuzko miaketarako eta funtzionamendua balioesteko teknikak	
Iker Villanueva Ruiz .....	127

**KAT (Kritikoki Aztertutako Testuak)**

Koltxizina eta gaixotasun kardiobaskularra	
Mikel Moreno, Ana Gorroñogoitia, Idoia Alcorta, Ina Idarreta .....	129
Tozilizumab erabilgarria izan daiteke zelula erraldioen arteritisa tratatzeko kortikoideekin batera	
Asier Mitxelena Bengoetxea, Beñat Zubeltzu Sese .....	131
Astean behineko intsulina egunean behineko intsulina bezain erabilgarria izan daiteke bigarren motako diabetesean	
Asier Mitxelena Bengoetxea, Beñat Zubeltzu Sese .....	133
Odoleko serumeko IgG4a eraginkortasun apaleko markagailua da IgG4arekin erlazionatutako gaixotasunak diagnostikatzeko garaian	
Maialen Atin Carrion, Asier Mitxelena Bengoetxea .....	135

**Farmazialarien txokoa**

Zer egin paziente baten behar klinikoak asetzeko sendagaiak osasun-sistema publikoko farmazia-prestazioaren barruan ez badaude?	
Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, Miren Ercilla Liceaga, June Landa Alberdi, Larraitz Leunda Eizmendi, Mikel Urretavizcaya Anton, Aitziber Lizardi Mutuberria .....	137
Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak	
INFAC erredakzio-batzordea, Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordea eta i-botika batzordea .....	141



## Editoriala

COVID-19aren pandemiaren egoera txertaketarekin hobetuko zelako esperantzarekin bukatzen nuen aurreko aleko editoriala. Aurrerapauso handiak eman dira euskaldunen txertaketan, baina hau idazten ari naizen egunean oraindik birusaren intzidentzia altuarekin jarraitzen dugu eta ez da arazoa kontrolatzea lortu. Zer esanik ez herrialde txiroetan daukaten egoera kezkarriari buruz, txertoak bertara ere azkar irits daitezten ahalegin askoz handiagoa egin beharko genuke, ez da ahaztu behar pandemia baten aurka ari garela eta mundu mailan eragin behar dugula.

2012an sortu zen GiTEP, Gipuzkoan biriketako tronboenbolismo larriaren tratamenduan inplikaturako espezialista anitzen arteko taldea. OSAGAIZ aldizkariaren ale honetan argitaratu dituzte 2012 eta 2016 urteen artean zainketa intentsiboen unitatean ospitaleratutako 124 kasu larrien ezaugarri klinikoak eta eboluzio klinikoari buruzko datuak. Gehien erabili ziren tratamenduak antikoagulazioa, birperfusiorako kateter bidez gidatutako teknika farmakoinbasiboa eta rtPA bidezko fibrinolisi sistemikoa izan ziren. Espezialista askoren arteko elkarlan antolatuari esker hilkortasun txikia lortu zen. Horrelako jarduera kliniko integratuen garrantziagatik erabaki dugu aldizkariaren zenbaki honen azaleko irudiak biriketako tronboenbolismoarekin osatzea.

Psikofarmakoen artean sailkatzen diren antsiolitikoak eta hipnotikoak erabiltzen dira antsietatearen eta loezinaren tratamendurako. Zenbaki honetan argitaratu dugun artikulu batean generoaren araberrako farmako hauen kontsumoa ikertu da. EAEn kontsumitutako antsiolitiko-ontzien % 73 eta hipnotikoen % 66 emakumezkoek kontsumitu zituzten. Beste herrialdeetan bezala emakumezkoek probabilitate handiagoa dute psikofarmako hauek kontsumitzeko. Gehien saldutako farmakoa lorazepam izan zen.

Artikulu batean Donostia Unibertsitate Ospitaleko Larrialdi Zerbitzura bertaratu zen botulismo-kasu bat deskribatzen da. Ondorengo ikerketari esker jakin zen guztira 14 izan zirela elikagai susmagarria kontsumitu zutenak, 5 familia-taldetan banatuta eta 14 pertsona horietatik 9k sintomak aurkeztu zituzten. Botulismoa Clostridium botulinum bakterioak sortzen duen neurotoxina eragindako gaixotasuna da, arnas muskuluen paralisia eragitera irits daitekeena. Kutsatze gehienak kontserbako elikagaiak etxean prestatzean gertatzen dira, eta oso garrantzitsua izaten da diagnostikoa azkar susmatzea eta elikagai horiek apartatzea.

Bularreko minbiziaren intzidentzia goraka doan modu berean ari da hazten tratamenduen ondorioz ager daitekeen linfedemarena ere. Ale honetara dakarkigun artikulu batean hainbat datu-basetan bilaketa baten bidez ikertu da ea erizaintza-zainketek emakume horien bizi-kalitatea hobetu dezaketen. Egileak dioenez, erizain-interbentzioek paziente horien egoera hobetzen lagundu dezakete identifikazio goiztiarrarekin, osasun-heziketarekin, profesionalen koordinazioarekin, autozainketaren promozioarekin eta konpresio-arropen erabilera bultzatzearekin.

Konbertasek funtzio asko dituzte, baina batez ere tumoreen garapenean duten inplikazioa aztertu da eta deskribatu da atxikitze-molekulen, metaloproteasen eta molekula proinflamatorioen heldzean duten parte-hartzea. Artikulu batean irakur daiteke koloneko minbiziaren kasuan konbertasek gibeiko prozesu metastasikoan duten inplikazioa eta nola proteina horiek diana terapeutiko berri bat izan daitezkeen.

Metanol-intoxikazioen kasuen hazkuntza atzeman da azkenaldian eta ale honetan argitaratu dugun artikulu batean lau kasuen deskribapena egiten da. Itsutasuna eta alterazio neurologiko garrantzitsuak sor ditzakeenez, diagnostiko goiztiarra beharrezkoa da tratamendu eraginkorra badagoelako. Egileek lan egiten duten ospitalean ez dago metanola neurtzeko teknikarik, baina kasuen azterketa egin ondoren ikusi dute diagnostikoa ia ziurra izango dela susmo kliniko handia denean, azidosi metabolikoa atzematen denean eta horrekin batera anion gap eta osmol gap altuak direnean.

## Editoriala

Beste artikulu interesgarri batean itzultzaile automatikoek osasun-arreta elebiduna eskaintzeko aukeretan izan dezaketen ekarpena aztertu da datu-baseetan jasotako ebidentzian oinarrituta. Egileek diotenez, aztertu diren artikuluaren ebidentziaren kalitatea txikia da, sistema horiek jardun kliniko eraginkor baterako mugak dituzte eta oraingoz beren egokitasuna eta erabilgarritasuna beste inongo tresnarik ez dagoen aldietara mugatu behar da.

“Dosi txikitik” atalean QT luzearen sindromearen berrikuspen labur bat irakur daiteke. Bihotzeko bentrikuluen zelulen birpolarizazio-fasearen luzatzea eragiten du eta, ondorioz, sinkopea eta fibrilazio bentrikularrak eragindako bat-bateko heriotza izateko arriskua handitzen du. Bertan irakur dezakegunez, azken urteetan arazo hau eragin dezaketen zenbait mutazio genetiko deskribatu dira eta sintomak agertu aurretik atzeman daitezke.

Atal berean ikus dezakegu nola euskarara itzuli den Daniels eta Worthingham-en muskulu-probak. Eskuzko miaketarako eta funtzionamendua balioesteko teknikak fisioterapiako liburu garrantzitsua. Ongi etorria izan dadila osasun-zientzietan euskaraz argitaratuta eskura ditugun liburuen multzora.

Farmazialarien txokoari dagokionez, lehenengo artikuluan irakur daiteke nola pazientearen behar kliniko konkretu baten aurrean osasun-sistema publikoko farmazia-prestazioaren barruan ez dagoen sendagairen baten beharra dagoenean zer aukera dauden sendagai hori lortzeko. Bestaldetik, oraingo alean ere INFACetik jaso dugu azkeneko hilabeteetan aztertu dituzten sendagaien informazio laburtua.

Itzulpenen atalean SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa nahasmendua eta maskulinizazio osoa dituen kasu arraro baten aurkezpena egiten da. Nahasmenduaren kausa zehaztea ez da oraindik lortu.

Kritikoki aztertutako testuei dagokienez, lau lan jaso ditugu, askotarikoak, bakoitzak gustukoenak dituenak irakur ditzan: koltxizina eta gaixotasun kardiobaskularra; tozilizumab erabilgarria izan daiteke zelula erraldioen arteritisa tratatzeko kortikoideekin batera; asteen behineko intsulina egunean behineko intsulina bezain erabilgarria izan daiteke bigarren motako diabetesean, eta, bukatzeko, odoleko serumeko IgG4a eraginkortasun apaleko markagailua da IgG4arekin erlazionatutako gaixotasunak diagnostikatzeko garaian.

Azkenik Lan Sarituak deituriko atal berri bati hasiera eman diogu ale honetan. Osasun-zientziekin lotutako eta euskaraz idatzitako lanentzako zenbait sari banatzen dira gure inguruan eta OSAGAIZ aldizkaria plataforma egokia izan daiteke lan horiek ikusgarriago eta eskuragarriago egon daitezen. Oraingoan Gipuzkoako Sendagileen Elkargoaren Fundazioak antolatzen duen Jose Begiristain Doktorea Saria irabazi zuen 2019-2020 ikasturteko gradu-amaierako lana argitaratu dugu. Lan honen izenburua honakoa izan zen: Petrosektomia subtotala kolesteatomaren tratamendurako: 2008-2018 arteko ikerketa erretrospektiboa Donostia Unibertsitate Ospitalean.

Bukatzeko OSAGAIZ aldizkariko erredakzio-batzordeko kidea den eta osasun-arazoekin dabilen Joserra Arriandiagari eta sendiari helarazi nahi dizkiegu batzordekide guztion animoak eta besarkadak.

Jose Ramon Furundarena Salsamendi

## **Bularreko minbizia jasan duten eta linfedema pairatzen duten emakumeen bizi-kalitatea: erizaintza-zainketak**

*Quality of life in women who suffered breast cancer and develop lymphedema: nursing care*

Estibaliz Larrañaga Manzano

Zarauzko Osasun Zentroa

*larranagaestibaliz@gmail.com*

### **Laburpena**

---

**Sarrera:** Minbiziaren aurkako Espainiako Elkartearen datu epidemiologikoen arabera, 2012 eta 2019 urte tartean bularreko minbiziaren intzidentzia % 7,5 hazi da. Ondorioz, minbiziari aurre egiteko tratamendua jaso duten emakumeen eta horrekin erlazionatutako linfedemaren intzidentziak ere gora egin du. Frogatu da linfedema pairatzen dutenek ezintasun handiagoa dutela, bizi-kalitate okerragoa eta nahasmendu psikologiko gehiago dituztela konplikazio hori ez dutenek baino, eta, ikerketek diotenaren arabera, erizaintza-zainketek paziente horien egoera hobetu dezakete.

**Helburua:** Lan honen helburu orokorra da bularreko minbizia jasan duten eta linfedema pairatzen duten emakumeen bizi-kalitatea hobetu dezaketen erizaintza-zainketak aztertzea.

**Metodologia:** Helburuen garapenerako berrikusketa narratiboa erabili da eta PIO egiturari jarraituta zenbait datu-basetan (Pubmed, Biblioteca Virtual de la Salud, Dialnet, Cuiden eta Cochrane) bilaketa bibliografikoa aurrera eraman da. Horrez gain, informazio zabalagoaren bila, hainbat web-orri ere kontsultatu dira (*Asociación Española contra el Cáncer, American Society of Clinical Oncology, National Cancer Institute* eta *NNNConsult*). Barneratze- eta kanporatze-irizpideak aplikatu ondoren, 17 artikulua, txosten zientifiko 1 eta 4 web-orriekin egin da lan.

**Emaitzak:** Linfedemak pazientearen bizi-kalitatean eragin nabarmena daukaongizate fisikoan, psikologikoan, sozialean eta espiritualean. Erizain-interbentzioek bizi-kalitatea hobetzen lagundu dezakete identifikazio goiztiarrarekin, osasun-heziketarekin, profesionalen koordinazioarekin, autozainketaren promozioarekin eta konpresio-arropen erabilera bultzatzearekin.

**Ondorioak:** Linfedemak 7 domeinuetan du eragina pazienteen eguneroko bizitzan. Erizaintzari dagokionez, osasunaren promozioan eta konplikazioaren prebentzioan dago gakoa.

**Gako-hitzak:** Linfedema, bizi-kalitatea, erizaintza-zainketak

### **Abstract**

---

**Background:** According to the epidemiologic data published by the Spanish Association Against Cancer, breast cancer incidence has increased 7,5 % between 2012 and 2019. Therefore, so has the number of breast cancer survivors and possible lymphedema developers. It has been proved women who develop lymphedema are more likely to have difficulties, worse quality of life and psychological disorders.



Estibalitz Larrañaga Manzano

**Purpose:** *The objective of this study was to determine what nursing care can improve quality of life in women who suffered breast cancer and developed lymphedema.*

**Methods:** *A narrative review has been developed following the PIO structure. Different data-bases were consulted (Pubmed, BVS, Dialnet, Cuiden and Cochrane). Besides, for further information some web sites were consulted too. After applying inclusion and exclusion criteria 17 articles, a scientific document and 4 web sites have been used.*

**Results:** *Lymphedema has a great impact in patients quality of life affecting physical condition, psychological condition, social condition and spiritual condition. Nursing intervention can help to improve their quality of life with early identification, health education, coordination of sanitary professionals, promotion of health and encouraging the use of comprehensive clothes.*

**Conclusions:** *Patients everyday life is affected in seven domains by lymphedema. The keys in nursing are health promotion and prevention.*

**Keywords:** Lymphedema, quality of life, nursing

Bidalia: 2020.07.06

Onartua: 2021.03.26

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.315>

## 1. Sarrera

Bularreko minbizia munduan zehar emakumeen artean izaten den minbizi ohikoena da, minbizien % 25en eta horiekin erlazionatutako heriotzen % 15en erantzulea. 2019. urtean Espainian 33.307 kasu berri diagnostikatu dira, adibidez(AECC, 2019). Tratamendu desberdinak ditu, hala nola ebakuntza, kimioterapia, erradioterapia eta terapia hormonalak. Nahiz eta tratamenduok bizi-itxaropena luzatu, bizi-kalitatean eragin negatiboa duten hainbat konplikazioekin erlazionatzen dira, adibidez, linfedemarekin(Cal A, 2016; De Miguel C, 2017; Nadal MJ, 2015; Stuver MM, 2015).

Linfedema sistema linfatikoan gertatzen den buxaduraren ondorioz garatzen den likido-pilaketa anormalari deritzo. Likido linfatiko horrek plasma-proteinak, odol-zelula estrabaskularrak, uraren eta parenkimaren produktuak izan ditzake. Nahasmendu kronikoa eta progresiboa da eta prebentzioa eta tratamendu goiztiarra beharrezkoak ditu kontrolpean izateko (Alonso B, 2016) (AECC, 2018; Alonso B, 2016; Bromham N, 2017; NCI, 2019; Stuver MM, 2015).

*Asociación Española Contra el Cáncer* (AECC) elkartearen datu epidemiologikoen arabera, 2012 eta 2019 urte tartean bularreko minbiziaren intzidentzia % 7,5 hazi da (AECC, 2019). Ondorioz, minbiziari aurre egiteko tratamendua jaso duten emakumeen eta horrekin erlazionatutako linfedemaren (linfedema sekundarioa) intzidentziak ere gora egin du. Linfedemaren intzidentzia zehatza ezezaguna izan arren, % 5-65 tartean aurkitzen da, eta azken urteetako datuen arabera, bularreko minbiziaren aurka egiteko tratamendua jaso duten lau emakumetik batek izaten duen konplikazio garrantzitsua da. Bularreko minbizia diagnostikatu dieten emakumeen % 20k goiko gorputz-adarreko linfedema garatzea espero da 6 hilabeteren buruan, % 36k urtebetera eta % 54k 36 hilabeteetara (Alonso B, 2016).

Zoritarrez, maiz gutxi ulertu, gutxi aztertu eta erlatiboki gutxietsi egiten den arazoa da. Garrantzitsua da osasun-profesionalentzat ordea, pazienteetan maiz ikusten baita, eta eragin handia baitu haien bizi-kalitatean (AECC, 2018; ASCO, 2020; Alonso B, 2016; Burckhardt M, 2014; Gass J, 2016; NCI, 2019).

Bularreko minbizia izan duten emakumeen artean, frogatu da linfedema pairatzen dutenek ezintasun handiagoa dutela, bizi-kalitate okerragoa dutela eta nahasmendu psikologiko gehiago dituztela konplikazio hau ez dutenek baino(ASCO, 2020; Jeffs E, 2015; NCI, 2019; Temur K, 2019).

Osasunaren Munduko Erakundeak (OME) honela definitzen du bizi-kalitatea: gizabanako bakoitzak bere existentziaganako, kulturaren testuinguruarenganako eta balio-sistemarenganako duen pertzepzioa, bere helburuekin, itxaropenekin, arauekin eta egonezinekin erlazioan. Bakoitzaren egoera fisikoaren, psikologikoaren, independentzia-mailaren, erlazio sozialen eta ingurumenarekin duen erlazioaren eraginpean dagoen kontzeptua da (Garcia SN, 2015; OMS, 2019).

Hainbat ikerketak erakutsi dute erizainek garrantzi handia dutela linfedemaren tratamendua jasotzen duten pazienteen ebaluazioan eta kondizio horren prebentzioan. Egoera horretan dauden emakumeen % 49k linfedemaren inguruan erizainon informazioa eta laguntza jasotzeko beharra erakutsi du. Gainera, frogatu da erizainon heziketa eta aholkuak jasotako pazienteetan linfedema izateko arriskua murrizten dela eta haien bizi-kalitatea hobetzen dela (Burckhardt M, 2014; Cal A, 2016; Jeffs E, 2015; Karlsson K, 2015).

## 2. Helburuak

Lan honen helburua da bularreko minbizia jasan duten eta linfedema pairatzen duten emakumeen bizi-kalitatea hobetu dezaketen erizaintza-zainketak aztertzea.

## 3. Metodologia

Aurretik aipatutako helburuak lortzeko, errebisio narratiboa erabili da. Horretarako, zenbait datu-basetan bilaketa egin da 2019ko irailetik 2020ko urtarrilera bitartean eta PIO egitura erabili da (Ikusi 1. taula):

- **Patient** (pazientea, taldea): Bularreko minbiziaren ondorioz, linfedema pairatzen duten emakumeak.
- **Intervention** (esku-hartzea): Erizaintza-interbentzioak.
- **Outcome** (emaitzak): Pazienteak dituen onurak eta bizi-kalitatean hobekuntzak.

PIO egitura kontuan izanik, proposatzen den galdera honakoa da:

**"Zein dira linfedema izaten duten emakumeetan eman beharreko erizaintza-arreta?"**

**1. taula. PIO egituraren arabera bilaketa bibliografikoa aurrera eramateko erabili diren DeCS/MeSH eta gako-hitzen sailkapena.**

	<b>Gako-hitzak</b>	<b>DeCS</b>	<b>MeSH</b>
<b>P</b>	Cáncer de mama	Neoplasias de la mama Linfedema	Breast neoplasms Lymphedema
<b>I</b>		Enfermería	Nursing
<b>O</b>		Calidad de vida	Quality of life

Iturria: propioa.

Estibalitz Larrañaga Manzano

Horrez gain, bilaketa zehatzagoa izan zedin AND operadore boolearra eta hurrengo iragazkiak aplikatu dira:

- Argitalpen-data: 2014-2020
- Hizkuntza: gaztelania, ingelesa
- Emakumeak

Datu-baseei dagokienez, osasun-zientzien arlokoak erabili dira: Pubmed, Dialnet Plus, Cochrane eta Cuiden. *Biblioteca Virtual de la Salud* metabilatzailea ere erabili da.

Horrez gain, informazio zabalagoaren bila, honako web-orriak ere kontsultatu dira:

- *Asociación Española contra el Cáncer* (AECC)
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)
- *National Cancer Institute* (NCI)
- *NNNConsult*

Testuen aukeraketarako eta emaitza zehatzagoak izateko, hainbat barneratze- eta kanporatze-irizpide finkatu dira (Ikusi 2. taula).

## 2. taula. Barneratze- eta kanporatze-irizpideak.

Barneratze-irizpideak	Kanporatze-irizpideak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adierazitako helburua izatea</li> <li>• Linfedeman oinarritzea</li> <li>• Erizaintzara bideratuta egotea</li> <li>• Emakumeen ingurukoak izatea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lurralde geografiko batera mugatzea</li> <li>• Gai nagusitik aldentzea (linfedema)</li> </ul>

Iturria: propioa.

Lehenago aipatutako datu-baseetan bilaketa egin ondoren, 48 artikulua topatu dira. Barneratze- eta kanporatze-irizpideak aplikatu ondoren, 17 artikulua aukeratu dira emaitzen garapenerako (Ikusi 3. taula). Artikulu horiek ebidentzia-mailaren arabera sailkatu dira ondoren (Ikusi 4. eranskina). Bilaketaren ondoren, artikulua landu dira eta KASPEren fitxak erabili dira irakurketa kritikoa egiteko. Horrez gain, lortutako emaitzekin RB Haynes-en piramidearen arabera sailkapena egin da, artikulua ebidentzia-mailaren arabera sailkatzeko.



### 3. taula. Datu-baseetan egindako bilaketa bibliografikoaren emaitzak.

Datu-basea	Gako-hitzak	Artikulu kopurua	Iragazkiak	Artikulu kopurua	Hautatutako artikulak
BVS	Neoplasias de la mama Linfedema Enfermería Calidad de vida	18	- Inglés - Español - Últimos 5 años	4	3
DIALNET	Neoplasias de la mama Linfedema Enfermería Calidad de vida	82	- Texto completo - Ciencias de la salud - 2010-2019 - Español	28	3
PUBMED	Breast Neoplasms Lymphedema Nursing Quality of life	33	- 5 years - Humans	10	7
CUIDEN	Neoplasias de la mama Linfedema Enfermería Calidad de vida	3	- 2014-2019	3	1
COCHRANE	Breast Neoplasms Lymphedema Nursing Quality of life	5	- 2014-2019 - Texto completo	3	3

Iturria: propioa.

## 4. Emaitzak

### 4.1 Eragina bizi-kalitatean

Bizi-kalitateak ongizate fisikoa, psikologikoa, soziala eta espirituala hartzen ditu barne. Linfedema garatzen duten pazienteak bizi-kalitatea eta estatus funtzionala murrizteko arriskuan daude, desitxuratzea, deserosotasuna, ezintasuna eta eguneroko aktibitateak egiteko oztopoak eragiten dizkieten aldaketa fisikoen ondorioz (Alonso B, 2016; Burckhardt M, 2014; Cal A, 2016; Nadal MJ, 2015).

Erizaintzako Artatze Prozesua (EAP), praktika asistentzian metodo zientifikoaren aplikazioan datza. Horrek, pazienteak era arrazionalan, logikoan eta sistematikoan zaintzea ahalbidetzen du. Horren harira, North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) elkartearen taxonomia II oinarritzat hartuta, linfedemak hurrengo domeinuetan du eragina:

#### 4. domeinua: Ariketa fisikoa/atsedena

Pazienteek zailtasunak adierazten dituzte lo egiteko garaian. Izan ere, zaila suerta daiteke posizio bera mantentzea, edo erasandako besoa libre mantentzea. Zeinuen eta sintomen ondorioz, besoaren mugimenduak mugatuta daude (sorbaldaren abdukzioa eta albo-errotazioa) eta zailtasunak topa ditzakete eguneroko jarduerak egiteko garaian. Mugapenek egun bakoitza erronka berri bat bilakatzen dute, sinplea zena konplikatu bilakatuz. Adibidez, ondo egokitzen den arropa bilatzea zaila

Estibalitz Larrañaga Manzano

izan daiteke. Horren guztiaren ondorioz, nekatuta sentitzea oso ohikoa da pazienteen artean (Alonso B, 2016; Boquiren V, 2016; Burckhardt M, 2014; Cal A, 2016).

## 6. domeinua: Autopertzepzioa

Euren itxura-aldaketa deskribatzerako garaian, itsusia, beldurgarria, handitua edo kaltetua bezalako hitzak erabiltzen dituzte pazienteek. Izan ere, hanturak edo azalean eman daitezkeen aldaketek eragin handia izan dezakete norberaren itxuraren pertzepzioan (Alonso B, 2016; Burckhardt M, 2014; Nadal MJ, 2015).

Gorputz-irudiaren aldaketak eta estres emozionalak ongizate psikologikoan eragina dutela ikusi da, baita autoestimuan ere (depresioa, antsietatea). Pazienteek linfedemaren inguruan duten pertzepzioa ere garrantzitsua da bizi-kalitate psikologiko eta sozialerako (Alonso B, 2016; Karlsson K, 2015; Ridner S, 2015).

Horrez gain, egunerokotasunean egin ohi zituzten ekintzak gauzatzeko zailtasunak topatzean, ezintasun-sentsazioak izan ditzakete pazienteek eta euren burua besteekin konparatu. Hala erakusten dute Ayse Cal eta Zuhai Bahar-en ikerketa kualitatiboan elkarrizketaturiko emakume baten hitzek:

"... Ez dut inoiz ezer egingo. Txotxongiloa edo printzesa izango banintz moduan jardungo naiz (barrez). Hala ere, hantura segituan agertzen da ariketa neketsuren bat egin ondoren". "Ezin ditut gauza sinpleak egin; ezin dut nire senarrak edo alabak egiten duena egin (Cal A, 2016)".

## 7. domeinua: Rola/erlazioak

Besteenganako dependentzia zuzenean lotuta dago linfedemaren intentsitatearekin. Pazienteak laguntza gehiago edo gutxiago beharko du eguneroko aktibitateak egiteko, adibidez, pisua jaso (Burckhardt M, 2014). Horrez gain, linfedemak eskatzen duenarretak denbora behar izaten dute. Ondorioz, zailtasunak izaten dituzte ama, etxeko andre, emazte edo lagun rola aurrera eramateko, eta aurretik betetzen zituzten ekintzak eta ardurak beste pertsona batzuegan delegatu behar izaten dituzte sarritan (erosketa egitea, adibidez). Honela dio Jeffs eta lankideek haien ikerketan elkarrizketatutako emakume batek:

"Konpresio-arropa azkar janzten dut, baina besoko masajeez 10-15 minutu irauten dute, beste nonbaitetik atera behar ditudanak... (Jeffs E, 2015)".

Pazienteak beren erlazio pertsonaletan linfedemak izan dezakeen eraginagatik ere kezkatzen dira. Horren adibide dira kulpa-sentsazioa, edo lagunenganako eta senideenganako alienazio-sentimenduak. Hori dela eta, aldaketak gertatu ohi dira haien bizitza sozialean (Burckhardt M, 2014).

## 8. domeinua: Sexualitatea

Bai erakargarritasunaren galerak eta horrek haien bizitza sexualean izan ditzakeen eraginek, bai gorputz-irudiaren aldaketak kezkatzen dituzte. Izan ere, gorputz-adarren hanturak pazientearen itxura aldatu dezake eta horrek aldi berean deserosotasuna eta konfiantza falta ekar ditzake, baita erakargarritasunaren galeraren pertzepzioa ere (Alonso B, 2016; Garcia SN, 2015; Gass J, 2016).

## 9. domeinua: Estresaren tolerantzia

Bularreko minbiziarekin erlazionatutako linfedema duten emakumeek dolu-sentimenduak izaten dituzte, galera-sentsazioa, beteta ez dauden desioak eta ziurgabetasuna. Linfedema dutela ohartzean, lehenengo sentsazioak tristura, haserrea eta frustrazioa izaten dira. Gainera, bizitza osorako izango duten konplikazio bat dela onartu behar dute, egunerokotasunean minbiziaren oroigarri izango dena. Ondorioz, etorkizunerako duten ikuspegia aldatu egin ohi da. Linfedema garatu aurretik zuten bizimoduaren eta normaltasun-sentsazioaren falta sumatzen dute. Horrez gain,



beldurra sentitzea ohikoa izaten da sintomen eta horiek ekar ditzaketen konplikazioen aurrean, edo besoa galtzarekin erlazionatuta (Burckhardt M, 2014; Cal A, 2016; Garcia SN, 2015).

Antsietatea, beldurra edo ezinegona eragin ohi dituen beste faktore bat ekonomikoa da. Linfedemaren tratamenduak dakarren kostu ekonomikoa iraunkorra da, arazo kronikoa baita. Ondorioz, horrek ekarriko duen karga pazienteak duen osasun-estalduraren araberakoa izango da (Alonso B, 2016; Burckhardt M, 2014; Karlsson K, 2015).

Horrez gain, linfedema pairatzen duten pazienteek lehendabizi minbizia gainditu behar izaten dute. Horren ondorioz, atentzia minbizian zentratu eta linfedema bigarren maila batean geratu ohi da (Jeffs E, 2015). Horrek, antsietatea eta estresa eragin dezake pazienteengan, Karlsson *et al.*-en ikerketan emakume baten hitzetan islatzen den moduan:

"Uste dut informazioa falta dela orokorrean, badakizu hasieratik informatua izan behar duzula hau guztia zertan datzan ulertzeko, baina horren egoera garrantzitsuan edo minbizia duzunean, biziraun egin behar duzu eta linfedema bigarren maila batera igarotzen da. Ondoren, sendatzen zarenean oraindik linfedema daukazu baina denbora asko igaro da. Agian beranduegi da ezer egiteko (Karlsson K, 2015)".

#### **11. domeinua: Segurtasuna/babesa**

Lehenago aipatu den bezala, linfedemaren ondorioz erasandako besoa aldaketak jasaten dituzte larruazalean. Gainera, infekzioak izateko arriskua handia da paziente hauetan. Ondorioz, larruazalean lesioak izatea oso ohikoa da linfedema-kasuetan (AECC, 2018; De Miguel C, 2017; NCI, 2019).

#### **12. domeinua: Erosotasuna**

Erosotasunari eragiten dion faktore nagusia mina da (Alonso B, 2016). Linfedema garatu den besoa hanturaren ondorioz minduta izateaz gain, beste besoa ere senti daiteke. Izan ere, konplikazioa agertzen denetik karga handia jasan behar izaten du beste besoak. Hau islatuta agertzen da aurretik aipatutako Cal eta Bahar-en ikerketa kualitatiboan elkarrizketaturiko emakume baten hitzetan:

"Linfedema daukadanetik eta beste besoa erabili behar dudanetik, muskulu-distentsioa pairatu dut nire ezker sorbaldan. Dena beso batekin soilik egitea oso zaila suertatzen da (Cal A, 2016)".

Hainbat galdeketa existitzen dira pazienteek euren sintomak ebaluatzeko tresna gisa baliagarriak direnak, adibidez, Ridner *et al.*-ek eta Boquiren *et al.*-ek euren artikuluetan aipatutakoak (Boquiren V, 2016) (Ikusi 1. eranskina). Tresna horien bidez, linfedemak euren bizi-kalitatean duen inpaktua neur dezakete, bai eurek eta bai osasun-profesionalek ere.

#### **4.2. Erizaintza-interbentzioak**

Linfedemaren inguruan erizainon informazioa eta laguntza jasotzeko beharra erakutsi dute emakumeen % 49k (Cal A, 2016). Pazienteen % 18-28 ez da osasun-profesionalengana joan laguntza bila, eta hainbat ikerketaren arabera, linfedemaren inguruko ezagutza koherentea izanez gero, sarriagotan bilatuko litzateke laguntza hori. Izan ere, linfedemaren inguruko ezagutzak eta hezkuntza sanitarioak berebiziko garrantzia daukate, eta hori, erizainok eskain diezaiekegu (Nadal MJ, 2015).

Espainiatik kanpo egindako ikerketek erakutsi dute erizainek garrantzi handia dutela linfedemarentzat tratamendua jasotzen duten pazienteen ebaluazioan eta kondizio horren prebentzioan. Izan ere, gaur egun ez dagoenez linfedema senda daitekeen frogarik, prebentzio egokia ezinbestekoa da diagnostikoa eta tratamendua ekiditeko, eta hortaz, hori izango da erizainaren funtsezko papera.

Lehenik eta behin, bularreko minbizia duten pazienteen artean linfedema garatzeko arriskua dutenak identifikatzeko egiteko garrantzitsua betetzen dute erizainek. Izan ere, ikusi da interbentzio goiztiarreko protokoloek linfedema-intzidentzia murriztu dutela arrisku handiko pazienteetan, baita



Estibalitz Larrañaga Manzano

gorputz-adarraren bolumena, eta gainera, egoera aurreratuagoetarako progresioa ere (Burckhardt M, 2014; Jeffs E, 2015; Karlsson K, 2015; Stuver MM, 2015).

Egokiena prebentzioa tratamenduaren aurretik hastea litzateke, pazienteari eta familiari linfedema izateko arriskuaren inguruan heziketa emanaz. Heziketa hori jasotako pazienteek, prebentzio-neurri gehiago jartzen dituzte praktikan, linfedemaren zeinu eta sintoma gutxiago izan dituzte eta emaitza kognitibo eta jarrerazko emaitza hobekak izan dituzte (López RM, 2015). Gainera, pazienteak jasotako informazioaren inguruan duen asebetetze-maila hobetzen da, eta aldi berean pazienteak prestatu egiten da erabaki egokiak hartzeko etorkizunean linfedema agertuko balitz (ASCO, 2020; NCI, 2019).

Ebakuntza aurretiko heziketaren parte da linfedemaren intzidentzia eta patogeniaren inguruan informazioa ematea. Pazienteek sistema linfatikoaren funtzionamendua azaltzen duen informazioa ere jaso beharko lukete, linfedema nola sortzen den ulertu, arrisku-faktoreak identifikatzen ikasi eta linfedema prebenitzeko ekintzak ezagutu. Ekintza horien artean daude adibidez NCI erakundeak proposatutako higie-neurriak, gorputz-adarren posizio gomendagarriak eta gorputz-adarrean odola pilatzea ekiditeko neurriak (Ikusi 2. eranskina).

Ebakuntzaren ondoren, berriz, programa indibidualizatua aplikatu beharko litzateke, arriskuak murriztu, drainadura linfatikoa bultzatu eta konpresio-arropak erabiltzen irakatsi beharko zaie. Izan ere, azken horien erabilera bultzatzea gomendagarria da, gaitasun funtzionalez gain gorputz-irudia ere hobetzen baitute. Horrela, pazienteari linfedemaren maneia ahalik eta ondoeneramaten irakats diezaioke eta honek guztiak pazientearen estatus funtzionala eta bizi-kalitatea hobetu dezake (Burckhardt M, 2014).

Horrez gain, pazienteei identifikatu beharreko zeinu eta sintoma goiztiarrak zein diren azaldu beharko zaie: bitxiak estuago sentitzea, mina, pisu- edo astuntasun-sentsazioa, estutasuna, betetasun-sentsazioa, gogortasuna eta hantura (Burckhardt M, 2014; Jeffs E, 2015; Karlsson K, 2015).

Aldi berean, profesional aproposak koordinatzea eta pazienteei beren autozainketan duten garrantzia azpimarratzea ere erizainaren lana da. Izan ere, kontziente izan behar dute linfedema ez dela bularreko minbizia duen emakume baten kezka nagusia. Hala ere, ez zaio garrantzirik kendu behar eta arazo serio gisa artatua izan behar da, bereziki lehenengo zeinuen eta sintomen agerpenean. Gainera, frogatu da autozainketak eragin positiboak dituela pazientearen bizi-kalitatean (Burckhardt M, 2014; Karlsson K, 2015; Nadal MJ, 2015; Temur K, 2019).

Autozainketaren adibide izan daiteke pazienteek euren besoaren neurketak egitea, inpedantzia bioelektrikoaren bidez, adibidez, edo euren kabuz ariketak aurrera eramatea. Hala ere, pazienteek euren sintoma eta helburuetara egokitu ohi dute autozainketa-programa. Autozainketaren arrakastarako gakoa errutina dela azpimarratzen dute pazienteek, Jeffs *et al.*-en ikerketan: "Jantzi aurretik edo ezer egiten hasi aurretik nire ariketak egiten ditut eta goizaren errutinaren parte da. Horri esker, ez dut pentsatu beharrik, zuzenean egiten ditut. Horrek asko errazten dit bitzta (Jeffs E, 2015)".

Horrez gain, erizain gisa gainerako paziente kronikoen jarraipena egiten den moduan (adib. diabetikoak), paziente hauen jarraipena ere egin beharko litzateke. Izan ere, aurretik aipatu bezala, linfedema kronikoa da eta aldaketa ugari dakartza pazientearen egoera psikosozialean.

Hori kontuan izanik, aurretik aztertutako domeinuetan oinarrituz erizain-diagnostiko ezberdinak erlazioa daitezke linfedema pairatzen duten paziente hauekin. Aldi berean, hainbat erizain-interbentzio planteak daitezke (Ikusi 4. taula) (NNNConsult, 2015). Interbentzio espezifiko horiez gain, paziente guztiekin osasun-heziketa, entzute aktiboa eta jarraipen telefonikoa egin beharko lirateke.

**4. taula.** Domeinuetan oinarritutako erizain-diagnostikoak eta interbentzioak.

Domeinuak	Erizain-diagnostikoak	Helburuak	Erizain-interbentzioak
<b>4. domeinua:</b>  <b>Ariketa fisikoa/ Atsedena</b>	00198 Loaren ereduaren nahasmendua	0003 Atsedena	1400 Minaren maneiua 1850 Loa hobetzea 6482 Ingurunearen maneiua: erosotasuna
	00085 Mugikortasun fisikoaren narriadura	1811 Ezagutza: preskribatutako ariketafisikoa	4310 Aktibitate-terapia 5612 Hezkuntza: aktibitatea/preskribatutako ariketafisikoa
	00109 Autozainketaren porrota: janztea/garbiketa	0300 Norberaren zainketak: eguneroko jarduerak	1802 Autozainketekin laguntza: janztea/apaintzea
<b>6. domeinua:</b>  <b>Autoper-tzepzioa</b>	00152 Inpotentzia-arriskua	1302 Arazoei aurre egitea	4920 Entzute aktiboa 5270 Sostengu emozionala 5430 Laguntza-taldea
	00120 Egoerarekin erlazionatutako autoestimu baxua	1205 Autoestimua	5230 Aurre egitea indartzea 5250 Hartutako erabakietan alde agertzea 5270 Sostengu emozionala 5400 Autoestimuen indartzea
	00118 Gorputz-irudiaren nahasmendua	1200 Gorputz-irudia	4920 Entzute aktiboa 5220 Gorputz-irudiaren indartzea 5230 Aurre egiteko gaitasuna indartzea
<b>7. domeinua:</b>  <b>Rola / Erlazioak</b>	00055 Rolaren betetze ez eraginkorra	1305 Egokitzapen psikosoziala: bizitza-aldaketa	4410 Helburuak bateratzea 5370 Rolaren indartzea 5390 Norberaren kontzientzia indartzea
	00052 Interakzio sozialaren narriadura	1503 Implikazio soziala	5100 Sozializazioa indartzea 5230 Aurre egiteko gaitasuna indartzea 5400 Autoestimua indartzea
<b>8. domeinua:</b>  <b>Sexualitatea</b>	00065 Eraginkorra ez den sexu-patroia	1205 Autoestimua	4920 Entzute aktiboa 5270 Sostengu emozionala 5400 Autoestimuen indartzea
<b>9. domeinua:</b>  <b>Estresarekiko tolerantzia</b>	00148 Beldurra	1300 Osasun-egoeraren onarpena	4920 Entzute aktiboa 5270 Sostengu emozionala 5290 Dolua erraztea
	00146 Antsietatea	1305 Egokitzapen psikosoziala: bizitza-aldaketa	5440 Laguntza-sistemak areagotzea 7380 Baliabide ekonomikoetarako laguntza
	00069 Aurre egite ez-eraginkorra		

	00177 Gaiakargaren ondoriozko estresa 00136 Dolua	1402 Antsietatearen kontrola	
<b>11. domeinua:</b> <b>Segurtasuna / Babesa</b>	00004 Infekzio-arriskua 00047 Larruazalaren osotasunaren narriadura-arriskua	1101 Azalaren osotasuna	3590 Larruazalaren zainketa 5510 Osasun-heziketa 6550 Infekzioen aurkako babesa 6610 Arriskuen identifikazioa
<b>12. domeinua:</b> <b>Erosotasuna</b>	00133 Min kronikoa 00214 Deserosotasuna	1605 Minaren kontrola	1400 Minaren maneia 2395 Medikazioaren kontrola 4920 Entzute aktiboa 5230 Aurre egiteko gaitasuna indartzea

Iturria: propioa.

## 5. Eztabaida

Hainbat dira linfedemaren eta ariketa fisikoaren inguruan sortu diren eztabaidak. Zenbait ikerketak gomendatzen dute ebakuntzaren ondoren ahalik eta bizkorren sorbaldaren errehabilitazio-ariketak egiten hastea linfedema prebenitzeko asmoz. Izan ere, ariketa horiek lehenbailehen praktikatzeko hasteak epe laburrean gorputz-adarraren mugimendu-maila handiagoa berreskuratzea ekar dezake, eta aldi berean pazientearen bizi-kalitatean eragin positiboa izan. Hori dela eta, sorbaldaren mugimenduari garrantzi handia ematen dioten osasun-profesionalek garrantzi bera emango diote errehabilitazio goiztiarrari (AECC, 2018; NCI, 2019).

Hala ere, Stuver *et al.*-en berrikusketan, beste aukera bat aztertzen da: errehabilitazio-ariketa horiek astebete atzeratzea. Izan ere, errehabilitazio-ariketen hasiera goiztiarra edo berantiarra alderatzean eragin esanguratsurik frogatu ez den arren, linfedema garatzeko arrisku txikiagoa azter daiteke hasiera berantiarren kasuan.

Bildutako datuen arabera, seromaren sorreraren intzidentzia murriztu ez arren, ebakuntzaren osteko sorbaldaren errehabilitazioaren atzerapenak zauriaren drainaduraren bolumena eta drainadura-denbora murrizten ditu (Stuver MM, 2015). Ondorioz, errehabilitazio-ariketa hauen atzerapena balora daiteke pazientearen kasuaren arabera.

Horrez gain, aipatu beharkeoa da linfedemaren zainketen eta erizaintzaren inguruko informazio falta handia dagoela. Izan ere, dauden ikerketa gehienek linfedema bere baitan aztertzen dute eta ez erizaintzak berarekiko duen garrantzia. Gainera, horrek dakartzan konplikazioak tratatzeko edo baretzeko dauden terapien edo aukera desberdinen eraginkortasunaren inguruko ebidentzia-maila baxua da.



## 6. Ondorioak

---

Goiko gorputz-adarretako linfedemak eragin handia du emakumeen eguneroko bizitzan. NANDA elkartearen taxonomia II oinarri hartuta, eragindako domeinu bakoitzeko erizain-diagnostiko eta -interbentzio desberdinak eraman daitezke aurrera (Ikusi 4. taula).

Horrez gain, prebentzio egokia egitea ezinbestekoa da eta erizainak paper garrantzitsua betetzen du horretan, honako ekintza hauek aurrera eramanez: pazienteen identifikazio goiztiarra, osasun-heziketa, profesionalen koordinazioa eta autozainketa eta konpresio-arropen erabileraren promozioa.

Ebidentzia-maila handiagoa beharko litzateke linfedema eta erizaintzari bideratuta, zainketa eta interbentzioak gehiago zehaztu ahal izateko.

## 7. Bibliografia

---

1. Alonso B. Cuestionario de calidad de vida ULL-27: un instrumento específico para pacientes con linfedema de miembro superior tras cáncer de mama [tesia]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2016. p. 17-35
2. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Internet]. Alexandria: ASCO; 2020 [kontsulta 22/11/2019]. Erabilgarri: <https://asco.org>
3. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) [Internet]. Madrid: AECC; 2018 [kontsulta 2019/11/16]. Erabilgarri: <https://www.aecc.es/es>
4. Boquiren VM, Hack TF, Thomas RL, Towers A, Kwan WB, Tilley A, Quinlan E, Miedema B. A longitudinal analysis of chronic arm morbidity following breast cancer surgery [Internet]. Breast Cancer Res Treat. 2016 [kontsulta 2019/12/02]; 157(3):413-25. Erabilgarri: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-016-3834-8>
5. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, W Reed M. Tratamiento axilar para el cáncer de mama primario operable [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 [kontsulta 2019/12/02]; Issue 1. Art. No.: CD004561. Erabilgarri: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004561.pub3/epdf/full>
6. Burckhardt M, Belzner M, Berg A, Fleischer S. Living With Breast Cancer-Related Lymphedema: A Synthesis of Qualitative Research [Internet]. Oncol Nurs Forum . 2014 [kontsulta 2019/12/02]; 41(4):220-37. Erabilgarri: <https://onf.ons.org/onf/41/4/living-breast-cancer-related-lymphedema-synthesis-qualitative-research>
7. Cal A, Bahar Z. Women's Barriers to Prevention of Lymphedema After Breast Surgery and Home Care Needs: A Qualitative Study [Internet]. Cancer nursing. 2016 [kontsulta 2019/12/02]; 39(6):17-25. Erabilgarri: [https://journals.lww.com/cancernursingonline/Abstract/2016/11000/Women\\_s\\_Barriers\\_to\\_Prevention\\_of\\_Lymphedema\\_After.13.aspx](https://journals.lww.com/cancernursingonline/Abstract/2016/11000/Women_s_Barriers_to_Prevention_of_Lymphedema_After.13.aspx)
8. De Miguel C. Incidencia de linfedema en cáncer de mama precoz. Diferencias entre biopsia selectiva de ganglio centinela y linfadenectomía [tesia]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2017. p. 43-64
9. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, Bao T, Bily L, Tuppo CM, Williams AF, Karadibak D. Drenaje linfático manual para el linfedema posterior al tratamiento del cáncer de mama [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 [kontsulta 2019/12/02]; Issue 5. Art. No.: CD003475. Erabilgarri: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003475.pub2/epdf/full>

Estibalitz Larrañaga Manzano

10. Garcia SN, Jacowski M, Castro GC, Galdino C, Guimarães PRB, Kalinke LP. Quality of life domains affected in women with breast cancer [Internet]. *Rev Gaúcha Enferm.* 2015 [konsulta 2019/12/02]; 36(2):89-96. Erabilgarri: <http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v36n2/1983-1447-rgenf-36-02-00089.pdf>
11. Gass J, Dupree B, Pruthi S, Radford D, Wapnir I, Antoszewska R, Curtis A, Johnson N. Breast Cancer Survivorship: Why, What and When? [Internet]. *Ann Surg Oncol.* 2016 [konsulta 2019/12/02]; 23(10):3162-3167. Erabilgarri: <https://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-016-5403-0>
12. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, Zick SM, Boyce LM, Tripathy D. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment [Internet]. *CA Cancer J Clin.* 2017 [konsulta 2019/12/02]; 67(3):194-232. Erabilgarri: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21397>
13. Jeffs E, Ream E, Shewbridge A, Cowan-Dickie S, Crawshaw D, Huit M, Wiseman T. Exploring patient perception of success and benefit in self-management of breast cancer-related arm lymphoedema [Internet]. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 [konsulta 2019/12/02]; 20:173-83.  
Erabilgarri: [https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889\(15\)30018-1/fulltext](https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(15)30018-1/fulltext)
14. Karlsson K, Biguet G, Johansson K, Nilsson-Wikmar L. Perceptions of lymphoedema treatment in patients with breast cancer – a patient perspective [Internet]. *Scand J Caring Sci.* 2015 [konsulta 2019/12/02]; 29(1):110-7. Erabilgarri: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/scs.12138>
15. López RM, Muriel C, López S. Tratamiento Fisioterápico del Linfedema en las pacientes tratadas de Cáncer de Mama [Internet]. *Enferm Docente.* 2015 [konsulta 2019/12/02]; (103):55-9. Erabilgarri: <http://www.huvv.es/servicioandaluzdesalud/huvv/sites/default/files/revistas/ED-103-13.pdf>
16. Nadal MJ. Prevención del linfedema tras el vaciamiento axilar ganglionar en cáncer de mama [tesis]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2015. p. 34-52
17. National Cancer Institute (NCI) [Internet]. Bethesda: NCI; 2019 [konsulta 2019/11/07]. Erabilgarri: <https://www.cancer.gov/>
18. NNNConsult [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2015 [konsulta 2020/01/19]. Erabilgarri: <https://www.nnnconsult.com/>
19. Observatorio del cáncer Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Datos cáncer de mama 2019. Madrid: AECC; 2019. p. (1-5)
20. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Ginebra: OMS; 2019 [konsulta 2019/11/09]. Erabilgarri: <https://www.who.int/es>
21. Ridner S, Dietrich M. Development and validation of the Lymphedema Symptom and Intensity Survey-Arm [Internet]. *Support Care Cancer.* 2015 [konsulta 2019/12/02]; 23(10):3103-3112. Erabilgarri: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-015-2684-y>
22. Stuiver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PMM. Intervenciones conservadoras para la prevención del linfedema de miembro superior clínicamente detectable en pacientes que están en riesgo de desarrollar un linfedema después del tratamiento del cáncer de mama [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015 [konsulta 2019/12/02]; Issue 2. Art. No.: CD009765. Erabilgarri: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009765.pub2/epdf/full>
23. Temur K, Kapucu S. The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial [Internet]. *Eur J*

## 8. Eranskinak

### 1. eranskina. Linfedemaren ebaluaziorako eta autozainketarako galdetegiak

<b>A Pilot Randomized Trial Evaluating Lymphedema Self-Measurement with Bioelectrical Impedance, Self-Care Adherence, and Health Outcomes</b>	Lymphedema Symptom Intensity and Distress Survey-Arm (LSIDS-A)	<i>36 item.</i> Sintomen presentzia bai/ez. Baiezkoen kasuan 10 puntuko intentsitate-eskala.
	Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire	<i>9 item.</i> Eraginkortasun-orduen galera eta aktibitate murriztua.
	Upper Limb Lymphedema (ULL-27)	<i>27 item.</i> Besoko linfedemaren bizikalitatearen eskala espezifikoa.
	Resource Utilization and Economic Burden Questionnaire (RUEBQ)	<i>25 item.</i> Linfedemaren tratamenduaren kostuekin erlazionatutako galdeketa espezifikoa.
	Weekly lymphedema self-care checklist	<i>20 item.</i> Autozainketaren frekuentzia.
	Perceived Medical Condition Self-Management Scale (PMCSMS)	<i>8 item.</i> Autozainketarako gaitasuna ebaluatzeko galdeketa.
	Skin assesment	<i>20 item.</i> Eragindako besoaren eta beso osasuntsuaren azalaren balorazioa.
<b>A longitudinal analysis of chronic arm morbidity following breast cancer surgery</b>	Profile of Mood States-Short Form (POMS-SF)	<i>37 item.</i> Azken astean izandako estrespsikologikoa neurtzeko.
	Disabilities of Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH)	<i>5 puntuko eskala.</i> Ezgaitasun-maila neurtzeko.

Iturria: Propioa.

## 2. eranskina. Linfedemaren prebentziorako neurriak

	<b>Ekintzak</b>
<b>Higienea:</b>  <b>Azalaren eta azkazalen zainketa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azala eta azkazalak garbi mantendu infekzioentzako aterik ez zabaltzeko.</li> <li>• Azkazalak lerro zuzenean moztu. Podologoa kontsultatu beharrezkoa denean.</li> <li>• Hidratanteak eta antibiotikodun kremak erabili azalean ebakidura txikiak egitean (paperarekin, adibidez).</li> <li>• Eguzkitako krema era gradualean erabili.</li> <li>• Kotoizko mediak edo galtzerdiak erabili; oinak garbiak eta lehorrak mantendu.</li> <li>• Sukaldeko eta lorezaintzako eskularruak eta josteko titarea erabili.</li> <li>• Oinutsik ibiltzea ekidin.</li> <li>• Odola ateratzea, txertoak eta zain barneko sueroak ekidin eragindako besoan.</li> <li>• Tenperaturak baloratzeko beste besoa erabili, sensibilitatea murriztuta egon daiteke.</li> <li>• Infekzio-zeinuei arretaz erreparatu (sukarra, hantura, gorritasuna, mina eta beroa), eta medikuarekin kontsultatu.</li> </ul>
<b>Gorputz-adarren posizioa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ahal den heinean, besoa igota mantendu, bihotzaren mailan.</li> <li>• Besoak presioak jasatea ekidin: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estutzen ez duten arropak eta bitxiak ipini.</li> <li>○ Poltsa beste besoan zintzilik eraman.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Nola ekidin odola pilatzea eragindako gortz-adarrean</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorputzeko zati distaletan likidoen pilatzea eragiten duten mugimendu zirkularrak ekidin.</li> <li>• Besoan beroa aplikatzea ekidin, odol-fluxua areagotu dezake.</li> <li>• Besoa grabitatearen menpe dagoen posizioak denbora luzez mantentzea ekidin.</li> <li>• Presioa neurtzeko zorroak edo arropa estuak ekidin, tornikete-efektua izan dezakete.</li> </ul>

Iturria: National Cancer Institute (NCI).





**3. eranskina.** Linfedemaren prebentziorako ariketak

<b>Arnas ariketak</b>	<b>Fluxu linfatikoa lagundu</b>	<b>Linfedema prebenitu</b>
<p><u>Diafragmatikoak:</u> Arnasa sudurretik hartu sabela puztuz, airea barnean mantendu eta pixkanaka ahotik askatu. Eskuak sabelean kokatu.</p>	<p>Aulki batean eserita besoa aurrerantz altxa eskua itxiz eta irekiz.</p>	<p>Makil bat horizontalki hartu eta ahalik eta gehien altxa.</p>
<p><u>Toraziko baxuak:</u> Airea hartu toraxaren beheko aldea zabalduz, ondoren ahotik pixkanaka askatu. Eskuak azken saihtsen gainean kokatu.</p>	<p>Posizio berean besoa lateralki banandu eskua itxiz eta irekiz.</p>	<p>Besoak gurutzatu eta altxa bi eskuak elkartuz.</p>
<p><u>Toraziko altuak:</u> Airea hartu toraxaren goiko aldea zabalduz, ondoren poliki ahotik askatu. Eskuak toraxaren goiko aldean kokatu.</p>	<p>Mahai baten aurrean, enborra zuzen, ipini eskua liburu baten gainean. Labaindu liburua aurrerantz molestia bat sentitu arte. Aurreko posiziora itzuli.</p>	<p>Garondoan ipini bi eskuak lotuta, eta ukondoak elkartu eta banatu.</p>
	<p>Mahai baten alboan, mugitu besoa aurrera eta atzera liburu bat eskuaren azpian ipinita.</p>	<p>Bizkar atzean ipini bi eskuak lotuta eta besoak atzera eraman.</p>
	<p>Aulki batean eserita, toalla bat eutsi bizkar atzetik. Esku bat goitik eta bestea behetik ipinita, mugimenduak gauzatu bi eskuen norabidean.</p>	<p>Pareta baten aurrean ipini. Kaltetutako besoarekin zirkunferentzia bat marraztu, ahalik eta handiena, bi noranzkoetan.</p>
		<p>Posizio berean, bigarren eta hirugarren hatzak ahalik eta goren eraman.</p>
<p>Besoak aurrera luzatuta, sorbalden garaieran, ukon- doa tolestu eta eskua itxi aldi berean.</p>	<p>Besoak "braza" estiloan igeri egingo bazenu bezala mugitu.</p>	

**Iturria:** Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

**4. eranskina.** Linfedemaren prebentziorako ariketak.

IZENBURUA	URTEA	ARTIKULU MOTA
Tratamiento axilar para el cáncer de mama primario operable (Revisión)	2019	Errebisio sistematikoa
Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and following breast cancer treatment	2018	Errebisio sistematikoa
Tratamiento Fisioterápico del Linfedema en las pacientes tratadas de Cáncer de Mama	2015	Errebisio sistematikoa
Drenaje linfático manual para el linfedema posterior al tratamiento del cáncer de mama (Revisión)	2015	Errebisio sistematikoa
Intervenciones conservadoras para la prevención del linfedema de miembro superior clínicamente detectable en pacientes que están en riesgo de desarrollar un linfedema después del tratamiento del cáncer de mama (Revisión)	2015	Errebisio sistematikoa
Living With Breast Cancer-Related Lymphedema: A synthesis of Qualitative Research	2014	Errebisio sistematikoa
The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial	2019	Entsegu klinikoa
Development and Validation of the Lymphedema Symptom and Intensity Survey-Arm	2015	Entsegu klinikoa
A longitudinal analysis of chronic arm morbidity following breast cancer surgery	2016	Kohorte-ikerketa
Quality of life domains affected in women with breast cancer	2015	Kohorte-ikerketa
Breast Cancer Survivorship: Why, What and When?	2016	Errebisio narratiboa
Women's Barriers to Prevention of Lymphedema After Breast Surgery and Home Care Needs: A Qualitative Study	2016	Ikerketa kualitatibo deskriptiboa
Exploring patient perception of success and benefit in self-management of breast cancer-related arm lymphoedema	2016	Ikerketa kualitatibo deskriptiboa
Perceptions of lymphoedema treatment in patients with breast cancer – A patient perspective	2015	Ikerketa kualitatibo deskriptiboa
Cuestionario de calidad de vida ULL-27: un instrumento específico para pacientes con linfedema de miembro superior tras cáncer de mama	2016	Tesia
Incidencia de linfedema en cáncer de mama precoz. Diferencias entre biopsia selectiva de ganglio centinela y linfadenectomía	2017	Tesia
Prevención del linfedema tras el vaciamiento axilar ganglionar en cáncer de mama	2015	Tesia

Iturria: Propioa.

## GITEPen 5 urteko esperientzia Gipuzkoan: diziiplina anitzeko taldea biriketako tronboenbolismo akutu larriaren artatze integralerako

### *Five Year Experience of the Gipuzkoa Pulmonary Embolism Response Team (GiTEP) in the Basque Country*

Karlos Reviejo Jaka<sup>2</sup>, Marta Iriarte Ibarbaran<sup>1</sup>, Maria Pascal Jimenez<sup>1</sup>, Gabriel Txoperena Altzugarai<sup>1</sup>, Iñaki Arcega Fernandez<sup>1</sup>, Felix Zubia Olaskoaga<sup>1</sup>, Txoan Ormazabal Zabala<sup>1</sup>, Xoan Sanmartín Pena<sup>3</sup>, Garikoitz Lasa Larraya<sup>4</sup>, Mariano Larman Tellechea<sup>5</sup>, Iñaki Salegi Etxebeste<sup>6</sup>, Iñaki Royo Gutiérrez<sup>6</sup>, Alberto Sáenz Bermejillo<sup>7</sup>, Juan José Goiti Unibaso<sup>7</sup>, Iñigo Lozano Martínez-Luengo<sup>8</sup>

Donostia Unibertsitate Ospitaleko Zainketa Intentsiboen Unitatea<sup>1</sup>

Policlínica Gipuzkoako Zainketa Intentsiboen Unitatea<sup>2</sup>

Santiagooko Unibertsitate Ospitale Klinikoko Kardiologia Interbentzionistako Zerbitzua<sup>3</sup>

Donostia Unibertsitate Ospitaleko Kardiologia Interbentzionistako Zerbitzua<sup>4</sup>

Policlínica Gipuzkoako Kardiologia Interbentzionistako Zerbitzua – QuirónSalud<sup>5</sup>

Donostia Unibertsitate Ospitaleko Pneumologia Zerbitzua<sup>6</sup>

Policlínica Gipuzkoako Bihotzeko Kirurgiako Zerbitzua – QuirónSalud<sup>7</sup>

Cabueñes Ospitaleko Kardiologia Interbentzionistako Zerbitzua. Gijón<sup>8</sup>

*kreviejo@gmail.com, marta.iriarteibarraran@osakidetza.eus*

### Laburpena

**Sarrera:** 2012ko urtarrilean GiTEP diziiplina anitzeko taldea eratu zen biriketako tronboenbolismo akutu larriaren tratamendurako, Gipuzkoan, 800.000 biztanleko eremuan. Helburua prozesu honetan inplikaturako zerbitzuen arteko koordinazioa hobetzea zen, erantzun azkarrago, aktiboago, osoago eta indibidualizatuago bat emanaz.

**Material eta metodoak:** GiTEPek barne hartzen ditu medikuntza intentsiboko, kardiologia interbentzionistako, bihotzeko kirurgiako, pneumologiako, erradiodiagnostikoko, erradiologia interbentzionistako, larrialdietako, hematologiako eta onkologiako espezialistak. 2012ko urriaren eta 2016ko abenduaren artean ingresaturako pazienteen ezaugarri demografikoak, tratamendua eta lehen 6 hilabeteetako bilakaera aztertu ziren.

**Emaitzak:** Denbora-tarte horretan 178 paziente ingresatu ziren biriketako tronboenbolismoagatik Gipuzkoako zainketa intentsiboen unitateetan, *European Society of Cardiology*ren 2014ko sailkapenaren arabera estratifikatuta. Horietatik, 124 pazientetan (% 70) aktibatu zen GiTEPKodea, eta horien artean 35 arrisku handikoak eta 89 arrisku ertain-altukoak izan ziren. Batez besteko adina 65 urtekoa izan zen, eta % 50,6 gizonak izan ziren. Gehien erabili zen tratamendua antikoagulazioa izan zen (% 57,3). Birperfusio aurreraturako, kateter bidez gidaturako teknika farmakoinbasioa (% 28,1) eta rtPA bidezko fibrinolisi sistemikoa (% 12,4) erabili ziren. Ez zen inor ebakuntza bidez tratatu. % 6,7k konplikazio hemorragikoak izan zituen, bat bera ere ez bizi-arriskukoa edo intrakraneala. ZIUKo egonaldia mediana 3 egunekoa izan zen, eta ospitalekoarena 9 egunekoa. 30 egunerako hilkortasuna % 6,2koa izan zen.

Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

**Eztabaida eta ondorioak:** Biriketako tronboenbolismo larriaren diziplina anitzeko kudeaketak paziente hauen tratamendurako jarrera proaktiboago eta antolatuago bat ahalbidetu du, konplikazio hemorragiko larririk gabe eta espero baino hilkortasun txikiagoarekin.

Gako-hitzak: biriketako tronboenbolismoa, arriskuaren estratifikazioa, diziplina anitzeko taldeak, TEPKodea, kateter bidez gidatutako terapia farmakoinbasiboa, fibrinolisi sistemikoa

## Abstract

**Background:** The GiTEP multidisciplinary response team was created in January 2012 to provide the highest level of care to patients with severe pulmonary embolism in a region of 800,000 inhabitants. The aim of creating the team was to improve coordination between the services involved in the process, delivering a more streamlined, active, complete and personalised response.

**Methods:** the GiTEP team is made up of specialists from Intensive Care, Interventional Cardiology, Cardiac Surgery, Pneumology, Radiology, Emergency Department, Haematology and Oncology. This paper analyses, in a prospective observational study, the demographic characteristics, treatment and progress of patients admitted between January 2012 and December 2016 over the first six months of treatment. Differences between ratios were analyzed using the  $\chi^2$  method or Fisher's exact test and regression analysis was used to verify tendencies.

**Results:** 178 PE patients were admitted to Intensive Care and stratified according to the European Society of Cardiology 2014 classification. The GiTEP protocol was activated in 124 patients (70%), of which 35 were classified as high risk and 89 as intermediate-high risk. Mean age = 65 years; 50.6% male. The most frequently administered treatment was anticoagulation (57.3%); the advanced reperfusion therapy of choice was catheter-directed therapy (28.1%), followed by systemic thrombolysis with rtPA (12.4%). No surgery was performed. 6.7% of patients experienced haemorrhagic complications, in no case life-threatening or intracranial. The median length of ICU stay was 3 days and of hospital stay was 9 days. The mortality rate at 30 days was 6.2%.

**Conclusion:** Multidisciplinary intervention in severe pulmonary embolism has resulted in a more proactive, systematic treatment of patients in the region, with no serious haemorrhagic complications and a mortality rate lower than expected.

*Keywords:* pulmonary embolism; risk assessment; pulmonary embolism response team (PERT); pulmonary embolism code; catheter-directed therapy; systemic thrombolysis.

Bidalia: - 2020.10.23

Onartua: 2021.03.28

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.230>

## 1. Sarrera

Biriketako tronboenbolismoa (BTE) morbimortalitate altuko patologia da bere forma larrietan. Fibrinolisi sistemikoa aukerako tratamendua den arren, birperfusioprimarioarako indikazioa duten BTEdun paziente gehienak modu kontserbadorean artatzen dira oraindik <sup>(1,2)</sup>. Fibrinolisi sistemikoaren (FS)(1)hemorragia-arriskuak azal lezake gida klinikoen ez-betetze hau, bestelako aukerak proposatu direlarik; besteren artean, fibrinolisi sistemikoa dosi txikiagoekin, kateter bidez gidatutako terapia farmakoinbasiboa (K-TFI) edo gorputzez kanpoko zirkulazio bidez lagunduriko biriketako enbolektomia (E-GKZ).

Terapia horiek ebaluatzeko ikerketen gabezia eta BTE akutudun pazienteen maneiuaren zailtasuna dela eta, zenbait ospitaletan diziplina anitzeko taldeak sortu dira BTEaren tratamendurako, literatura internazionalan PERT deituak (Pulmonary Embolism Response Team) <sup>(1-6)</sup>. Talde horietako partaideak dira besteren artean, larrialdietako medikuak, intentsibistak, pneumologoak,

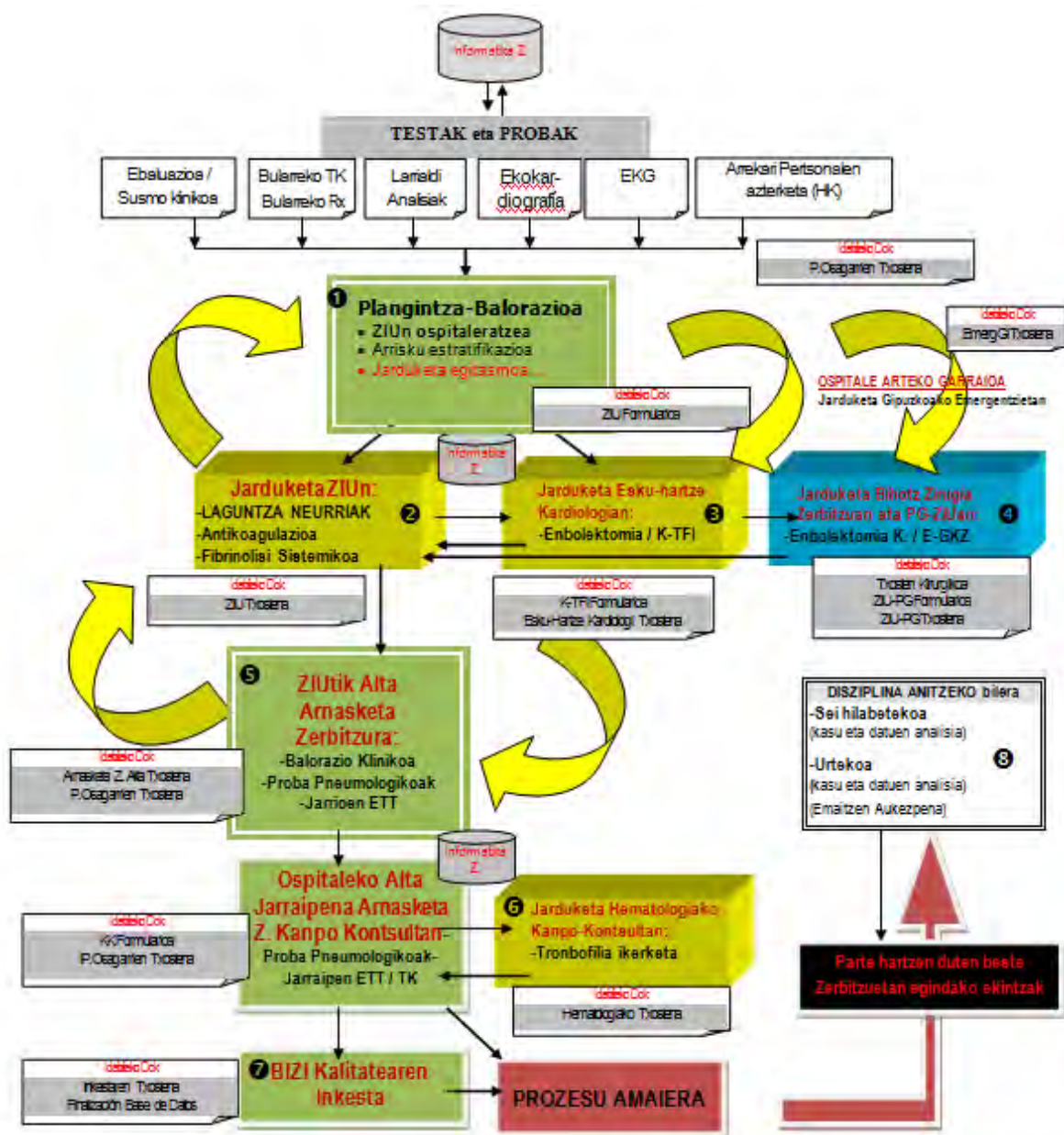


erradiologoak (irudi bidezko erradiodiagnostikoa), kardiologoak (interbentzionistak eta ekografistak), bihotzeko kirurgialariak, onkologoak eta hematologoak, nahiz eta ospitale bakoitzaren arabera aldakuntzak izaten diren. PERThoriek BTE larriaren artatzearen kalitatea eta efikazia neurtzeko eredu moduan garatu dira. Horiek aktibatzean, espezialista ezberdinek simultaneoki aztertzen dute kasu bakoitza, tratamendu-aukerak balioetsi eta aholku azkarra emanez, terapia doitu bat koordinatzeko<sup>(2)</sup>. Helburua morbiditalitatea gutxitzea da, paziente bakoitzaren ezaugarri egokitutako tratamendua erabiliz.

Artikulu honetan aurkezten ditugu Gipuzkoan BTE larria artatzeko diziplina anitzeko talde bat (GiTEP) sortzearen emaitzak.

## 2. Material eta metodoak

2012ko urtarriletik 2016ko abendura bitartean Gipuzkoako zainketa intentsiboen unitateetan BTE diagnostikoarekin ospitaleratutako pazienteen ikerketa obserbazional prospektiboa.



1. irudia. Prozesuaren fluxu-diagrama, ospitaleratetik (larrialdiak eta ospitaleratze-solairuak) pneumologiako kontsultetatiko behin betiko alta eman arte.

Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

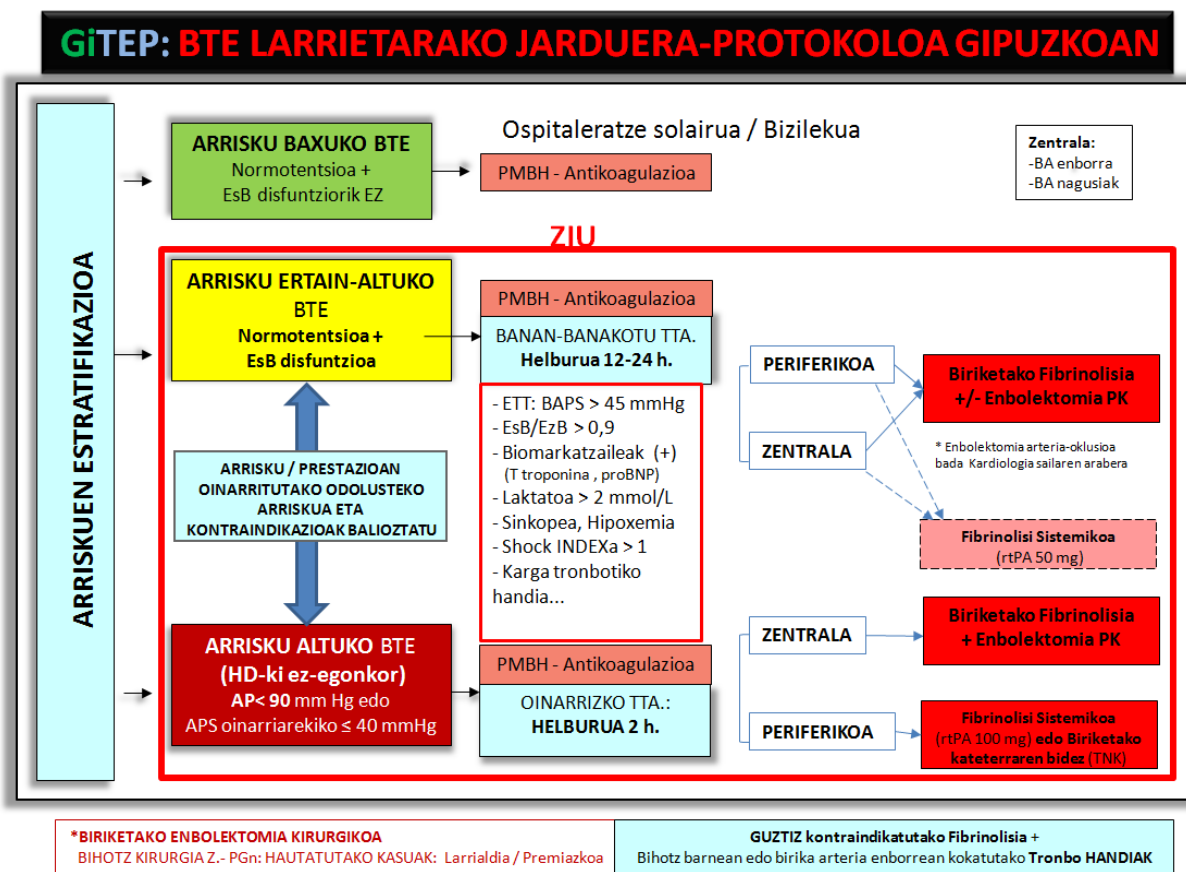
### GiTEP Protokoloa

2012an ezarri ziren 800.000 biztanleko Gipuzkoan BTE larriaren artatzea optimizatuko zuen erantzun integraleko taldea (GiTEP) sortzeko oinarri eta akordio interdiziplinarrak. 1. irudian azaltzen da prozesuaren fluxu-diagrama.

Gure probintziako paziente larri guztiak Donostia Unibertsitate Ospitalera (DUO), inguruko hirugarren mailako zentro bakarrera, bideratzen dira eskualde-ospitaleetatik edo beraien etxeetatik. Lehen artatzea egiten duten medikuek (larrialdietan eta barne-medikuntzan) intentsibistei berri ematen diete, eta horiek ZIUan ospitaleratzea erabakitzen dute, proba osagarrirei (erradiodiagnostikoa, ekokardiografia, larrialdietako laborategia) eta oinarritzko bizi-egoerari (onkologia, hematologia eta barne-medikuntza) erreparatuz. Behin ZIUan, estrategia terapeutiko egokiena aukeratzeko dute intentsibistek, kardiologo interbentzionistek eta bihotzeko kirurgialariek elkarlanean (zenbaitetan biriketako birperfusioprimarioa, arrisku/onura-ren arabera) – GiTEP Kodea.

### BTE Kodearen aktibazioa eta jarduera-protokoloa

Arrisku altuko (AA) eta arrisku ertain-altuko (AEA) BTEetan aktibatzen da BTEKodea, Europako Kardiologia Elkartearen 2014ko Gidako irizpideei jarraiki (ESC-2014)<sup>(7)</sup>, 7 egun arterainoko klinikarekin betiere.



**2. irudia.** GiTEP: BTE larrietarako jarduera-protokoloa Gipuzkoan. Siglak: TTE: ekokardiografia transtorazikoa. BAPS: birika-arteriako presio sistolikoa. ZIU: zainketa intentsiboen unitatea. PMBH: pisu molekular baxuko heparina. EzB: ezkerreko bentrikulua. EsB: eskuineko bentrikulua.

Pisu molekular txikiko heparina (PMBH) bidezko antikoagulazioarekin batera, gure tratamendu-protokoloan beste hiru terapia ere jasotzen dira: kateter bidez gidatutako terapia farmakoinbasiboa (K-TFI), fibrinolisi sistemikoa (FS) eta gorputzez kanpoko zirkulazio bidez lagunduriko biriketako enbolektomia (E-GKZ) (2. irudia).

Ezegonkortasun hemodinamikoa duten pazienteez gain, eta betiere hemorragia-arriskua kontuan hartuz (CRUSADE eskalan  $\leq 40$  puntuko balioekin), birperfusio primarioa egingo zaie honako ezaugarriak betetzen dituzten pazienteei: *Pulmonary Embolism Severity Index*<sup>(8)</sup> PESI  $\geq 3$  edo PESI sinplifikatua<sup>(9)</sup>  $\geq 1$ , eskuineko bentrikuluaren (EsB) disfuntzio larria (EsB/EzB $>0,9$ ), biomarkagailuen igoera (T-troponina eta proBNP) eta birika-arteriako presio sistolikoa (BAPS)  $\geq 40$ -45 mmHg. Pronostiko okerragoarekin erlazionaturiko beste markagailu batzuk ere ebaluatzen dirabirperfusio primarioaren alde egiteko: plasmako laktatoa $>2$  mmol/L<sup>(10,11)</sup>, *Shock Index* $>1$ <sup>(12)</sup>, arnas gutxiegitasun akutua (SatO<sub>2</sub>  $<90\%$  oinarriko arnas lan areagotuarekin) eta karga tronbotiko altua<sup>(13)</sup>.

Ospitaleko prozesu osoa aztertzeaz gain, pneumologiako kanpo-kontsulten (KK) jarraipena egiten da, gutxienez lehen 6 hilabeteetan. Altarako planifikatuak geratzen dira etorkizunean egin beharreko froga osagarriak (ETT, biriketako angio-TK eta errutinazko analisia D dimeroarekin) eta hematologiako kanpo-kontsultetarako hitzordua, behar balitz tronbofilien ikerketa egiteko. Erregistratuak geratzen dira gainera, baleude, berrospitaleratze beharra, beste prozedura batzuk egiteko beharra edota lehen gertakariarekin erlazionaturiko arazoak.

Terapia guztiak DUOan egiten dira (osasun-sare publikoko erreferentzia-zentroa BTEaren tratamendurako), bihotzeko kirurgia izan ezik. Hori Policlínica Gipuzkoa (PG) ospitalean egiten da, sare publikoarekin itunduta baitago. BTE larria eta osasun-aseguru pribatuak dituzten zenbait paziente hasieratik PGn artatzen dira, eta ondorengo jarraipena GiTEP protokoloaren arabera egiten zaie. Prozesuen informazioa era koordinatuan jasotzen da aipatutako bi osasun-zentroetako ZIUetan.

### **Aldagaiak**

Askeak: Epidemiologikoak eta Administratiboak ospitaleratzean, Aurrekari Pertsonalak, Tratamendu aurreko Klinikiko-Analitikoak, Tratamendu aurreko Proba Osagarriak, Arrisku Eskalak, Tratamenduarekin erlazionatuak, Tratamendu osteko Klinikiko-Analitikoak eta Ospitaletiko Altaren ondorengo Jarraipena. Menpekoak: Ospitalekoak eta Jarraipena (material gehigarrian deskribatzen da: A-B atalak).

### **Analisi estatistikoa**

Analisi estatistikoak SPSS<sup>®</sup> Statistics 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) Windowserako programarekin egin ziren. IBM<sup>®</sup>, 2010.

Aldagai kualitatiboak zenbaki zein proportzio absolutu edo erlatiboetan adierazten dira. Aldagai kuantitatiboak batezbesteko eta desbideratze estandar moduan adierazten dira, beharrezkoa denean mediana eta koartil arteko tarte (KAT) moduan adieraziz<sup>(14)</sup>.

Proportzioen arteko ezberdintasunak  $\chi^2$  metodoarekin aztertu ziren, edo Fisherren test zehatzarekin hala behar izan zenean. Kategoria anitzeko aldagai kualitatiboan kasuan agregazio-prozesu bat egin zen, ebidentzia kliniko edo bibliografiko arrazoituekin betiere [14], ondoren 2x2 tauletan arrisku-neurriak kalkulatzeko. Joerak ziurtatzeko erregresio-analisia erabili zen.

### **Alderdi etikoak**

Ikerketa honek ikerketa klinikoetarako ospitaleko eta eskualdeko etika-batzordearen oniritzia izan zuen Gipuzkoan.

Legediak ezarritako ikerkuntzarako arau etiko eta eskakizun guztiak bete ziren, Helsinkiko Adierazpenean jasotako ikerkuntzarako printzipio etikoez gain.

Edozein terapia jaso edo/eta ikerketan sartuak izan baino lehen, pazienteek (edo beraien lege-ordezkariek) prozeduren inguruko informazio osoa jaso zuten, bai eta baimen informatua sinatu ere. Ikerketak iraun zuen bitartean ZIUan BTEagatik ospitaleratutako paziente guztiak sartu ziren ikerketan.

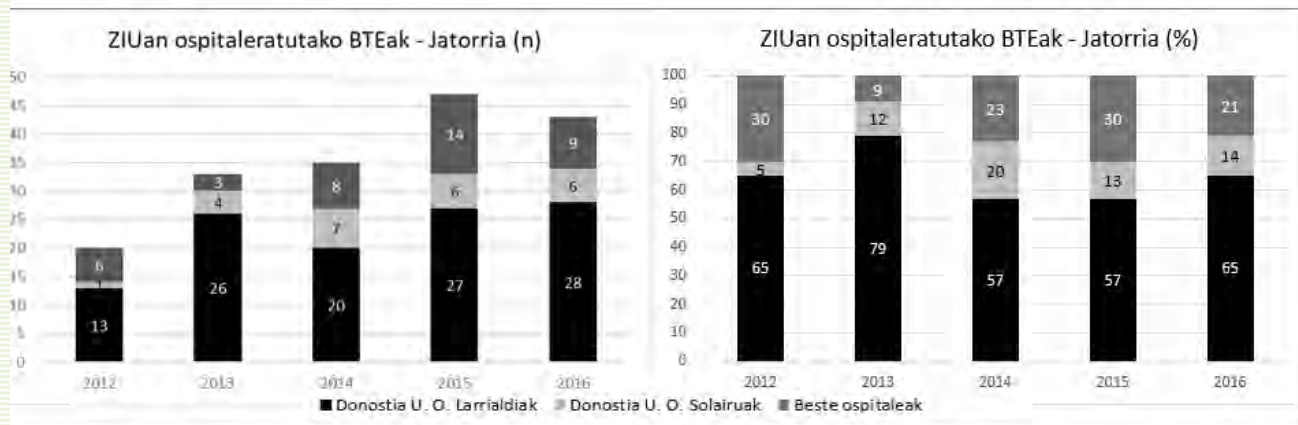
Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

## Interes-gatazkak

Ikerketan parte hartu zuten ikertzaileek ez zuten inongo interes-gatazkarik adierazi.

### 3. Emaitzak

Ikerketak iraun zuen 5 urteetan 178 paziente ospitaleratu ziren ZIUan BTEaz diagnostikatuta. Ingresu/urte indizea progresiboki handitu zen urtetik urtera GITEP martxan jarri ondoren, 3. irudian ikus daitekeenez.

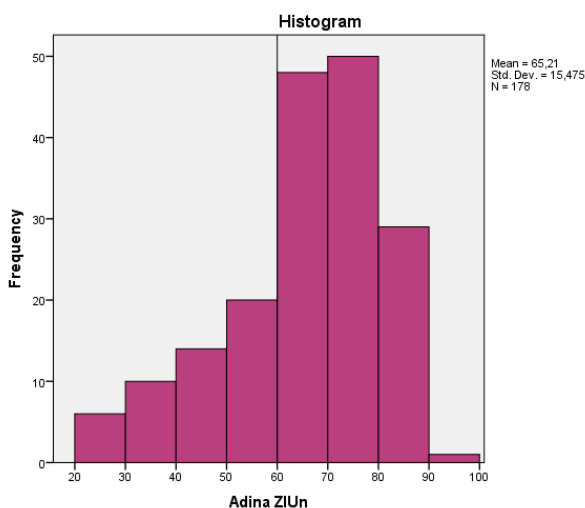


**3. irudia.** ZIUan ospitaleratutako BTE kasu kopurua, haien jatorri/urte indizea eta haren ehunekoa. Sigla: Donostia UO: Donostiako Unibertsitate Ospitalea.

**Jatorriaren ehunekoetan ez zen aldaketa adierazgarri ikusi. Ingresu/urte indizearen batezbestekoa 35 kasu/urtekoa izan zen, baina azken bi urteetan 45 kasu/urtera igo zen.**

#### Pazienteen ezaugarriak

Batez besteko adina 62,5 urtekoa izan zen (KAT: 57,0-76,8), 21 eta 90 urte arteko tartearekin. % 50,6 gizonetakoak izan ziren. 4. irudiak adinaren arabera banaketa adierazten du, igoera ia esponentzialarekin 20 urtetik 70 urtera bitartean.



**4. irudia.** ZIUan ospitaleratutako BTE kasu kopurua eta haien banaketa adin-hamarkaden arabera.

1. taulak pazienteen ezaugarriak jasotzen ditu, hasierako sintomei, ospitaleratze-uneko larritasun-zeinuei, aurrekariari eta zainetako gaixotasun tronboenbolikoa (ZGT) izateko arrisku-faktoreei dagokienez.

**1. Taula.** Ezaugarri klinikoak, larritasun-zeinuak eta ospitaleratze-uneko aurrekariak.

Egunak sintomekin	Ospitaleratze aurrekoak (mediana /KAT)	1	(0-3) KAT
Disnea	Bai	156	87,6
	Bat-batekoa	31	17,4
	Hemoptisiarekin	3	1,7
Bularreko mina	Bai	51	28,7
	Hemoptisiarekin	2	1,1
Behe gorputz-adarretako klinika	Bai	56	31,5
	Mina	29	16,3
	Edema	27	15,2
Sinkopea	Sinkopea / errepikakorra	39 / 8	21,9 / 4,5
	Presinkopea	23	12,9
<b>Ospitaleratze-uneko larritasun-zeinuak</b>		<b>Kop.</b>	<b>%</b>
BBE	Bihotz-geldialdia	9	5,1
Shock Index>1	BM (t.m.) / AP (mmHg)	40	22,5
Shock	Bai	36	20,2
SatO2<% 90	Arteriako Oxigeno Asetasuna (%) <% 90	52	29,2
Oxigeno terapeutikoa	Bai	131	73,6
	Intubatuak aireztapen mekanikoarekin	10	5,6
<b>Aurrekariak eta zainetako gaixotasun tronboenbolikoa</b>		<b>Kop.</b>	<b>%</b>
Ohiko tratamendua	Antiagregazioa	36	20,2
	Antikoagulazioa	4	2,2
Aurretiko ZGT	Aurretiko SZTa	28	15,7
	Aurretiko BTEa	15	8,4
	BTEaren familia-aurrekariak	6	3,4
Sendagaiekin erlazionaturiko aurretiko ZGTa	Ahozko antisorgailua	4	2,2
	Kimioterapia	1	0,6
	Antigorputz monoklonalak (Rituximab)	2	1,1
Gaixotasun onkologiko Ezaguna	Aktiboa	25	14,0
	Ez-aktiboa	6	3,4
Aurretiko immobilizazioa		48	27,0
Aurretiko ebakuntza	Ebakuntza egindakoak	23	12,9
	Ebakuntza inguruko profilaxia		
	Enoxaparinarekin	18	78,3

Aldagai jarraituak: mediana eta koartilen arteko tarte (KAT). Aldagai diskretuak: ZIUan ospitaleratutako kasu guztien kopurua (Kop.) eta portzentajea (%). BBE: batez besteko egonaldia. Shock Index: BM (bihotz-maiztasuna, t.m.)/AP (arteria-presioa, mmHg). ZGT: zainetako gaixotasun tronboenbolikoa. SZT: sakoneko zain-tronbosia. BTE: biriketako tronboenbolismoa.

Ikus daitekeenez, disnea izan zen hasierako sintoma nagusia. Zainetako gaixotasun tronboenbolikoaren aurrekariak eta gaixotasun onkologikoa nabariak izan ziren.

**BTEaren ezaugarriak**

ESC-2014ren irizpideei jarraiki, ZIUan ospitaleratutako kasu gehienak arrisku ertain-altukoak (AEA) izan ziren (% 52,8), arrisku altukoak (AA) jarraituta (% 20,2). Soilik kasu bakar bat ezin izan zen estratifikatu.



**2. Taula. Larritasun-zeinuak eta ZIUan ospitaleratutako BTEen banaketa**

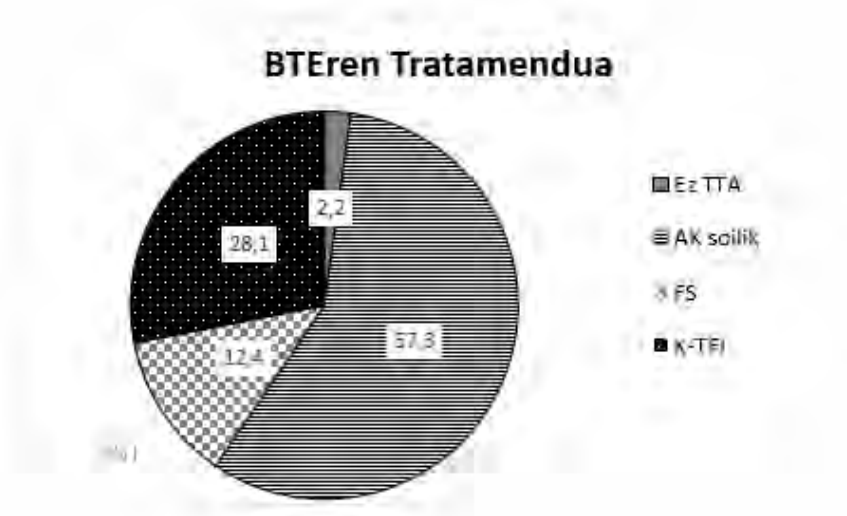
Larritasun-markatzaileak		Kop.	%
<b>BTEaren diagnostiko estratifikatua (ESC 2014 Eredua)</b>	Estratifikaezina	1	0,6
	Arrisku baxua (AB)	21	11,8
	Arrisku ertain-baxua (AEB)	26	14,6
	Arrisku ertain-altua (AEA)	94	52,8
	Arrisku altua (AA)	36	20,2
<b>PESI Pulmonary Embolism Severity Index</b>	I. Klasea: arrisku oso baxua	21	11,8
	II. Klasea: arrisku baxua	34	19,1
	III. Klasea: arrisku ertaina	46	25,8
	IV. Klasea: arrisku altua	34	19,1
	V. Klasea: arrisku oso altua	43	24,2
<b>Eskuinekobentrikuluaren (EsB) disfuntzioa</b>	Bai	145	81,5
	Ezezaguna	2	1,1
	VD/VI $\geq 0,9$	102	57,3
	Ezezaguna	37	20,8
<b>TAPSEa ospitaleratzean</b>	<b>&lt;15 mmHg</b>	26	14,6
	Hutsegindakoa	62	34,8
	Ezezaguna	30	16,9
<b>BAPSa ospitaleratzean (ETT)</b>	<b><math>\geq 45</math> mmHg</b>	89	50,0
	Hutsegindakoa	20	11,2
	Ezezaguna	26	14,6
<b>BAPSa ospitaleratzean (Birika Arteriografia)</b>	<b><math>\geq 45</math> mmHg</b>	49	27,5
	Egindako birika-arteriografia	65	36,5
<b>Troponina (+) (Beheko muga &gt;T o I)</b>	Bai	139	78,1
	Ezezaguna	5	2,8
<b>Pro-BNP (+) (<math>\geq 500</math> pg/mL)</b>	Bai	138	77,5
	Ezezaguna	4	2,2
<b>Kokapena</b>	Zentrala	142	79,8
	Bihotz barrukoa	1	0,67
	Birika-arteriaren enborrekoa	12	6,7
	Birika-arteria nagusietakoa	129	72,5
	Periferikoa	36	20,2
	Lobarra	31	17,4
<b>SZTa ospitaleratzean</b>	Segmentarioa	5	2,8
	Guztira	113	63,5
	Enboliarako arrisku altua	24	13,5
	Ezezaguna	12	6,7

Aldagai diskretuak: ZIUan ospitaleratutako kasu guztien kopurua (Kop.) eta portzentajea (%). EsB/EzB erlazioa ETT edo TK bidez. Birika-arteriako presio sistolikoa (BAPS), sakoneko zain-tronbosia (SZT), tronboak badaude zain femoralaren 2/3 proximaletan edo/eta safena zainaren sifoiari.

Pazienteen lehen ebaluazioaren ondoren, GiTEP Kodea aktibatzen da arrisku handienekoetan (AA eta AEA) erantzun azkarreko diziplina anitzeko taldearen bidez, baldin eta esfortzu terapeutikoaren egokitzapena egitea erabakitzen ez bada. Talde hori ZIUko, kardiologia interbentzionistako eta bihotzeko kirurgiako guardiako medikuek osatzen dute, eta beraiek erabakitzen dute zein izango den kasu bakoitzean erabiliko den estrategia terapeutikoa. 2. taulan deskribatzen dira larritasun-zeinuak eta haien banaketa arrisku-taldeetan.

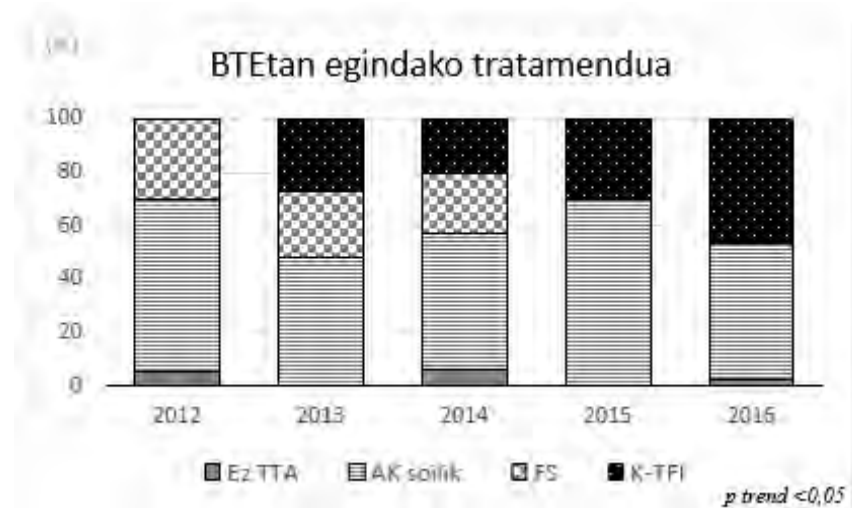
**Tratamendua**

Antikoagulazioa izan zen ikerketa honetako pazienteekin gehien erabilitako tratamendua (ikus 5. irudia). 4 kasutan tratamendurik ez aplikatzea erabaki zen haien erreferentziarako medikuekin adostuta, paziente horiek goiztiarki ospitaleratze-solairura pasa zirelarik.



**5. irudia.** ZIUan ospitaleraturako BTEetan egindako tratamenduak (portzentajeak). Siglak: Ez TTA: tratatu gabeak. Siglak: AK: Antikoagulazioa soilik. FS: Fibrinolisi sistemikoa. K-TFI: Kateter bidez gidatutako terapia farmakoinbasiboa.

6. irudian ikus daitekeenez, antikoagulazio soilarekin trataturiko pazienteen proportzioa urte batetik bestera aldakorra izan bazen ere, aldakortasuna ez zen estatistikoki esanguratsua izan ( $p$  trendEE). Fibrinolisi sistemikoa gero eta gutxiago erabili zen, kateter bidez gidatutako TFIa bihurtu zelarik aukera egokiena birperfusioprimarioarako ( $p$  trend<0,05 bietan).



**6. irudia.** ZIUan ospitaleratutako BTEei aplikatutako tratamenduak (portzentajeak), urteka banatuta. Siglak: AK: Antikoagulazioa soilik. FS: Fibrinolisi sistemikoa. K-TFI: Kateter bidez gidatutako terapia farmakoinbasiboa.

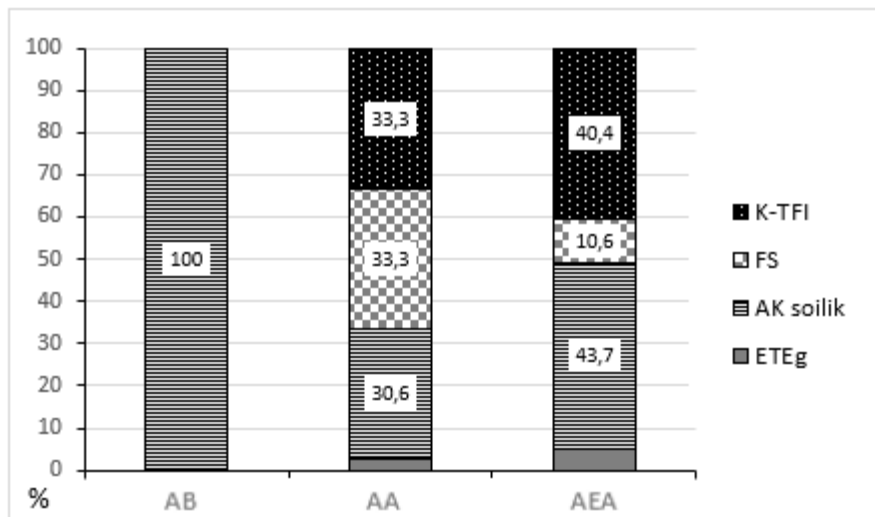
- GiTEP Kodearen aktibazioa:

178 ospitaleratzeetatik 124tan aktibatu zen GiTEP Kodea: arrisku altuko 36tik 35etan eta arrisku ertain-altuko 94tik 89tan, antikoagulaziodun birperfusio primarioa egin zelarik 72tan (% 58,1). Premiazko birperfusio honetarako gehien erabili zen teknika kateter bidez gidatutako TFIa izan zen, fibrinolisi sistemikoakarga tronbotikoa batez ere periferikoa zen kasuetarako soilik utziz.

Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

Ez zen aktibatu kodea arrisku altuko paziente baten kasuan eta arrisku ertain-altuko beste bosten kasuan, erreferentziako medikuekin batera esfortzu terapeutikoaren egokitzapena egitea erabaki zelako. Arrisku txikieneko taldeetako (AEB eta AB) pazienteekin ere ez zen GITEP Koderik aktibatu, eta antikoagulazio soilarekin tratatu ziren.

7. irudian deskribatzen dira egindako tratamenduak arrisku-taldeen arabera banatuta. Birperfusio primarioa AAKoBTEen % 66,7an eta AEAKoen % 51n egin zen.



**7. irudia.** ZIUan ospitaleratutako BTEeiegindako tratamenduak (portzentajeak) arrisku-taldeen arabera sailkatuta. Siglak: AA: arrisku altua, AEA: arrisku ertain-altua, AB: arrisku baxua (arrisku baxua eta arrisku ertain-baxua barne hartuz). ETEg: esfortzu terapeutikoaren egokitzapena. AK: antikoagulazioa soilik. FS: Fibrinolisisistemikoa. K-TFI: kateter bidez gidatutako terapia farmakoinbasiboa.

- Beheko kaba zaineko iragazkiak (BKZ):

Aldi bereko sakoneko zain-tronbosiaren prebalentzia altua izan zen (% 63), % 10 baino gehiago (24 kasu) beheko gorputz-adarretako arrisku altuko tronbosiak izan zirelarik (zain proximaletan kokatuak mobilizatorako arrisku altuarekin eta/edo antikoagulazio-maila egokiak lortzeko zailtasuna zutenak). Bost kasutan soilik ezarri zen beheko kaba zaineko iragazkia (% 20,8), guztiak behin-behinekoak.

#### Eboluzioa: konplikazioak eta hilkortasuna

- Konplikazio hemorragikoak (Bleeding Academic Research Consortium-en dokumentu bateratuaren arabera - BARC<sup>(15)</sup>): pazienteen % 6,7kizan zuen konplikazio hemorragikoren bat, gehienak 1. motakoak edo arinak izaki (12 kasutik 10etan), eremu bigunetako edo zulatze-eremuetako hemorragia arinekin lotuak. Beste biak 3. motako konplikazio hemorragiko modura sailkatu ziren, 3 hematie-kontzentratoren transfusioa behar izan zutelako, nahiz eta batek berak ere ez zuen bizi-arriskurik izan.

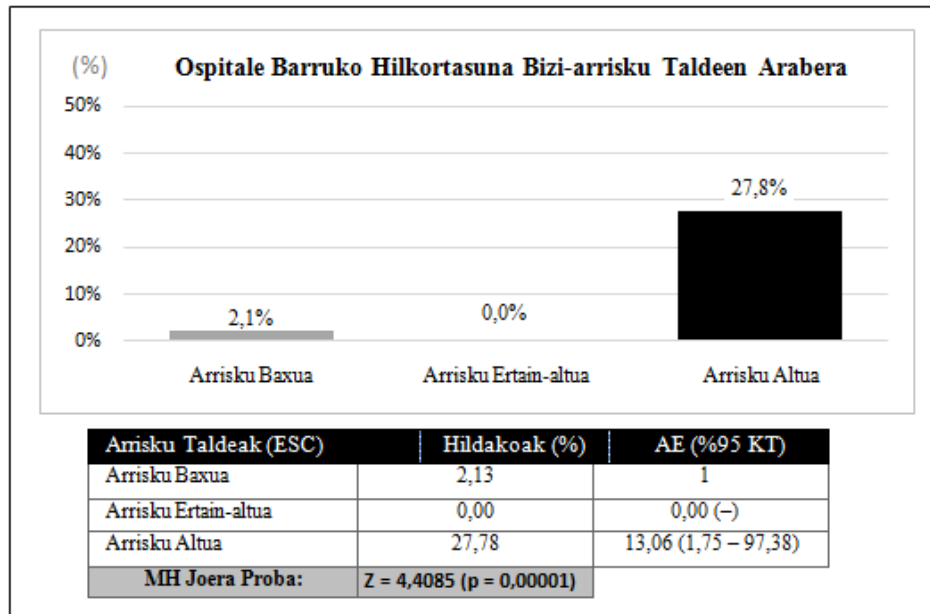
-Giltzurrun-gutxiegitasun akutua (GGA) – Acute Kidney Injury (AKI) 2. edo 3. aldian<sup>(16)</sup>: % 8,4an jazo zen, nahiz eta batek berak ere ez zuen giltzurruneko ordezkapen-terapiarik behar izan.

-Arnas gutxiegitasun larria: intubatutako 10 pazienteetatik batek berak ere ez zuen aireztapen mekanikorik (AM) denbora luzean behar izan (7 egun baino gehiago), eta ez zen AMari loturiko pneumonia-kasurik antzeman.

ZIUko batez besteko egonaldia (BBE)  $3,7 \pm 3,5$  egunekoa izan zen, 3 eguneko medianarekin (KAT 2-4), eta ospitaleko egonaldia, berriz,  $11,1 \pm 9,0$  egunekoa, 9 eguneko medianarekin (KAT 7-12). Arriskuaren estratifikazioaren arabera aztertuta (ESC 2014 erdua), ez zen ezberdintasun esanguratsurik antzeman, nahiz eta BTEaren larritasunari loturiko ospitaleratze luzeagoaren joera sumatu (p trend EE).

Ospitaleko hilkortasuna % 6,2koa izan zen. Hamaika heriotzatik hiru hemodinamika-gelan geratu ziren (horietatik bi bihotz-biriketako geldialdian iritsi ziren bertara), eta beste zortziak ZIUan, gehienak bihotz-biriketako geldialdiagatik (sei disoziazio elektromekanikoagatik, bat organo anitzeko disfuntzioagatik eta beste bat biriketako gaixotasun buxatzaile kroniko aurreratuari loturiko arnas gutxiegitasun global larriagatik).

Hamaika hildakoetatik hamar arrisku altuko taldekoak ziren (% 91), bestea arrisku ertain-baxukotaldekoa zelarik, zeinari esfortzu terapeutikoaren egokitzapena egin zitzaion GiTEP Kodea aktibatu gabe.



8. irudian BTEaren larritasunaren araberrako hilkortasuna erakusten da (P trend 0,001), arrisku baxukoak eta ertain-baxukoak arrisku baxuko taldean bildu zirelarik. Siglak: ESC: European Society of Cardiology. AE: arrisku erlatiboa. % 95 KT: % 95eko konfiantza-tartea. MH: Mantel-Haenszel.

Gutxienez 6 hilabeteko jarraipena egin zen pazienteen % 97an, BTEaren berragertzerik antzeman gabe, nahiz eta 6 sakoneko zain-tronbosi kasu (% 3,5) hauteman, antikoagulazioa amaitu ondoren agertuak guztiak. New York Heart Association-en (NYHA) sailkapenari jarraiki, % 75,3 disnearik gabe zegoen, % 21,6 II gradu funtzionalean (GF) eta % 1,2 III-IV GFan. EsBaren disfuntzio arina antzeman zen ETT bidez kasuen % 8,6an, eta soilik % 4,3k zuen BAPS>40 mmHg. Jarraipen-aldi honetan paziente bat hil zen gaixotasun onkologikoagatik eta hilkortasuna % 6,7an finkatuzen.

#### 4. Eztabaida eta ondorioak

Gipuzkoan biriketako tronboenbolismoari erantzuteko diziplina anitzeko talde baten jardura aurkezten du artikulua honek. Lurralde honen ezaugarri soziosanitarioek ahalbidetu zuten ZIUan ospitaleratutako BTEdun paziente guztien datuak jasotzea, laginari adierazgarritasun handia emanez, eta balioespen irmoak egitea ahalbidetuz jardura-mailari, diagnostikoari, terapeutikari eta jarraipenari buruz. Gipuzkoako osasun-eremuak 800.000 biztanleko populazioa du, mendebaldeko gainerako herrialdeetakoan moduan zahartzen ari dena, eta, batez beste, urteko 1.200 ZGT kasu sintomatikoko tasa egokitzen zaio. ZGThorien herenak BTE bat gara lezakeela suposatzen bada, urteko 300 BTE kasu izango lirakeke, eta, beraz, ondoriozta liteke ZIUetara % 10 iristen dela batez beste.

Ikerketa hau 5 urteko epean garatu zen (2012-2016), BTE larridun pazienteen ezaugarriak deskribatuz, bai eta horiek artatzeko diziplina anitzeko taldeak sortu ondoren txertatutako aldaketak azalduz. Erreferentzia garrantzitsua izan zen Jiménez *et al.*-ek argitaratutako lana<sup>(17)</sup>, 2001 eta 2013 urteen artean BTE akutudun pazienteen kudeaketaren joerari eta emaitzei buruzkoa, RIETE

Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

erregistroaren bidez egin (erregistro prospektiboa, multizentrikoa eta internazionala), nahiz eta lan horrek ez barne hartu ZIUan ospitaleratutako pazienteak.

Gure seriean, disnea izan zen BTEdun pazienteak larrialdietara joateko arrazoi nagusia, normalean ez bat-batekoa eta nagusiki 24-48 orduko eboluziokoa. Kasuen herenean bularreko minarekin, beheko gorputz-adarretako klinikarekin edo sinkope/presinkopeekin batera agertu zen, konbinazio hori diagnostikorako susmo altukoa delarik. Ospitaleratze-uneke larritasun-zeinuei dagokienez, % 5ek bat-bateko heriotzarekin egin zuen debuta eta bostetik bat shock egoeran iritsi ziren ospitalera. % 30 inguru <% 90eko SatO2arekin ospitaleratu zen, baina soilik % 5ek behar izan zuen intubazioa, gehienetan bihotz-biriketako bizkortze baten testuinguruan. Orokorrean, karga tronbotikoa altua izan zen, kasuen % 80an tronbo zentralak agertu zirelarik, bai birika-arteria nagusietan baita bihotz barruan ere, kasuen erdian baino gehiagotan sakoneko zain-tronbosiarekin batera. Sintoma eta zeinu horiek normalki argitaratutakoak<sup>(18)</sup> baino portzentaje altuagoetan azaltzea, ziur aski, ZIUan ospitaleratutako pazienteak soilik kontuan hartzearekin lotuta dago, PERT-MGHan bezala<sup>(19)</sup>.

Deigarria da kasuen % 24,1ek ZGT baten aurrekariak zituela, eta % 17,4k aurrekari onkologikoak, nahiz eta RIETE seriean baino portzentaje baxuagoan, aurretik azaldutakoagatik ziur asko. Arrisku-faktoreen artean nabarmentzekoa da BTEaren aurreko egunetan immobilizatuta egondako pazienteen kopurua (% 27), ebakuntza baten aurrekaria zutenen bikoitza.

ZGTA epe ertain-luzerako gaixotasun baten moduan ulertu beharko genuke, estrategia diagnostikoak eta terapeutikoak BTE baten moduko gertaera akutu batetik bizirik irteteko nahiz bizi-kalitatea okertzen duten<sup>(20)</sup> konplikazio eta sintoma kronikoak ekiditeko erabiliz<sup>(21,22)</sup>. GiTEP Kodea helburu horiekin sortu zen, eta 2012an martxan jarriz geroztik, gero eta arrisku ertain-altuko paziente gehiago ospitaleratu dira Gipuzkoako ZIUetan, eta horietako askori (% 51) birperfusio primarioarako terapiak aplikatu zaizkie. Arrisku altuko ospitaleratzea ere arinki areagotu da, % 70 premiaz birperfunditu direlarik. Beste ospitaleetan ere antzeko emaitzak errepikatzen dira diziplina anitzeko taldeak (PERTak) sortu ondoren<sup>(19)</sup>. Horren zergatia, agian, estratifikazio hobea batean eta GiTEP Kodearen aktibazioan datza, birika-arterian kateter bidez gidatutako TFla erabiltzen hastearrekin batera. Teknika hori bilakatu da tratamendu erabiliena arrisku altuko artean, arrakasta-portzentaje altuarekin eta konplikazio hemorragiko larririk gabe. 2015ean argitaratutako PERFECT<sup>(23)</sup> eta SEATTLE II<sup>(24)</sup> ikerketa multizentrikoek guk hartutako bidea indartu zuten, zeintzuetan lehen emaitza onak izan zituzten egonkortze hemodinamikoari, birika-arteriako presioa gutxitzeari eta biziraupenari zegokienez, konplikazio hemorragia kointrakranealik antzeman gabe. Orduz geroztik asko ugaritu dira gai honi buruzko berrikuspenak, metaanalisiak eta ikerketa berriak, zeintzuek hemorragia-arrisku altuko BTE akutu larrien<sup>(25-36)</sup> tratamendurako kateter bidez gidatutako teknika berrien eraginkortasuna egiaztatzen jarraitzen duten, bai eta tronboen xurgaketarako gailu eraginkorragoenak ere, FlowTrier System (Inari)<sup>®(33)</sup> edo Indigo System (Penumbra)<sup>®(25)</sup> bezalakoak esaterako.

- GiTEP Kodearen aktibazioa:

Arrisku altuko pazienteetan automatikoki aktibatzen da GiTEP Kodea, erraz detekta baitaitezke kolapso hemodinamikoagatik edo/eta arnas zailtasun larriagatik, estrategia terapeutiko egokiena aukeratzen delarik, larritasunaren arabera hemorragia-arrisku handiagoak onartuz.

Arrisku ertaineko talde heterogeneoak zailtasun handiagoak mahaigaineratzen ditu, oraindik ez baitago paziente horien estratifikaziorako irizpide bateraturik, eta, beraz, ez baitago argi zeintzuk tratatu beharko liritekeen modu aktiboago batean, bai biziraupena hobetzeko zein epe luzerako ondorioak gutxitzeko.

ESC-2014 ereduak ez du eztabaida hau konpondu, bertan agertzen diren lau kategoriak nahasgarri samarrak baitira. Arrisku altuko pazienteak errazago bereizi beharko genituzke beste gutzietatik. PEHITO ikerketaren<sup>(37)</sup> egileek arrisku ertain-altukotzat hartzen dituzte EsBaren disfuntzioa eta T-troponinaren igoera dituzten pazienteak, ezaugarri horiek seinala dezaketelarik arrisku baxukoengatik ebaki-puntua.



Gure taldeak, arrisku ertain-altukoak ZIUan ospitaleratzeaz gain, GiTEP Kodea aktibatu zuen horietako bakoitzarekin, birperfusio primarioarako terapiaren arrisku/onura balioetsiz honako ezaugarriak betez gero:

1. Arrisku ertain-altua(ESC 2014 ereduaren arabera).
2. EsBaren disfuntzio larria (VD/VI erlazioa  $\geq 0,9$ ).
3. BAPS $>40$ -45 mmHg (edo EsBaren presio telediastolicoa $>40$  mmHg).

Modu aktiboan tratatzearen alde egin zuten honako ezaugarriek ere:

- Shock Index $>1$  etalaktato igoera ( $>2$  mmol/L), ezkutuko shock-egoera baten erakusle izan litezkeelako, eta, beraz, arrisku altuaren adierazle.
- Hipoxemiadun arnas gutxiegitasuna (SatO<sub>2</sub> $<$ % 90) eta arnas lanaren areagotzea.

Birperfusio primarioaren aukera atzera bota zenFSrako erabateko kontraindikazioak zeuden kasuetan (koagulopatia edo tronbopenia), CRUSADE $>40$ ko puntuazioa hartuz hemorragia-arrisku altuaren langatzen.

Zalantzazko kasuetan, erabakien algoritmoan tratamendu aktiboaren aldeko (K-TFI edo FS) puntutzat gehitu ziren karga tronbotiko altua izatea (tronbo zentral handiak eta beheko gorputz-adarretako tronboengatiko enbolia errepikakorren arriskua) edo errepikapenezko sinkopeak. Copeptinaren moduko adierazle berriak gehitzeko lanek aurrera diraute<sup>(38)</sup>.

FSa arrakastatsutzat jotzen da egonkortze hemodinamiko eta biziraupena lortzen badira. Kateter bidez gidatutako K-TFIaren arrakasta-irizpideak ere hemodinamikoak eta biziraupenari dagozkionak dira batez ere, BAPSaren % 20ko murrizpena ere helburutzat hartzen bada ere, tronboen erabateko desagertzearen bila interbentzionismoa luzatzea ekidinez.

GiTEP Kodea martxan jartzearekin batera, pneumologiako zerbitzuaren esku geratu ziren ospitaleratze-solairuko egonaldia bai eta kanpo-konsultetako jarraipena ere, zeina bizirik irtendako pazienteen % 95ean bete ahal izan zen.

Jarraipen horri esker lortu zenGiTEP protokoloaren emaitza kliniko errealak sistematikoki aztertzea, bai epe motzekoak (hilkortasuna eta errekurrentzia), bai eta epe luzekoak ere (edozein arrazoiengatiko hilkortasuna, gradu funtzionala, birrikako hipertentsio kroniko sekundarioa eta bizikalitatea).

Zentzuzkoa dirudi prozesu honetan kudeaketa ekonomikorako erremintak sortzeak eta txertatzeak, bai ospitaleko aldiko kostuen kontrolerako, bai eta jarraipenekoetarako, are gehiago postBTE sindromearen garrantzia egiaztatuz gero. Arriskuen arabera eta tratamendu moten arabera gastuak aztertzeak, eta pazienteko edo prozesuko gastuen ezagutzak, kudeaketa eraginkorrago bat egiten lagunduko luke ziur asko.

Ikerketaren muga moduan aipatzekoa da, jasotako datuen artean, ospitaleratze birika-arteriako presio sistolikoaren (BAPS) eta eraztun trikuspidetako ibilbide-denboraren (TAPSE) neurketa akastun edo egin gabekoen proportzioa altua dela. Gainera, ez dugu ECMOarekin (gorputzez kanpoko mintz bidezko oxigenazioa) inolako esperientziarik, ez dugulako terapia horretarako sarbiderik gure ospitaleetan, nahiz eta haren erabilera justifikatuta legokeen zenbait kasutan<sup>(39,40)</sup>. Ez dugu, ezta ere, Gipuzkoako autopsietako daturik, BTEa bat-batean hildako zenbat pazienteren atzean legokeen jakiteko, ziur askoheriotza-kausa hau infraestimatu egiten baita<sup>(41)</sup>.

#### 4. Ondorioak

---

Biriketako tronboenbolismo larriaren diziplina anitzeko artatzeak jokaera proaktiboago eta antolatuago bat ahalbidetu du paziente hauen tratamenduan, konplikazio hemorragiko larririk gabe eta espero baino hilkortasun baxuagoarekin.

Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

Beharrezkoa da, hala ere, ikerketa gehiago egitea arrisku ertain-altukopazienteetan FS edo TFI bidezko birperfusioprimarioaren indikazioei buruzko ebidentzia handiagoa lortzeko, bai eta horien eboluzioa ezagutzeko ospitaleko altaren ondorengo jarraipenean.

## 5. Erreferentziak bibliografikoak

- [1] Provias T, Dudzinski DM, Jaff MR, Rosenfield K, Channick R, Baker J, Weinberg I, Donaldson C, Narayan R, Rassi AN, Kabrhel C. The Massachusetts General Hospital Pulmonary Embolism Response Team (MGH PERT): creation of a multidisciplinary program to improve care of patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Hosp Pract* (1995). 2014;42:31–7. doi:10.3810/hp.2014.02.1089.
- [2] Jaber WA, Fong PP, Weisz G, Lattouf O, Jenkins J, Rosenfield K, Rab T, Ramee S. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):991–1002. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.024.
- [3] Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation*. 2016;133:98–103. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015086.
- [4] Barnes G, Giri J, Courtney DM, Naydenov S, Wood T, Rosovsky R, Rosenfield K, Kabrhel C. Nuts and bolts of running a pulmonary embolism response team: results from an organizational survey of the National PERT™ Consortium members. *Hosp Pract*. 2017:1–5. doi:10.1080/21548331.2017.1309954.
- [5] Rodriguez-lopez J, Channick R. The Pulmonary Embolism Response Team : what is the ideal model? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:51–5. doi:http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0036-1597561. ISSN 1069-3424.
- [6] Kabrhel C. Achieving Multidisciplinary Collaboration for the Creation of a Pulmonary Embolism Response Team: Creating a “Team of Rivals.” *Semin Interv Radiol*. 2017;34(1):16–24. doi:10.1055/s-0036-1597760.
- [7] Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–69, 3069a-3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283. Epub 2014 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2666. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2642.
- [8] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041–6. doi:10.1164/rccm.200506-862OC.
- [9] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism for the RIETE investigators. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383–9. doi:10.1001/archinternmed.2010.199.
- [10] Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Soggi F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: The thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):330–8. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.10.022.
- [11] Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, López R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70(4):333–8.



doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206300.

- [12] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f.
- [13] Tapson VF, Weinberg AS. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. 2020 [Eguneratuta:2020-11-09 ; Kontsulta: 2020-12-03]. Hemen: Uptodate [Internet]. Waltham (MA): c2020. [70 or.]. Eskuragarri:https://uptodate.com/.
- [14] Doménech Massons JM, Granero R. Fundamentos de diseño y estadística. Descripción de datos cuantitativos. 11ª ed. Barcelona: Signo; 2010. ISB N978-84-8049-559-2.
- [15] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
- [16] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12. doi:10.1186/cc2872.
- [17] Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162–70. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- [18] Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700–6.
- [19] Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, Dudzinski DM, Rodriguez-Lopez J, Parry BA, Harshbarger S, Chang Y, Rosenfield K. A multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150(2):384–93. doi:10.1016/j.chest.2016.03.011.
- [20] Klok FA, Van Kralingen KW, Van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;138(6):1432–40. doi:10.1378/chest.09-2482.
- [21] Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):459–68. doi:10.1111/jth.12521.
- [22] Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):68–80. doi:10.1007/s11239-015-1318-z.
- [23] Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, De Marco FJ, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary embolism response to fragmentation,

Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015; 148(3): 667–73. doi:10.1378/chest.15-0119.

- [24] Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ; SEATTLE II Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1382–92. doi:10.1016/j.jcin.2015.04.020.
- [25] De Gregorio MA, Guirola JA, Kuo WT, Serrano C, Urbano J, Figueredo AL, Sierre S, Quezada CA, Barbero E, Jiménez D. Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: prospective outcomes from a PE registry. *Int J Cardiol*. 2019; 15;287:106–110. doi:10.1016/J.IJCARD.2019.02.061.
- [26] Kesselman A, Kuo WT. Catheter-directed therapy for acute submassive pulmonary embolism: summary of current evidence and protocols. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20:193–6. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.009.
- [27] Ozmen C, Deniz A, Akilli RE, Deveci OS, Cagliyan CE, Aktas H, Celik Ai, Akpınar AA, Disel NR, Balli HT, Hanta İ, Demir M, Usal A, Kanadasi M. Ultrasound accelerated thrombolysis may be an effective and safe treatment modality for intermediate risk/submassive pulmonary embolism. *Int Heart J*. 2016;57:91–5. doi:10.1536/ihj.15-271.
- [28] Mostafa A, Briasoulis A, Telila T, Belgrave K, Grines C. Treatment of massive or submassive acute pulmonary embolism with catheter-directed thrombolysis. *Am J Cardiol*. 2016;117(6):1014–20. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.041.
- [29] Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of modern literature. *Clin Appl Thromb*. 2017;23:821–9. doi:10.1177/1076029616661414.
- [30] Bhatt A, Al-Hakim R, Benenati JF. Techniques and devices for catheter-directed therapy in pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20:185–92. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.008.
- [31] Sista AK, Moriarty JM. The future of catheter-directed therapy: data gaps, unmet needs, and future trials. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20:224–6. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.013.
- [32] Fuller TJ, Paprzycki CM, Zubair MH, Hussain LR, Kuhn BA, Recht MH, Muck PE. Initial experiences with endovascular management of submassive pulmonary embolism: is it safe? *Ann Vasc Surg*. 2017;38:158–63. doi:10.1016/j.avsg.2016.09.002.
- [33] Chauhan CA, Scolieri SK, Toma C. Percutaneous pulmonary embolectomy using the FlowTrieve Retrieval/Aspiration System. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28:621–3. doi:10.1016/j.jvir.2016.09.012.
- [34] Zarghouni M, Charles HW, Maldonado TS, Deipolyi AR. Catheter-directed interventions for pulmonary embolism. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6:651–61. doi:10.21037/cdt.2016.11.15.
- [35] Sharifi M. Systemic full dose, half dose, and catheter directed thrombolysis for pulmonary embolism. When to use and how to choose? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(5):31. doi:10.1007/s11936-016-0456-8.
- [36] Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark DT 3rd, Dell'Italia LJ, Leeser MA, Davies JE, McGiffin DC, Ahmed MI. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2016;225:128–39. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.036.
- [37] Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for



patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370 (15):1402–11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.

- [38] Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J.* 2015;46:1701–10. doi:10.1183/13993003.00857-2015.
- [39] Yusuff H, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion.* 2015;30:611–6. doi:10.1177/0267659115583377.
- [40] Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, Trouillet JL, Luyt CE, Leprince P, Chastre J, Combes A, Schmidt M. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2017;21:76. doi:10.1186/s13054-017-1655-8.
- [41] Aizman A, Mercado M, Andresen M. Tromboembolismo pulmonar: Estratificación de riesgo y dilemas terapéuticos. *Rev Med Chil.* 2012;140:1482–9. doi:10.4067/S0034-98872012001100016.

## 6. Material gehigarria

---

### Edukien aurkibidea:

#### A. Aldagai askeak:

- A.1. Epidemiologikoak eta Administratiboak ospitaleratzean
- A.2. Aurrekari Pertsonalak
- A.3. Tratamendu aurreko Kliniko-Analitikoak
- A.4. Tratamendu aurreko Proga Osagarriak
- A.5. Arrisku Eskalak
- A.6. Tratamenduarekin erlazonatuak
- A.7. Tratamendu osteko Kliniko-Analitikoak
- A.8. Ospitaleko Altaren ondorengo Jarraipena

#### B. Menpeko aldagaiak:

- B.1. Ospitalekoak
- B.2. Jarraipena

#### A. ALDAGAI ASKEAK:

##### A.1. Epidemiologikoak eta Administratiboak ospitaleratzean:

Jaiotze-data, Sexua, DonostialdeaESiko Historia Klinikoaren zenbakia, Policlínica Gipuzkoako Historia Klinikoaren zenbakia, ZIUan Ospitaleratzea, Jatorria, Ospitaleratze-data, Ospitaleko Alta-data, ZIUan Ospitaleratze-data, ZIUtiko Alta-data, Aurretiko Ebakuntzaren Data, Ikerketatik Kanporatzea.

##### A.2. Aurrekari Pertsonalak:

Aurretiko sakoneko zain-tronbosia, Aurretiko BTEa, BTEaren Familia Aurrekariak, Sendagaiekin erlazonaturiko aurretiko BTEa, Aurretiko immobilizazioa (aurreko 30 egunetan), Gaixotasun Onkologiko Ezaguna, Aurretiko Ebakuntza (aurreko 30 egunetan), Aurretiko Ebakuntzaren Data, Profilaxia Enoxaparinarekin, Ohiko Antiagregazio Tratamendua.

##### A.3. Tratamendu aurreko Kliniko-Analitikoak:

Disnea, Sinkopea, Bularreko mina, Beheko Gorputz-adarretako zeinuak/sintomak, Sintomen Hasiera, Tratamendu aurreko BBG, Arteria-PresioSistolikoa, Bihotz-maiztasuna, Shock Index, Tratamendu



Karlos Reviejo, Marta Iriarte, Maria Pascal, Grabriel Txoperena, Iñaki Arcega, Felix Zubia F, Txoan Ormazabal, Xoan Sanmartín, Garikoitz Lasa, Mariano Larman, Iñaki Salegi, Iñaki Royo, Alberto Sáenz, J.José Goiti, Iñigo Lozan

aurreko Shock-a, Inotropoak/Basoaktiboak, T-Troponinaulttrasentikorra, Pro-BNP, Arteriako Oxigeno Asetasuna, Oxigeno Ekarpena, Tratamendu aurreko intubazioa.

#### **A.4. Tratamendu aurreko Proga Osagarriak:**

Ekokardiografia transtoraziko (ETT) bidezko Eskuin Bentrakuluaren Disfuntzioa, TAPSEETTan, BAP sistolikoa ospitaleratzean (ETT), Sakoneko Zain-Tronbosia (SZT) (ECODoppler), Sakoneko zain-tronbosia arriskua (ECODoppler), Tomografia konputerizatu (TK) bidezko BTEaren kokapena: Zentrala (bihotz barrukoa, birika-arteriaren enborrekoa, birika-arteria nagusietakoa) eta Periferikoa (lobarra edo segmentarioa), Tronboen Kokapena (TKn).

#### **A.5. Arrisku Eskalak:**

BTEaren Diagnostiko Estratifikatua (ESC 2014 Eredua), PESI Eskala, RIETE Hemorragia Eskala, CRUSADE Hemorragia-Arrisku Eskala, Fibrinolisirako Kontraindikazioak.

#### **A.6. Tratamenduarekin erlazionatuak:**

Egindako Tratamendua (bat ere ez, Antikoagulazio soila, FS, K-TFI, E-GKZ), Fibrinolitikoa, Fibrinolisi-data, Biriketako Enbolektomia Ebakuntza (E-GKZ), E-GKZaren data, Biriketako Arteriografia, Kateter bidez gidatutako birika arteriako terapia farmakoinbasiboa (K-TFI), K-TFI-data, K-TFlaren hasierako eta amaierako APT sistolikoa, K-TFlaren hasierako eta amaierako AP diastolikoa, Birika-enbolektomiaren hasierako eta amaierako AP diastolikoa, K-TFlaren hasierako eta amaierako BAP sistolikoa, K-TFlaren hasierako eta amaierako BAP diastolikoa, K-TFlaren hasierako eta amaierako BM, K-TFlarekin erlazionaturiko konplikazioak, K-TFlrako sarbide baskullarekin erlazionaturiko konplikazioak, Bihotzeko kirurgia mota, Bihotzeko kirurgiaren data.

#### **A.7. Tratamendu osteko Kliniko-Analitikoak:**

Hemorragia-mota (BARCBleedingAcademicResearchConsortiumconsensusdocument), Hemorragia-Arriskua, Beheko kaba zaineko (BKZ) iragazkiaren ezarpena, BKZeko iragazkiaren ezarpenaren data, TAPSE (ETT) ospitaletiko altan, BAP sistolikoa (ETT) ospitaletiko altan, Transfunditutako Hematien Kontzentratua, Aireztapen mekanikoa (AM) (orduak), Trakeotomiaren beharra, AMarekin erlazionatutako pneumonia, Giltzurrun gutxiegitasuna (AKIN), gorputzez kanpoko arazketa teknika (GKAT), Ospitaleko helmuga alta ondoren.

#### **A.8. Ospitaletiko Altaren ondorengo Jarraipena (6 hilabetera arte):**

Jarraipenerako Zerbitzu Medikoa, Jarraipenaren Data, Gradu Funtzionaleko Disnea – NYHA, Eskuineko bihotz gutxiegitasuna, Ezkerreko bentrakuluaren eiekzio-frakzioa (ETT), Eskuin bentrakuluaren disfuntzioa (ETT), BAP sistolikoa jarraipenean (ETT), TAPSE jarraipenean (ETT), Jarraipeneko bularreko angio-TK (hautatutako kasuetan), Tronbofilia-azterketa, Jarraipeneko D dimeroa, Tratamendu antikoagulatzailea (AK), Antikoagulazioarekiko jarrera, Kketatiko altaren data, Azken jarraipenaren data.

### **B. MENPEKO ALDAGAIK:**

#### **B.1. Ospitalekoak:**

Ospitaleko heriotza, Heriotzaren data, Heriotzaren zergatia, Hemorragiagatiko heriotza.

#### **B.2. Jarraipena:**

Heriotza azken jarraipenean, Ospitaleratzetik azken jarraipenerainoko biziraupena, Heriotzaren zergatia, BTEagatiko heriotza.



## Metanol-intoxikazioa: diagnostiko kliniko, analitiko eta tratamendu azkarren beharra

### *Methanol intoxication: the importance of early clinical and analytical diagnosis and treatment*

Beñat de Alba Iriarte<sup>1\*</sup>, Noelia Lopez Barba<sup>1</sup>, Eztitxu Gaztelumendi Eguiguren<sup>2</sup>, Felix Zubia Olascoaga<sup>3</sup>, Maria Asuncion Vives Almandoz<sup>1</sup>, Eva Lorea Gil Rodriguez<sup>1</sup>, Miren Arantza Aguillo Garcia<sup>2</sup>, Jesus Barado Hualde<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Donostia Unibertsitate Ospitaleko Zainketa Intentsiboen Unitatea

benat.dealbairiarte@osakidetza.eus

### Laburpena

Metanol-intoxikazioa morbiditate handia duen egoera da, nahasmendu metaboliko larriak, itsutasuna eta disfunzio neurologiko garrantzitsuak eragin ditzakeena. Hori dela eta, diagnostikoa eta tratamendua garaiz ezarri behar dira. Azkenaldian, metanol-intoxikazio kasuen hazkundera antzeman dugu gure ingurunean (% 50 azken urtean) eta gure ospitalean, gehientsuenetan bezala, ez dago metanola neurtzeko analisi-teknikarik eskuragarri.

Horregatik, artikulua honetan ospitalean berriki izan diren lau kasu kliniko aurkezten ditugu, gaixo hauen maneiuari eta datu kliniko eta analitikoek dagokien informazio garrantzitsuena aztertuz. Gure helburua zera da: batzuetan zehazten zaila den diagnostiko goiztiarra ezartzeko estrategia baliagarria garatzea.

Intoxikazio mota honen hilkortasun-tasa handia izanik eta tratamendua badagoela jakinik, metanol-intoxikazioa berehala identifikatzea garrantzitsua da. Azaldutako kasu klinikoak aztertu ondoren, emaitzek adierazi zuten susmo kliniko handia, azidosi metabolikoa eta *anion gap* eta *osmol gap* altuak diagnostiko goiztiarra egitea ahalbidetzen duten ezaugarriak direla.

Gako-hitzak: metanol, intoxikazio, azidosi metaboliko, anion gap, osmol gap

### Abstract

*Methanol intoxication is an infrequent condition associated with high morbidity that can cause severe metabolic disturbances, blindness, and important neurological dysfunction potentially life threatening. Therefore, early diagnosis and treatment is required to obtain the best possible result for the patient. Recently, an increase in cases of methanol intoxication has been observed in our environment (50% in the last year) and in our hospital, as in most of them, specific analysis techniques for methanol are not available.*

*This is why in this article we present four recent clinical cases that occurred in our hospital: to analyze the most relevant information derived from the management of these patients and their clinical and*

Beñat de Alba I., Noelia Lopez B., Eztitxu Gaztelumendi E., Felix Zubia O., M<sup>a</sup> Asuncion Vives A., Eva Lorea Gil R., Miren Arantza Aguillo G., Jesus Barado H.

*laboratory data. Our objective is to develop a valid strategy in order to facilitate obtaining an early diagnosis sometimes difficult to achieve.*

*Due to the potential mortality of this poisoning and the existence of treatment, it is important to recognize methanol intoxication immediately. After analyzing the exposed clinical cases, the results indicated that a high index of suspicion and the presence of metabolic acidosis associated with an elevated anion gap and osmol gap and are characteristic findings that allow an early diagnosis.*

*Keywords: methanol, intoxication, metabolic acidosis, anion gap, osmol gap*

Bidalia: 20.12.11

Onartua: 2021.01.13

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.346>

## 1. Sarrera

---

Metanola (CH<sub>3</sub>OH), alkohol metiliko, egur-alkohol edo erretzeko alkohol moduan ere ezaguna, likido kolore eta lurrunkorra da giro-temperaturan. Haren erabilera ohikoa da industriako, laborategiko eta etxeko produktuetan, hainbat substantziaren osagai gisa (izotz-aurkakoak, disolbatzaileak eta erregaiak). Berez ez du arriskurik sortzen, baina haren metabolitoak oso toxikoak dira (1). Metanolaren ingestioak, arnasteak edo larruazaleko kontaktuak pozoitzeak eragin ditzake. Metanol-intoxikazio kasuak bakanak diren arren, hilkortasuna altua izan ohi da. Kasu arin gehienak metanola arnastearen ondorioz gertatzen dira, baina oharkabean igarotzen dira. Alkoholdun edari adulteratuen ekoizpenean metanolak duen erabilera klandestinoak, ordea, pozoitze-kasu oso larriak eragiten ditu normalean, eta horrelakoak dira ospitaleetan eta osasun-zentroetan gehien nabarmentzen direnak. Metanolaren eragin toxikoen aurrean sentikortasuna aldakorra da, intoxikazio larria eragiteko metanola kopuru txikian hartzea nahikoa den arren. Tokikotzat eta hilgarritzat hartzen den dosian aldakortasun handia dago, nahiz eta aditu gehienek dosi hilgarritzat 30 mL metanol puru jotzen duten (1, 2).

Intoxikazioak, ustekabekoa zein suizida izan, morbiditate- eta hilkortasun-tasa (% 25-50) oso handia du, kasu gehienetan, diagnostikoa zehazteko zailtasunak direla eta, tratamenduaren hasiera atzeratzen baita. Sintomen hasiera aldakorra izaten da eta normalean lehenengo 12-24 orduetan hasten dira agertzen. Kasu arinak etanol-intoxikazioaren antzekoak dira, baina metanol-pozoitze kasu larriagoek ondorio gastrointestinal, bisual eta neurologiko kaltegarriak eragiten dituzte, baita heriotza ere, tratamendua azkar ezartzen ez bada. Diagnostikoa zehazteko pazientearen aurrekariak, egoera klinikoa eta laborategiko analisien emaitzak hartu behar dira kontuan. Metanol-mailaren odoleko neurketa egitea da diagnostikoa konfirmatzeko era, baina gure ospitalean, gehientsuenetan bezala, ez dago metanola neurtzeko analisi-teknikarik eskuragarri. Horregatik, beste baliabide analitiko eraginkor batzuk erabiltzen ditugu metanol-intoxikazioaren diagnostikoa zehazteko: *anion gap* eta *osmol gap* kalkuluak.

Susmo kliniko eta analitikoan soilik oinarrituta jar daiteke presazko tratamendua, *anion gap* eta *osmol gap* emaitzak jakinda, metanol-balioaren baieztapenaren zain egon gabe. Neurri terapeutikoak lehenbailehen ezartzea funtsezkoa da kalteak mugatzeko eta gaixoaren balizko susperraldia ahalbidetzeko. Tratamenduaren oinarria hauxe da: azidosia zuzentzea, konplikazioen terapia sintomatikoa, metanola metabolito toxikoetan eraldatzea oztopatzeko antidotoa ematea, eta metanola eta metabolitoak iraitzea. Horretarako, neurri terapeutiko orokorrez gain, etanola edo fomepizola antidoto gisa, bikarbonatoa, azido folikoa eta hemodialisia erabiltzen dira (1, 2, 3, 4).

Azkenaldian, metanol-intoxikazio kasuak areagotu egin dira gure ingurunean. Gure ospitalean, esaterako, bikoiztu egin dira metanol bidezko nahitako pozoitze-kasuak duela bost urtetik hona. Urtean kasu bakarra edo bi egotetik, hiruzpalau metanol-intoxikazio kasu artatzera igaro gara. Intzidentziaren igoera horretan biztanleriaren arazo ekonomiko eta psikologikoen eragin

nabarmena izan dute, hainbatek ohiko edari alkoholdunak kontsumitu beharrean produktu merkeagoak hartzeko joera izan baitute, metanoldun edari adulteratuak adibidez. Ospitalean ikusitako kasuen maneian antzemandako zailtasunak direla eta, ebaluazio diagnostikoa behar bezala eta ahalik eta azkarren egitearen garrantzia azpimarratu nahi dugu.

Lan honetan gure ospitalean azken bi urteetan diagnostikatutako lau kasu arras ezberdin bildu ditugu, bakoitzaren berezitasunak nabarmentzeko asmoz eta etorkizunean egon litezkeen metanol-intoxikazio kasuen maneiuaren lagungarri gisa.

## 2. Kasuen aurkezpena

### Lehen kasua

Alkoholismo konpulsiboaren aurrekariak zituen 48 urteko emakumea bere osasun-zentrotik Larrialdi Zerbitzura bideratu zuten metanol-intoxikazioaren susmopean. Haren bikotekideak jakinarazi zuen bezperan alkohol-intoxikazioarekin bateragarriak ziren zantzuak zituela eta egunsentian, 12 orduren ostean, ataxiko, hizkera desegokia erabiliz eta ikusmen lausotua izanik esnatu zela. Etxean ez zuen alkoholdun edaririk aurkitu, alkohol metiliko botila huts bat besterik ez.

Hasierako azterketan, kontzientzia-mailaren jaitsiera, Kussmaul arnasketa, larruazal hotza eta zianosia nabarmendu ziren (tentsio arteriala 150/100 mmHg, tenperatura 31,5 °C, takipnea eta O<sub>2</sub> saturazioa % 97). Elektrokardiograma eta toraxeko erradiografia normalak izan ziren. Ez zuen begirik irekitzen, ez hitzez erantzuten, ezta mugimendu-erantzunik ere. Midriasi arreaktibo bilaterala aurkitu genion.

Odol-analisia egin zitzaion. Gasometrian azidosi metaboliko larria aurkitu zen: pH <6,8; bikarbonato kalkulazina; laktatoa 7,1 mmol/L; sodioa 147 mmol/L; kloroa 105 mmol/L; potasioa 4,21 mmol/L. Biokimikan eta hemograman emaitza hauek nabarmendu ziren: glukosa 158 mg/dL; urea 20 mg/dL; laktato deshidrogenasa 1.043 U/L; alanina aminotransferasa (ALT) 668 U/L; etanola <0,1 g/L; leukozitosia 11,03\*10<sup>3</sup>/μL. *Anion gap* (46 mmol/L) eta *osmol gap* (90 mOsm/kg) emaitza altuak izan zituen [Erreferentzia-balioak 1. taulan daude]. Laborategiko gainerako parametroak normalak ziren. Emaitza horiek ikusita, metanol-intoxikazioaren susmoa sendotu zen eta pazientea Zainketa Intentsiboko Unitatera (ZIU) lekualdatu genuen tratamendua jaso zezan: aireztapen mekanikoa, serum fisiologikoa, zainbarneko etanola antidoto gisa, bikarbonatoa, azido folikoa eta metanol molekular garbitzeko hemodialisia. Sei orduz hemodialisia hartu eta gero, azidosi metabolikoa zuzendu zen eta etanol bidezko tratamendua kentzea erabaki genuen.

Behin betiko diagnostikoa gas-kromatografia bidez metanolaren plasma-maila neurtuta konfirmatu zen: 3,062 g/L metanol (erreferentzia-balioa: maila toxikoa >0,2 g/L). Harrigarria izan zen, hartutako metanol kantitatea handia izan arren, emakumea suspertu egin zen. Lau orduz hemodialisia egin ostean ateratako bigarren odol-lagin baten analisiaren emaitza 0,324 g/L metanol izan zen. Zenbait orduz metabolizatzen egon ostean eta 4 orduko tratamendua hartu eta gero, metanola ia ez zen antzeman ere egin emakumearen odolean. Datu horiek metanol-intoxikazioaren ezaugarri analitikoak hobeto ulertzen lagundu ziguten, haren detekzio azkarrari garrantzia emanez.

### Bigarren kasua

64 urteko gizona, ohiko edalea, oso larri ospitaleratu zuten, goizaldeko ordu txikietan. Familiaren arabera, 3 egun zeramatzan alkohola edaten. Kontzientzia-mailaren okertzea, gorakoak eta logalea izan zituen.

Larrialdi Zerbitzuan egindako azterketan, kontzientzia-mailaren jaitsiera, agonia-korrokak, larruazal hotza eta deshidratazioa nabarmendu ziren (tentsio arteriala 100/80 mm Hg, tenperatura 33,8 °C eta O<sub>2</sub> saturazioa % 97). Bere egoera oso larria zen, Glasgow eskala 3/15

Beñat de Alba I., Noelia Lopez B., Eztitxu Gaztelumendi E., Felix Zubia O., M<sup>a</sup> Asuncion Vives A., Eva Lorea Gil R., Miren Arantza Aguillo G., Jesus Barado H.

izanik, eta midriasi arreaktibo bilateral aurkitu genion. Bat-batean, bihotz-biriketako gelditzea izan zuen eta bizkortzeak 20 minutu iraun zuen pultsua berreskuratu zuen arte. Garuneko eta toraxeko tomografia konputarizatuak normalak izan ziren.

Odol-analisan, alde batetik, azidosi metaboliko larria aurkitu zen gasometrian: pH 6,86; bikarbonatoa 7 mmol/L; laktatoa >20 mmol/L; sodioa 146 mmol/L; kloroa 80 mmol/L; potasioa 5,01 mmol/L. Biokimikan eta hemograman, bestalde, honako emaitzak nabarmendu ziren: glukosa 255 mg/dL; urea 93 mg/dL; NT-proBNP 1.779 pg/mL; alanina aminotransferasa (ALT) 74 U/L; kreatina kinasa (CK) 1.191 U/L; etanola <0,1 g/L; leukozitosia  $18,57 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ . *Anion gap* (64 mmol/L) altua neurtu zen, baina ezin izan genuen *osmol gap* balioa zehaztu, osmometro bidez kalkulatu den osmolalitate neurtuaren datuak falta zirelako [Erreferentzia-balioak 1. taulan daude].

Gizonaren osasun-bilakaera latza izan zen. Botika basoaktiboak eta arnas euskarria jarri genizkion, baina tratamendu osteko erantzuna eskasa izan zen: odol-analisko emaitzetan koagulopatia eta giltzurruneko gutxiegitasun akutua antzeman ziren. Serum-terapia, bikarbonatoa eta medikamentu baso-uzkurtzaileak emanez saiatu ginen, baina shocka eta azidosi metabolikoa ez ziren oneratu. Haren aurrekariak, ezaugarri klinikoak, azidosi metabolikoa eta *anion gap* altu iraunkorra kontuan hartuta, metanol-intoxikazioa izan zitekeela susmatu genuen. Hortaz, zainbarneko etanol-tratamendua, bikarbonatoa, azido folikoa eta hemodialisia jartzea erabaki genuen. Terapia gorabehera, bilakaera txarra izan zuen, arnas gutxiegitasun akutua eta shock iraunkor itzulezina areagotuz. Ordu gutxira hil egin zen.

Autopsia-txostenak odolean 0,006 g/L metanol maila zehaztu zuen. Emaitza oso baxua izanik, diagnostikoa ezin izan zen baieztatu, baina metanol-intoxikazioaren susmoak oso handia izaten segitzen du: Metanol-ingestioa gertatu zenetik, organismoak hiru egun eraman zitzakeen metanola metabolizatzen. Gainera, aztertutako odol-lagina gizona ospitaleratu eta lau ordu beranduago atera zenez, tratamenduak horrezkero bere lana eginga izan zezakeen metanola gorputzetik ezabatuta.

#### Hirugarren kasua

Egoera orokor eskasa zuen 57 urteko gizona Larrialdi Zerbitzuan artatu genuen. Bi egun lehenago, sukarra eta faringitis akutua zela eta, azitromizina hartu zuen, baina ez zuen hobekuntzarik nabaritu.

Hasierako azterketan, larruazal hotza eta perfusio eskasa antzeman genizkion. Haren egoera kaskarra zen, Glasgow eskala 8/15 izanik, eta midriasi arreaktibo bilateral zuen. Hiru bihotz-biriketako gelditze izan zituen, horietatik erreperatu zen eta ZIUra bideratu genuen shock septikoa susmatuz. Sabel biguna zuen, peritoneo-narritaduraren zantzurik gabekoa, eta ez zuen infekzio-fokurik edo bestelakorik iradokitzen zuen beste zantzurik.

Odol-analisko gasometriaren emaitzek azidosi metaboliko larria adierazi zuten: pH <6,8; bikarbonato kalkulazina; laktatoa 12,6 mmol/L; sodioa 142 mmol/L; kloroa 98 mmol/L; potasioa 5,3 mmol/L. *Anion gap* (44 mmol/L) altua zen. Biokimikaren, hemogramaren eta koagulazioaren emaitzak, ordea, normalak izan ziren. Hainbat orduren ondoren tratamenduak azidosi metabolikoa irauli ez zuela ikusita, eta pH baxua eta *anion gap* altua mantentzen zirela eta, metanol-intoxikazioa susmatu genuen. Antidoto gisa zainbarneko etanola ezarri genuen eta *osmol gap* kalkulatu genuen (126 mOsm/kg), emaitza oso altua adierazten zuena [Erreferentzia-balioak 1. taulan daude].

Datu bila, familiarekin hitz egin genuen gaixoaren egoera larriaren berri emateko. Jakinarazi ziguten aldizka alkohola hartzen zuela eta etxean alkohol metiliko botila bat erdi hutsik aurkitu zutela. Hala eta guztiz ere, intoxikazioaren tratamendu espezifikoan ahalegin handia egin arren, gizonaren osasun-bilakaera oso txarra izan zen eta bi egun beranduago hil zen.

Metanol-intoxikazioaren susmoa gas-kromatografia bidez metanolaren plasma-maila neurtuta konfirmatu zen: 5,029 g/L metanol. Emaitza hori oso altua da eta horrek pazienteak metanol kantitate handia hartu zuela adierazten du. Behin betiko diagnostikoa metanol-intoxikazioaren ondoriozko garun-heriotza izan zen.

**1. taula.** Lau kasuen lehenbiziko odol-analisien emaitzak

Parametroak (Unitateak)	Emaitzak				Erreferentzia-balioak
	1. kasua	2. kasua	3. kasua	4. kasua	
<b>pH</b>	<6,8	6,86	<6,8	<6,8	[7,35 - 7,45]
<b>Bikarbonatoa</b> (mmol/L)	kalkulaezina	7	kalkulaezina	5	[21 - 28]
<b>Laktatoa</b> (mmol/L)	7,1	>20	12,6	>20	[0,30 - 2,00]
<b>Sodioa</b> (mmol/L)	147	146	142	143	[135 - 145]
<b>Kloroa</b> (mmol/L)	105	80	98	89	[93 - 110]
<b>Potasioa</b> (mmol/L)	4,21	5,01	5,3	5,8	[3,3 - 5,1]
<b>Glukosa</b> (mg/dL)	158	255	256	292	[70 - 110]
<b>Urea</b> (mg/dL)	20	93	54	11	[10 - 65]
<b>Laktato deshidrogenasa</b> (U/L)	1.043	-	-	-	[135 - 250]
<b>Alanina aminotransferasa</b> (U/L)	668	74	-	205	[0 - 33]
<b>T troponina</b> (ng/L)	-	-	-	111	[0 - 14]
<b>NT-proBNP</b> (pg/mL)	-	1.779	-	2.481	[0 - 300]
<b>Kreatina kinasa</b> (U/L)	-	1.191	-	-	[0 - 189]
<b>Leukozitoak</b> (*10 <sup>3</sup> /μL)	11,03	18,57	21,64	10,80	[3,8 - 10]
<b>Anion gap</b> (mmol/L)	46	64	44	49	[8 - 16]
<b>Osmolalitate neurtua</b> (mOsm/kg)	384	-	444	336	[282 - 300]
<b>Osmolalitate kalkulatu</b> (mOsm/kg)	294	310	318	316	[275 - 301]
<b>Osmol gap</b> (mOsm/kg)	90	-	126	20	[<10]
<b>Etanola</b> (g/L)	<0,1	<0,1	-	0,33	-
<b>Metanola</b> (g/L)	3,062	0,006	5,029	0,021	[0 - 0,005]

Beñat de Alba I., Noelia Lopez B., Eztitxu Gaztelumendi E., Felix Zubia O., M<sup>a</sup> Asuncion Vives A., Eva Lorea Gil R., Miren Arantza Aguillo G., Jesus Barado H.

### Laugarren kasua

46 urteko gizonezkoa desorientatuta eta mugimendu tonikoak eginez aurkitu zuten edari alkoholdunak saltzen diren saltoki batzuen inguruan eta berehala Larrialdi Zerbitzuei hots egin ziguten.

Ospitalean egin genion lehen azterketan ingurutiko deskonexioa, larruazal hotza, hepatomegalia, esplenomegalia, gorputzaren tonuaren galera, gorputz-adarren mugimendu tonikoak eta midriasia aurkitu ziren (odol-presioa 80/50 mm Hg eta O<sub>2</sub> saturazioa % 93). Bihotz-biriketako gelditzea izan zuen eta, suspertze-maniobrak eginez eta adrenalina eta midazolam jarri ostean, pultsua berreskuratu zuen.

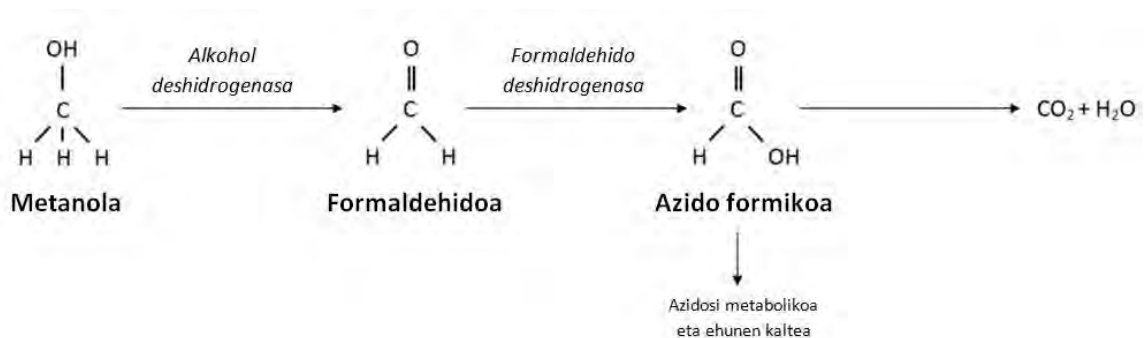
Odol-analisia egin zitzaion. Gasometriari azidosi metaboliko larria aurkitu zen: pH <6,8; bikarbonatoa 5 mmol/L; laktatoa >20 mmol/L; sodioa 143 mmol/L; kloroa 89 mmol/L; potasioa 5,8 mmol/L. Biokimikan eta hemograman emaitza hauek nabarmendu ziren: glukosa 292 mg/dL; urea 11 mg/dL; NT-proBNP 2.481 pg/mL; T troponina 111 ng/L; alanina aminotransferasa (ALT) 205 U/L; etanola 0,33 g/L; leukozitosia 10,80\*10<sup>3</sup>/μL. *Anion gap* (49 mmol/L) eta *osmol gap* (20 mOsm/kg) emaitza altuak izan zituen [Erreferentzia-balioak 1. taulan daude]. Emaitza horiek eskutan, metanol-intoxikazioa susmatu genuen eta ZIUan tratamendua jarri genion: zainbarneko etanola, bikarbonatoa, azido folikoa eta hemodialisia. Hala ere, gaixoa ordu gutxiren buruan hil zen.

Metanol emaitza 0,021 g/L izan zen, diagnostikoa konfirmatuz.

### 3. Eztabaida

Metanola azkar xurgatzen da organismoan eta erraz zeharkatzen du barrera hematoentzefalikoak. Kontzentrazio plasmatico maximoa 30-60 minututan lortzen da eta erdibizitza 12 eta 24 ordu bitartekoa da. Metabolismo endogenoaren ondorioz, arnasketaren bidez jariatzen da metanolaren ehuneko txiki bat. Tratamendua hartu gabeko intoxikatuetan % 5 baino gutxiago giltzurrun bidez iraitzen da eta gainerakoa gibelean metabolizatzen da: metanola alkohol deshidrogenasaren bidez oxidatzen da formaldehidoa sortuz; formaldehidoa, formaldehido deshidrogenasaren bidez, azido formiko bihurtzen da; eta azido formikoa, folatoaren menpeko oxidazioaren bidez, karbono dioxido eta ur bilakatzen da azkenik (1. irudia). Metanola berez ez da toxikoa; eragin toxikoa sortutako metabolito kantitatearen araberakoa da (5). Bi metabolito horiek, formaldehidoa eta azido formikoa, dira metanolaren eragin toxikoaren erantzuleak, azido formikoa izanik begi-toxikotasunaren, azidosi metabolikoaren eta *anion gap* altuaren kausa nagusia. Orduak igaro ahala, laktatoa sor daiteke azidosi metabolikoa areagotuz.

1. irudia. Metanolaren metabolizazio-prozesua.





Sintomen hasiera oso aldakorra da eta intoxikatzeko moduaren, metanol-kontzentrazioaren eta esposizio-denboraren arabera. Intoxikazioaren ondoriozko sintomak 30 minutu eta 72 ordu bitartean has daitezke, nahiz eta kasu gehienetan lehenengo 12-24 orduetan nabaritzen diren, hori baita metanola bere metabolitoetan biotransformatzeko beharrezkoa den denbora. Metanola etanolarekin batera irensten bada, sintomak beranduago hasiko dira. Hilkortasun-tasa % 25-50 bitartekoa da eta heriotza saihestea lortzen den kasuetan ondorio neurologiko eta bisual garrantzitsuak sor daitezke, itsutasuna barne (6, 7).

Metanol-intoxikazioaren zeiniek eta sintomek eragin desberdinak izan ditzakete eta honela multzoka daitezke:

- Ondorio neurologikoak: Intoxikazio-kasu arinetan, buruko mina, zorabioa, letargia, ataxia edo etanol-intoxikazioaren antzeko egoera; kasu larrietan, konbultsioa, koma eta garuneko edema. Neurotoxikotasuna azido formikoak zitokromo oxidasa inhibitu ostean eragiten duen hipoxiaren emaitza da.
- Ondorio bisualak: Ikusmen-zorroztasunaren bat-bateko galera, nistagmoa, begi-ninien erreflexu-aldaketak, midriasia, papiledema eta behin betiko itsutasuna ikusmen-nerbioaren atrofiaren eraginez.
- Ondorio gastrointestinalak: Metanola apur bat narritagarria da eta goragalea, oka eta sabeleko mina eragiten ditu; intoxikazioak luze irauten badu, pankreatitis akutuaren datu kliniko eta entzimatiakoak antzeman daitezke.

Metanolak ez du biriketako toxikotasunik eragiten, arnasten denean izan ezik.

Metanol-intoxikazioa susmatzeko pazientearen aurrekariak, egoera kliniko eta laborategiko analisien emaitzak hartu behar dira kontuan. Datu bereizgarriena *anion gap* altua ( $>16$  mmol/L) duen azidosi metabolikoa da; beraz, emaitza analitiko hori ageri den egoera guztietan susmatu beharko litzateke (8, 9).

Diagnostikoa odol-lagin batean metanol-maila neurtuz konfirmatzen da, baina ospitale gehientsuenetan ez dago metanola neurtzeko analisi-teknikarik eskuragarri. Hala ere, sintoma bateragarriak, azidosi metabolikoa eta *anion gap* emaitza altua duten ustezko metanol-intoxikazio kasuetan, beste datu analitiko baten neurketa erabil daiteke diagnostikoa lehenbailehen baieztatzeko: *osmol gap* (2. irudia). *Osmol gap* emaitza altua izateak odolean substantzia osmotikoki aktiboak daudela adierazten du, hala nola alkoholak (metanol, etilenglikol), azukreak (manitol, sorbitol), lipidoak (hipertriglizeridemia) edo proteinak (hipergammaglobulinemia). Hori dela eta, *osmol gap* balioa toxikoak identifikatzeko azterketa-tresna gisa erabiltzen da eta, aurretik aipatutako datu kliniko eta analitikoekin batera, neurri erabakigarria da metanol-intoxikazioaren diagnostikoa orientatzen eta tratamendua azkar ezartzen laguntzeko. Gainera, haren kalkuluak metanolaren gutxi gorabeherako odol-kontzentrazioa kalkulatzeko ere balio dezake (*osmol gap* x 0,032, g/L-tan).

Hala eta guztiz ere, *osmol gap* balioa aldatu egiten da orduak aurrera egin ahala metanol-intoxikazio kasuetan: lehen orduetan, metanolarekiko esposizioa izan eta gutxira, *osmol gap* emaitza altua da; baina hurrengo orduetan, metanola azido formikoan metabolizatzen denez, *osmol gap* emaitza normalizatu egiten da. *Anion gap* balioarekin alderantziz gertatzen da: denbora igaro ahala *anion gap* balioa handitzen da, *osmol gap* balioa txikitzen den bitartean (3. irudia). Horregatik, metanolarekiko esposizioa gertatu eta ordu batzuetara, *osmol gap* balioa normalizatuta ager daiteke eta haren neurketak emaitza negatibo faltsua eta, ondorioz, diagnostikoan akatsa ekar dezake. *Osmol gap* eta *anion gap* balioak aldatzeko igarotzen den denbora aldakorra izaten da. Faktore hauen menpe dago batez ere: hartutako metanol kantitatea, metanola hartu denetik igaro den denbora-tartea, gorputzean izaten duen metabolizazio-prozesuaren abiadura eta tratamendua ezartzen den unea. Eskuarki 12-24 ordu bitartean igaro daitezke *osmol gap* emaitza normaldu arte, baina hartutako metanol kantitatea

Beñat de Alba I., Noelia Lopez B., Eztitxu Gaztelumendi E., Felix Zubia O., M<sup>a</sup> Asuncion Vives A., Eva Lorea Gil R., Miren Arantza Aguillo G., Jesus Barado H.

handia bada eta tratamendua berandu hasi bada adibidez, ordu gehiago beharko dira *osmol gap* balioa normalizatzeko, 24 ordutik gora. Azkarrago normalizatzen da *osmol gap* balioa metanol kantitate txikien ondoriozko pozoitzeetan eta tratamendua bizkor ezarri bada, 12 ordu baino lehen. Ustezko metanol-intoxikazio kasu guztietan metanola odolean neurtuz konfirmatu behar da diagnostikoa. Emaitza positiboa izan ohi da esposizioaren ondorengo 24 orduetan jasotako odol-laginen analisisan, baina negatiboa izan daiteke beranduago eskuratutako laginetan, metanolaren degradazioaren ondorioz (10, 11).

**Anion gap (mmol/L) =  $[Na^+] - [Cl^-] + [HCO_3^-]$**   
 [erreferentzia-balioa: 8-16 mmol/L]

---

**Osmol gap (mOsm/kg) : Odoleko neurtu gabeko solutu ezezagunak**

$$Osmol\ gap = \left[ \begin{matrix} Osmolalitate \\ neurtua \end{matrix} \right] - \left[ \begin{matrix} Osmolalitate \\ kalkulatu \end{matrix} \right]$$

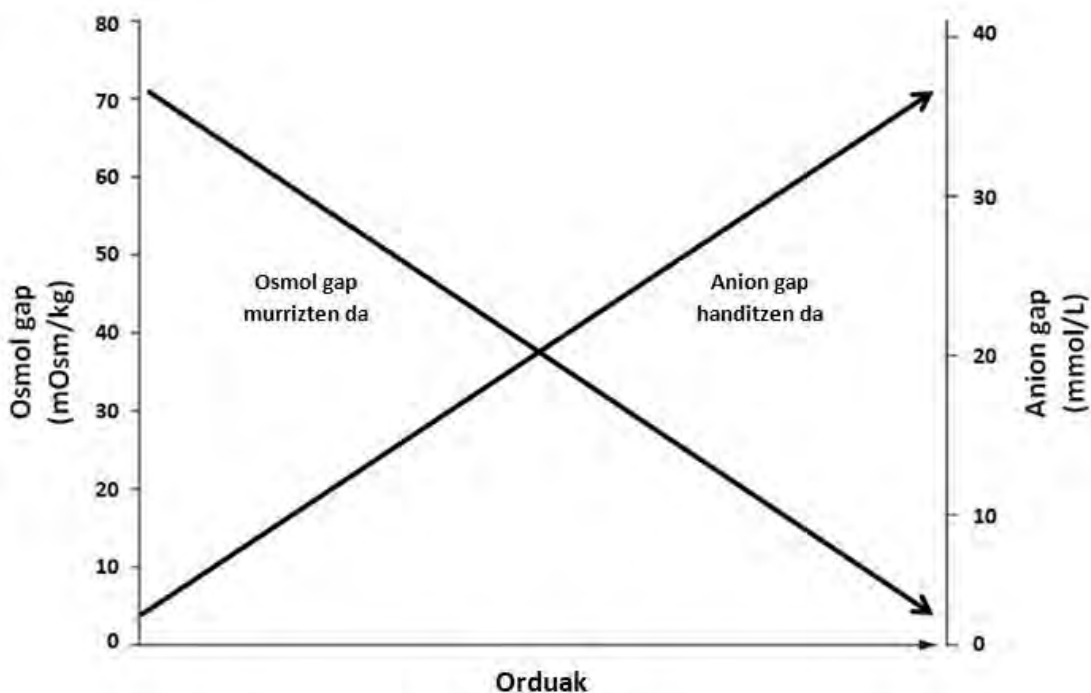
[erreferentzia-balioa : <10 mOsm/Kg; balio kritikoa: >15 mOsm/kg]

**Osmolalitate neurtua:** Odoleko osmotikoki aktiboak diren solutu guztiak  
**Osmolalitate kalkulatu:** Odoleko osmotikoki aktiboak diren esperotako solutuak

$$Osmolalitate\ kalkulatu = 2 \times [Na^+] + 2 \times [K^+] + \frac{[Urea]}{6} + \frac{[Glukosa]}{18}$$

[Na<sup>+</sup> mmol/L-tan; K<sup>+</sup> mmol/L-tan; Urea mg/dL-tan; Glukosa mg/dL-tan]

2. irudia. Anion gap eta osmol gap kalkulak.



3. irudia. Osmol gap eta anion gap balioen aldaketa denboran zehar.

Intoxikazioaren larritasuna odoleko metanol-mailaren arabera sailkatzen da eta honela erlazionatzen da ezaugarri klinikoekin (12):

- Intoxikazio arina: 0,2 g/L-tik beherako metanolemia. Nekea, goragalea, epigastralgia, buruko mina eta ikusmen-pertzepzioaren asaldurak.
- Intoxikazio moderatua: 0,2-0,5 g/L arteko metanolemia. Oka, mozkorraldiaren zantzuak, batez ere metanola etanolarekin nahastuta hartu bada, larruzal zurbil, hotz eta izerditsua, ikusmen lausoa eta takipnea, azidosi metabolikoa arnasketa bidez konpentsatzen saiatzeagatik.
- Intoxikazio larria: 0,5 g/L-tik gorako metanolemia. Arnasketa azkar eta sakonekoa, konbultsioak, zianosia, hipotentsioa, papiledema, midriasia eta koma.

1 g/L-tik gorako metanolemia balio hilgarritzat hartzen da.

Diagnostiko diferentziala egiteko azidosi metabolikoa eta *anion gap* balio altua duten egoera guztiak hartu behar dira kontuan (etilenglikol-intoxikazioa, salizitato-intoxikazioa, zetoazidosi alkoholikoa, etab.) (13, 14).

Pazientearen bilakaera gehiago erlazionatzen da azidosiaren larritasunarekin metanolaren odoleko kontzentrazioarekin baino, horregatik azidosi metabolikoa hurbiletik zaindu behar da. Pronostikoa hobea da hartutako metanol-dosia denboran zehar banatua izan bada, etanolarekin nahastuta hartu bada edo tratamendu egokia garaiz ezarri bada (15).

Intoxikazio mota honen hilkortasun-tasa handia dela eta, diagnostikoa garaiz zehazteaz gain tratamendua ahalik eta azkarren ezartzea gomendatzen da. Arretak berehalakoa izan behar du. Neurri terapeutikoen artean daude azidosia zuzentzea, konplikazioen tratamendu sintomatikoa, etanola ematea antidoto gisa metanola metabolito toxikoetan eraldatzea oztopatzeko eta hemodialisi bidez metanola eta metabolitoak iraitzea. Arnasketa bermatzeko euste-neurriak erabil daitezke, aireztapen mekanikoa adibidez, eta oreka hidroeletrolitikoa eta gerneru-iraitzeta egokiak mantentzeko zainbarneko medikamentuak, behar izanez gero. Urdailgarbiketa ingestio osteko lehen bi orduetan baino ez da eraginkorra. Ikatz aktibatua, laxanteak edo katartikoak ez dira eraginkorrak metanol-intoxikazioan (16, 17, 18).

Hasieran antidotoa (etanola) ematen hastea komeni da metanol-intoxikazio nabarmena (>30 mL helduetan eta >0,4 mL/kgaurretan) susmatzen bada edota azidosi metabolikoa zein ezaugarri klinikoak antzematen badira, nahiz eta hartutako metanol-dosia edo odoleko metanol-maila ez jakin. Etanola aukerako tratamendutzat hartzen da. Ahotik zein zainbarnetik (bide zentraletik, osmolaritate handia duelako) eman daiteke. Alkohol deshrogenasak metabolizatzen du eta entzima horrekiko 10 bider afinitate handiagoa du etanolak, metanolak baino, horrela inhibizio lehiakorra sortzen da bi alkohol horien artean toxikotasunaren erantzuleak diren metanolaren bi metabolitoen (formaldehidoa eta azido formikoa) eraketa blokeatuz. Tratamendu honek etanol plasmakoaren balioak monitorizatzea eskatzen du. Eragin terapeutikoa lortzeko etanolaren plasma-maila 1-1,5 mg/mL-tan mantendu behar da.

Gaur egun, beste antidoto bat dago eskuragarri: fomepizola (4-metilpirazola). Alkohol deshrogenasa entzimarekiko afinitatea metanolarena baino 80.000 aldiz handiagoa da eta etanolarena baino 8.000 aldiz handiagoa. Ez du efektu hepatotoxikorik sortzen eta etanolarekiko abantaila batzuk ditu: maneiatzeko erraza da, ahotik zein zainbarnetik eman daiteke, ez du sedazioa handitzen, hipogluzemia eragiteko arrisku txikiagoa du eta gehiegizko likidoekin eta hemodinamikoki ezegonkorak diren intoxikatuetan arazo gutxiago sortzen ditu. Fomepizolaren eragozpen nagusia kostu ekonomiko handia da (19-24). Hori dela eta, osasun-zentro gehienetan oraindik ezin izan da erabiltzen hasi.

Tratamendurako bikarbonatoa erabiltzeak azidosi metabolikoa hobetzeaz gain, azido formikoa sortzea eragozten du. Odolean haren maila 18 mEq/L baino txikiagoa denean hasi behar da

Beñat de Alba I., Noelia Lopez B., Eztitxu Gaztelumendi E., Felix Zubia O., M<sup>a</sup> Asuncion Vives A., Eva Lorea Gil R., Miren Arantza Aguillo G., Jesus Barado H.

terapia. Batzuetan, beharrezkoa den bikarbonato kantitatea handia da (500-1.000 mEq/egun), pazienteek nahiko maiz 7tik beherako pHa baitute eta egoera horretan ez baitzaio bikarbonato-tratamenduari egoki erantzuten. Azido foliko gehigarria ere beharrezkoa da, azido formikoa H<sub>2</sub>O eta CO<sub>2</sub> bihurtzeko kofaktorea baita, eta, horrela, begi-toxikotasunaren ondoriozko kalteen larritasuna murrizten delako. Azido folikoa metanola irentsi eta 10 ordura arteko tartean ematen bada, eraginkorra dela frogatu da. Metanola erazteko neurrien artean hemodialisia da erabilgarriena, metanola eta haren metabolito toxikoak odoletik garbitzen baititu (25).

Gure ospitalean artatutako kasu ezberdinen maneian antzemandako zailtasunak direla eta, ebaluazio diagnostikoa behar bezala eta ahalik eta azkarren egiteko helburua jarri genuen. Azterketa-lan honetan ospitalean azken bi urteetan diagnostikatutako lau kasu bildu eta landu ditugu, elkarren artean zeharo ezberdinak. Antzekotasunak eta kasu bakoitzaren berezitasunak nabarmentzen ahalegindu gara, etorkizunean egon litezkeen metanol-intoxikazio kasuen manei-estrategia bateratzeko eta errazteko. Gaixo horien susmo diagnostikoari, datu kliniko eta analitikoari eta tratamenduari dagokien informazio garrantzitsuena aztertu dugu eta batzuetan zehazten zaila den diagnostiko goiztiarra ezartzeko estrategia baliagarria garatzeko beharra ikusi dugu, diagnostiko zuzen eta azkarrik ezean, tratamenduak ez baitu arrakastarik.

Lehen kasuak ohiko metanol-intoxikazioaren ezaugarriak zeuzkan: susmo diagnostikoa argia zen alkoholismo-aurrekariak, pozoitzearen zeinu eta sintoma ohikoenak eta diagnostikoa zehazteko beharrezko laborategiko emaitzak zituelako. *Anion gap* eta *osmol gap* emaitza altuak izan zituen gainera. Kasu horretan egoki eta azkar bideratu genuen diagnostiko kliniko eta analitikoa. Hori dela eta, tratamendua bizkor hasteko aukera izan zen. Metanol kantitate handia hartu zuen pazienteak, baina garaiz artatu zenez suspertzea lortu genuen. Tratamendua hartu osteko bigarren odol-lagin bat aztertzeko aukera egon zen eta metanola ia ez zen antzeman ere egin emakumearen odolean. Horrela ondorioztatu genuen diagnostiko kliniko eta analitikoa azkarrak izan behar direla intoxikazio-kasuak oharkabean pasa ez daitezen.

Ospitalera iritsi orduko ateratako lehen odol-laginak funtsezkoak dira odolean dagoen toxikotasuna eta metanol-kontzentrazioa neurtzeko. Aurrerago edo tratamendua hasi ostean ateratako laginek diagnostikoa zaildu besterik ez dute egiten. Susmo kliniko izatea nahikoa da metanol-intoxikazioari dagozkion odol-analisiak eskatzeko: gasometria eta oinarritzko biokimika bereziki, baita osmolalitate neurtua ere *osmol gap* balioa kuantifikatzeko. Lan honetan adierazi bezala, metanol-mailaren odoleko neurketa egitea da diagnostikoa konfirmatzeko era, baina gure ospitalean, gehientsuenetan bezala, ez dago metanola neurtzeko gas-kromatografia analisi-teknikarik eskuragarri. Horregatik, kontsentsuz erabaki da laborategi klinikoetan metanol-intoxikazioaren diagnostikoaren hurbilketa egiteko *anion gap* eta *osmol gap* kalkulatzeko. Emaitza altuek ia zeharo baieztatzen dute diagnostikoa. Gure ospitalean *osmol gap* kalkulua metanol- eta etilenglikol-intoxikazioen susmoa dagoen kasu guztietan egiten da, bi kasuon tratamendua berbera delarik.

Testuan aipatutako bigarren eta hirugarren kasuak diagnostikatzeko orduan eragozpenak izan genituen. Bigarren gaixoa goizaldeko ordu txikietan ospitaleratu genuen ia koma-egoeran eta anamnesia eta azterketa fisikoa egiteko garaian zailtasunak egon ziren. Horrek odol-analisia atzeratu zuen eta osmolalitate neurtua ez zen neurtzerik izan, ondorioz *osmol gap* balioa kuantifikatu gabe geratu zen. Haren aurrekariak, ezaugarri klinikoak, azidosi metabolikoa eta *anion gap* altu iraunkorra kontuan hartuta, metanol-intoxikazioa izan zitekeela susmatu genuen, baina ordu gutxira hil egin zen. Hirugarren kasuan shock septikoa susmatu zen hasieran, ondorioz intoxikazioaren ondorioei aurre egiteko tratamendua apur bat berandu ezarri zitzaion eta ordurako metanolaren metabolizazio-prozesua oso aurreratuta zegoen.

Kasu horietan antzeman genuen metanol-intoxikazioaren susmoa batzuetan ez dela hain nabarmena izaten eta gaixoaren ezaugarri guztiak hartu behar direla kontuan: alkoholismo-



aurrekariak; pozoitzearen mozkorraldi-zeinuak; sintoma gastrointestinal, bisual eta neurologiko ohikoak; eta odol-analisen emaitza esanguratsuenak (pH eta bikarbonato balio baxuak, eta laktato, *anion gap* eta *osmol gap* balio altuak). Bereziki *osmol gap* kalkulia ahalik eta azkarren egitea jarri genuen helburutzat eta orduz geroztik ospitalean artatutako kasuetan diagnostikoa garaiz zehazteko ezinbesteko datua izan da, tratamendua bizkor eta egoki ezartzeko aukera ematen baitigu. Laugarren kasua lanketa horren eredu izan zen, nahiz eta egoera kliniko larriaren erruz hil egin zen.

Gure ospitalean metanol-intoxikazio kasu guztietan segitzen den manei diagnostikoa eta terapeutikoa berbera izaten da. Zeinu klinikoak garrantzitsuak dira metanol-intoxikazioa susmatzeko. Koadro neurologikoa, shocka eta azidosi metaboliko larria nahikoak dira susmoa bideratzeko eta alkoholismo-aurrekariak, edo alkohol-kontsumoaren susmoak, are gehiago laguntzen du diagnostikoa zehazten. Oinarrizko tratamenduari hasiera eman behar zaio eta odol-analisia ere egiten da. *Osmol gap* emaitza altuak, metanol-neurketarik ezean, diagnostikoa bideratzen du. Neurri terapeutikoen artean zainbarneko etanola da jartzen den aurrenetakoa, metanol-intoxikazioaren antidoto gisa. Fomepizola eraginkorragoa izan arren, ez dugu eskuragarri ospitalean. Etanolarekin batera bikarbonatoa jartzen da azidosi metabolikoak eragindako shockari aurre egiteko, baita azido folikoa eta hemodialisia ere kasu larri guztietan. Ospitaleratutako intoxikatu gehienak oso larri egoten dira, hortaz metanola eta bere metabolito toxikoak odoletik garbitzeko neurririk erabilgarriena hemodialisia da. Kasu arinetan saiheste liteke, baina shocka, kalte neurologikoa eta azidosia bada beti erabiltzen dugu hemodialisia.

Aztertutako lau adibide hauetan ikusi dugu *osmol gap* kalkuluaren analisia egitea erabakigarria izan daitekeela diagnostikoa zuzen bideratzeko. Beraz, ezinbestekotzat jotzen dugu *osmol gap* probari balioa ematea eta haren analisia sustatzea metanol-intoxikazioaren diagnostikoa garaiz zehazteko, horrek tratamenduaren arrakasta bermatzen duelako.

#### 4. Ondorioak

Metanol-intoxikazioa interes toxikologiko handiko arazoa da gaur egun. Azidosi metaboliko larriak eta *anion gap* eta *osmol gap* balio altuek osasunerako kaltegarriak diren konplikazio ugari eta heriotza bera ere azkar eragin ditzakete. Azidosiak eta zeinu eta sintoma neurologikoen, aurrekariekin batera, metanol-intoxikazioaren susmoa piztu behar digute. Funtsezkoa da diagnostikoa garaiz zehaztea tratamendua ahalik eta azkarren ezartzeko; izan ere, antidoto eta hemodialisi bidezko tratamenduak eraginkortasuna galtzen du metanola metabolizatu egin bada.

Laborategi klinikoaren eginkizuna erabakigarria da metanol-intoxikazio kasuen diagnostiko goiztiarrean: odol-analisen emaitza larriak ohartaraziz, *anion gap* zein *osmol gap* gisako laborategi-kalkulu baliagarriak egiteko aukera eskainiz eta emaitza horien inguruko zalantzak argituz. Ospitaleetako laborategi gehientsuenetan ez dago metanola neurtzeko analisi-teknika espezifikorik eskuragarri, eta horregatik da garrantzitsua aipatutako laborategiko proba horiek azkar egitea eta behar bezala interpretatzea.

Metanol-intoxikazioaren diagnostikoa garaiz eta zuzen zehazteko *osmol gap* kalkuluaren analisia egitea erabakigarria izan daitekeela ondorioztatu dugu. Hori dela eta, ezinbestekoa deritzogu Laborategiko, Larrialdietako eta Zainketa Intentsiboko osasun-profesionalen artean harreman estua eta komunikazio eraginkorra izateari prozesu diagnostikoak irauten duen denbora osoan.

#### 5. Eskerrak eta oharrak

Lan hau Donostia Unibertsitate Ospitaleko Anlisi Klinikoen Zerbitzuaren, Larrialdi Zerbitzuaren eta Zainketa Intentsiboko Unitatearen arteko lankidetzari esker egin da.



Beñat de Alba I., Noelia Lopez B., Eztitxu Gaztelumendi E., Felix Zubia O., M<sup>a</sup> Asuncion Vives A., Eva Lorea Gil R., Miren Arantza Aguillo G., Jesus Barado H.

## 6. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Nolla-Salas J, Nogué Xarau S, Marruecos Sant L, Palomar Martínez M, Martínez Pérez J. Intoxicación por metanol y etilenglicol. Estudio de 18 observaciones. *Med Clin*. 1995; 104:121-125.
2. Kruse JA. Methanol poisoning [Internet]. *Intensive Care Med*. 1992 [Kontsulta: 2020-05-20]; 18:391-397. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/BF01694340>
3. Trummel J, Ford M, Austin P. Ingestion of an unknown alcohol [Internet]. *Ann Emerg Med*. 1996 [Kontsulta: 2020-05-20]; 27:368-374. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(96\)70274-3](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(96)70274-3)
4. Bennett JL, Cary FH, Mitchell GL, Cooper MN. Acute methyl alcohol poisoning: A review based on experiences in an outbreak of 323 cases [Internet]. *Medicine*. 1953 [Kontsulta: 2020-05-20]; 32(4):431-463. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/00005792-195312000-00002>
5. Liesivuori J, Savolainen H. Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms [Internet]. *Pharmacol Toxicol*. 1991 [Kontsulta: 2020-05-20]; 69:157-163. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01290.x>
6. Fontenot AP, Pelak VS. Development of neurologic symptoms in a 26 year old woman following recovery from methanol intoxication [Internet]. *Chest*. 2002 [Kontsulta: 2020-05-20]; 122:1436-1439. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1378/chest.122.4.1436>
7. Hovda KE, Mundal H, Urdal P, McMartin K, Jacobsen D. Extremely slow formate elimination in severe methanol poisoning: a fatal case report [Internet]. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007 [Kontsulta: 2020-05-20]; 5:516-521. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1080/15563650701354150>
8. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients [Internet]. *Intensive Care Med*. 2004 [Kontsulta: 2020-05-20]; 30:1842-1846. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2373-7>
9. Kraut JA, Madias NE. Serum *anion gap*: Its uses and limitations in clinical medicine [Internet]. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 [Kontsulta: 2020-05-20]; 2:162-174. Eskuragarri: <https://doi.org/10.2215/CJN.03020906>
10. Glaser DS. Utility of the serum *osmol gap* in the diagnosis of methanol and ethylene glycol ingestion [Internet]. *Ann Emerg Med*. 1996 [Kontsulta: 2020-05-20]; 27:343-346. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(96\)70271-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(96)70271-8)
11. Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities [Internet]. *J Emerg Med*. 1997 [Kontsulta: 2020-05-20]; 15:687-692. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(97\)00150-9](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(97)00150-9)
12. Prabhakaran V, Ettler H, Mills A. Methanol poisoning: two cases with similar plasma methanol concentrations but different outcomes [Internet]. *CMAJ*. 1993 [Kontsulta: 2020-05-20]; 148:981-984. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490736/pdf/cmaj00307-0131.pdf>



13. Höjer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: Differential diagnosis and management [Internet]. Hum Exp Toxicol. 1996 [Kontsulta: 2020-05-25]; 15:482-488. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1177/096032719601500604>
14. Fujita M, Tsuruta R, Wakatsuki J, Takeuchi H, Oda Y, Kawamura Y, Yamashita S, Kasaoka S, Okabayashi K, Maekawa T. Methanol intoxication: differential diagnosis from *anion gap*-increased acidosis [Internet]. Internal Med. 2004 [Kontsulta: 2020-05-25]; 43:750-754. Eskuragarri: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/43/8/43\\_8\\_750/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/43/8/43_8_750/_pdf/-char/en)
15. Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning [Internet]. J Toxicol Clin Toxicol. 1999 [Kontsulta: 2020-05-25]; 36:175-181. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3109/15563659809028937>
16. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA; American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning [Internet]. J Toxicol Clin Toxicol. 2002 [Kontsulta: 2020-05-25]; 40:415-446. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1081/clt-120006745>
17. Abramson S, Singh AK. Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol [Internet]. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2000 [Kontsulta: 2020-05-25]; 9:695-701. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1097/00041552-200011000-00017>
18. Kraut JA. Approach to the treatment of methanol intoxication [Internet]. Am J Kidney Dis. 2016 [Kontsulta: 2020-05-25]; 68:161-167. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.058>
19. Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning [Internet]. J Toxicol Clin Toxicol. 1997 [Kontsulta: 2020-05-25]; 35:127-143. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3109/15563659709001182>
20. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K; Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning [Internet]. N Engl J Med. 2001 [Kontsulta: 2020-05-25]; 344:424-429. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440605>
21. Mégarbane B, Borron SW, Trout H, Hantson P, Jaeger A, Krencker E, Bismuth C, Baud FJ. Treatment of an acute methanol poisoning with fomepizole [Internet]. Intensive Care Med. 2001 [Kontsulta: 2020-05-25]; 27:1370-1378. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/s001340101011>
22. Hovda KE, Andersson KS, Urdal P, Jacobsen D. Methanol and formate kinetics during treatment with fomepizole. Clin Toxicol. 2005; 43:221-227.
23. Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethyleneglycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? [Internet]. Neth J Med. 2014 [Kontsulta: 2020-05-25]; 72:73-79. Eskuragarri: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1410>
24. Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M, Hovda KE. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak [Internet]. Clin Toxicol (Phila).

Beñat de Alba I., Noelia Lopez B., Eztitxu Gaztelumendi E., Felix Zubia O., M<sup>a</sup> Asuncion Vives A., Eva Lorea Gil R., Miren Arantza Aguillo G., Jesus Barado H.

2015 [Kontsulta: 2020-05-25]; 53:797-806. Eskuragarri:  
<https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059946>

25. Chow MT, Di Silvestro VA, Yung CY, Nawab ZM, Leehey DJ, Ing TS. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol-enriched, bicarbonate-based dialysate [Internet]. Am J Kidney Dis. 1997 [Kontsulta: 2020-05-25]; 30:568-570. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90318-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90318-8)

## Itzultzaile automatikoak osasun-arretan: azterketa bibliografikoa

### *Automatic translators in healthcare: a bibliographic revision*

Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña<sup>1</sup>, Aitor Montes Lasarte<sup>2</sup>, Unai LarrinagaTorrontegui<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Osakidetza, Araba ESI,

<sup>2</sup> Osakidetza, Debagaraia ESI,

<sup>3</sup> Osakidetza, Debarrena ESI,

adrianunai.zelaiaarietaraunabena@osakidetza.eus

### Laburpena

---

**Aurrekariak:** Gure asmoa itzultzaile automatikoen erabilerari buruz existitzen den ebidentzia ebaluatzea da. Osakidetza (Euskal Osasun Zerbitzua) euskal hiztunak diren pazienteei osasun-arreta elebiduna eskaintzeko horrelako tresna bat garatzen ari da.

**Metodoak:** Osasun-sistemetan itzultzaile automatikoen erabilerak ebaluatzen dituzten ikerketak bilatu ditugu 2 datu-basetan: Pubmed eta ClinicalKey. Bederatzigarren artikulu jo ziren egokitzat azterketarako, 8 ikerketa eta aditu-iritzi bat hain zuzen ere. Emaitzen neurketak doktore, paziente eta itzultzaile profesionalen egindako inkesta gisa azaltzen dira, ikerketa batek bere emaitzak itzulpen-akats (dentsitate lexikoak doituak) eran eta beste batek itzulpen-itei esleitutako BLEU eta PER emaitzetan.

**Emaitzak:** Ezein aplikaziorik ez luke itzultzaile profesional bat ordezkatu behar, emaitza positiboak lortu arren. Aplikazio hauek jardun kliniko eraginkor baterako mugak dituzte. Ez da aplikazio hauetan soilik oinarrituriko egoera kliniko bat ezartzen, eta beren egokitasuna eta erabilgarritasuna beste inongo tresnarik ez dagoen aldi batera mugatzen dute.

**Eztabaida:** Artikulu hauen ebidentziaren kalitatea baxua da. Ez dago saio klinikorik, eta denak dira *in vitro*, 3 ikerketa salbu. Baieztapen eta ondorio denak zehaztasun onartu behar dira, eta tresna gehigarri gisa soilik erabili. Itzulpen automatikoa ez daiteke gaitasun edota segurtasun kulturalaren estandarretan barnebildu, azken aukera gisa baino.

**Ondorioak:** Itzultzaile automatikoen ez dute osasun-arretan beren kontura ezartzeko eraginkortasun, zehaztasun edo egokitasunik erakutsi. Hizkuntza-mugak direla eta, egungo *goldstandard*-ahizkuntza-parekotasuna da itzulpena baino. Ikerketaren etikak soilik baimentzen du hau hobetu edota berdintzeko asmoa duten alternatibak bilatzea.

Gako-hitzak: itzultzaile automatikoa, makina bidezko itzultzailea, aplikazioa, hizkuntza-muga, osasun-arreta

### Abstract

---

**Background:** We mean to assess the existing evidence of automatic translators. The Basque Health Organisation (Osakidetza) is developing such a tool.

**Methods:** We searched 2 databases for studies evaluating the use of automatic translators in healthcare systems: Pubmed and Clinical Key. 9 articles were considered suitable for the review, 8

Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña, Aitor Montes Lasarte, Unai LarrinagaTorrontegui

*studies and an expert opinion. The main outcome measures were shown as surveys on doctors, patients and professional translators, with a study that reported its outcomes as number of translation errors (adjusted by lexical density) and another one as the BLEU and PER score assigned to the translation items.*

*Results: No app should replace a professional translator, regardless their positive results. Apps are limited for an effective clinical activity. None establish a clinical situation based only in the evaluated apps, keeping their suitability and applicability for when no other tool is available.*

*Discussion: The quality of the evidence of these articles was low. No clinical trial was carried out, and only 3 studies are not in vitro. Conclusions should be cautiously accepted, and apps only used as supplementary tools. Automatic translation cannot be included among culturally competent or safe standards, but as a last option.*

*Conclusion: Automatic translators have not shown efficiency, accuracy and suitability enough to be implemented on their own in healthcare. Language parity is the gold standard regarding language barriers rather than human translators. Research ethics demand alternatives that only aim to equal or improve it.*

*Keywords: automatic translator, machine translator, application, language barrier, healthcare*

Bidalia: 352 - 21.01.06

Onartua: 2021.04.24

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.352>

## 1. Sarrera

---

Hizkuntza-dibertsitatea gizateriaren ezaugarria izan da beti, eta hala aitortu izan da beti. Fenomeno hori ez da hizkuntzalarien afera soilik, ezta osasun-arretatik kanpo kokatzen den zerbait ere. Izan ere, osasun-arreta jendearen osasuna zaintzean datza, indibiduo gisa edo kolektiboki, eta jendea edota gizartea ezin uler daitezke hizkuntzarik gabe.

Hizkuntza ofizialen kasuan, arautzat jo ohi da tokiko hizkuntzaren edo hizkuntza nagusiaren derrigorrezko ezagutza, maila edo gaitasun aurreratu egiaztatuen terminoetan (C1 edo C2 maila, Europako Hizkuntzen Erreferentzien Marko Komunikazioa ezarritako sailkapenean) (Espainiako 1978ko Konstituzioa, 3.1 artikulua: Espainiar denek dute espainiar hizkuntza jakiteko betebeharrak eta erabiltzeko eskubidea; Espainiako Gobernuaren 55/2011 Errege Dekretua, zeinak osasun-arreta espezializaturako espainiarren C1 edo C2 maila derrigorrezkotzat ezartzen duen).

Komunikazio-arazoak eragin desiragaitzen %69ren arduraduntzat jotzen ditu AEBko Joint Commission-ek, argi utziz ingeles-gaitasun baxua (IGB) duten pazienteek eragin desiragaitz gehiago pairatzen dituztela ingeles-hiztunek baino.

Hizkuntza-mugek gaixotasun kronikoen maneio eta jarraipena oztopa dezakete (diabetesa, min kronikoa eta abar), baita tratamenduen betetzea ere, ospitaleratze-tasahandiagoekin eta egonaldi luzeagoekin<sup>(1)</sup>.

Pazienteen konfiantza- eta asebetetze-mailak baxuagoak dira hizkuntza-diskordantziak tarteko direnean, osasun-arreta hizkuntza ezberdin batean jasotzea norberaren identitatearekiko mehatxu gisa edo inposizio gisa ulertzeraino<sup>(2)</sup>.

Hizkuntza-ezagutza falta da osasun-arretako mugarik garrantzitsuena osasun-profesional eta iritsi berri diren horien arabera<sup>(3)</sup>. Bertako osasun-sistemaren irisgarritasuna eta unibertsalitatea zalantzan jar ditzake horrelako afera batek, non osasun-arreta publikoaren estaldura falta egon daitekeen<sup>(4)</sup>.

Paziente eta langileen arteko komunikazioa oinarritzakoa da, ahal den heinean biek hizkuntza bera hitz egitea lehenetsiz, are gehiago pazientearengan zentratutako arreta bilatzen badugu, Ohtaniri jarraiki.



Hizkuntza-parekidetasuna eta konpetentzia kulturala urrezko estandar<sup>(5,6)</sup> kontsideratu izan dira, itzulpen profesionala baino haratago. Lehenetsitako hizkuntza jasotzea ezinezkoa denean eta hizkuntza-parekidetasuna ziurtatu ezin denean, itzultzaile profesionalak ordezeko egoki izan daitezke. Zerbitzu horiek sarri ez daude eskuragarri, garestiak dira, edota ez dira gai behar diren hizkuntza guztietan jarduteko, bereziki urgentzietan. Itzulpengintzan trebatu gabeko langile elebidunei ere sarritan eskatzen zaie momentuko itzulpenak egiteko, edo 24 orduko itzultzaile telefoniko garestietara jo daiteke, esku gabeko ekipamendua eskatzen duena.

Aurrekoetako bat ere izan ezean, paziente eta hornitzaileek anabasa zeharkatu edota, sarri gertatzen den bezala, kontsulta utzi behar izaten dute. Hornitzaileek askotan jotzen dute entrenatu gabeko senide edo boluntarioengana itzultzaile-lanak egiteko, zeinak konfidentzialtasun-, inpartzialtasun- eta itzulpen-akatsak sor ditzakeen<sup>(7)</sup>.

Hizkuntza-teknologiak, marrazki eta sinboloekin batera, arazo horietariko batzuei aurre egiteko modu bat izan daitezke. Hala ere, Google Translate-ren bitartez itzulitako osasun-hizkerako esaldien ia %40 gaizki itzultzen da<sup>(8,9)</sup>, eta itzulpenak ez du zehaztasun nahikoa edo alderagarritasun nahikoa itzultzaile profesional batekin, ezta hizkuntza-parekidetasunezko ingurune batekin ere.

Artikulu honen helburua dela eta, gure asmoa itzultzaile automatikoen (edota makina itzultzaileen) inguruan existitzen den ebidentzia ebaluatzea da, Euskal Autonomia Erkidegoko osasun-sistema publikoan mota horretako tresna baten inplementazioa martxan baita. Euskal Osasun Erakundea (Osakidetza) ezaugarri horietako tresna bat garatzen ari da paziente euskaldunei arreta elebiduna eskaintzeko<sup>(10)</sup>, eta, beraz, gai horren harira planteatzen da azterketa bibliografiko hau.

Euskal Autonomia Erkidegoak espainieraren gaitasun ia absolutua duen errealitate soziolinguistikoa erakusten du, euskal hiztunak %36 inguru direlarik. Ingurune horretan ez dago ia hizkuntza-mugarik bertako (eta espainiar komunitatean jaiotako) paziente eta osasun-langileen artean, alfabetizatu gabeko pertsona heldu edo umeak salbu, non senide edo gurasoek jarduten duten itzultzaile gisa.

## 2. Helburuak

---

Laburbilduz, azterketa honen helburua honakoa da:

1 – Itzultzaile automatiko edota makina itzultzaileen inguruko ebidentzia ebaluatzea, jakinda Osakidetzan (euskal osasun-zerbitzuan) mota horretako tresna bat garatzen ari direla.

## 3. Material eta metodoak

---

Osasun-sistemetako itzultzaile automatikoen erabilera aztertzen zuten ikerketak bilatzeko 2 datu-base ezberdinetan oinarritu ginen: Pubmed eta ClinicalKey.

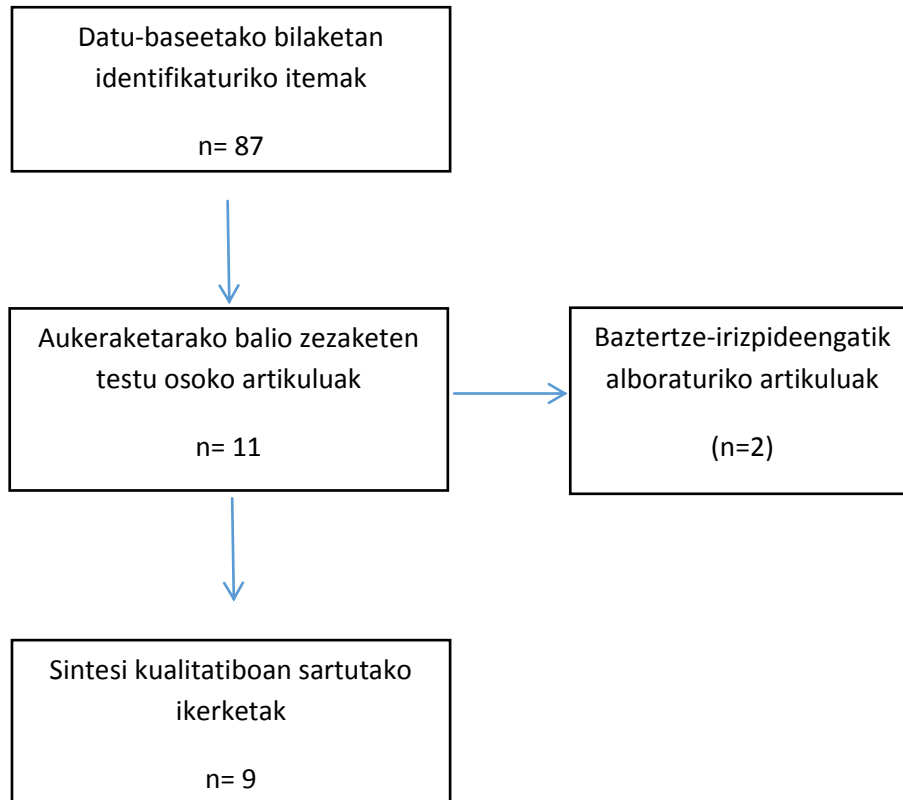
Ikerketa-itea MESH terminoetan “(Automatic[AllFields] OR Machine[AllFields] OR App[AllFields]) AND (Translator[AllFields] OR Interpreter)” zen.

Azterketan kontuan hartzeko, ikerketek honako baldintzak bete behar zituzten (1. irudia):

- Ingelesez publikatua egotea.
- Osasun-arretako ingurunean itzultzaile automatiko edo aplikazioen eragina dokumentatzea.

Baztertze-irizpidea, aldiz, honakoa zen:

- Itzultzaile automatikoen erabilera paziente gabeko ingurunean ebaluatzea.



### **1. irudia.** Bilaketatik sintesi kualitatiborako pausoak.

Aplikazio klinikoan gai honek duen ebidentzia urria ikusita, ez zen inongo bazterketa-irizpiderik ezarri populazio, interbentzio, konparazio, emaitza edo diseinu aldetik. Beraz, alborapen-arriskua bera ere indibidualki aztertu da.

Literatura-bilaketak PubMed-en 81 artikulua eta publikazio erakutsi zituen eta 6 ClinicalKey-n. Titulu eta abstracthoriek iragazi ziren ikusteko ea ikerketaren objektua itzultzaile automatikoen osasun-arretako ingurune erabilera edo aplikazioa ote zen.

11 artikulua betetzen zituzten ikerketan onartzeko baldintzak: 1 alboratu zen oraindik garatu gabeko interbentziozko entsegu baten protokolo bat planteatzen zuelako. Makina bidezko itzulpenen errore motek postedizioko esfortzuan zuten eraginari buruzkoa zen beste ikerketa bat ere baztertu zen, hasieran osasun-inguruneetan makina bidezko itzultzaileek izan dezaketen aplikazioaz teorizatzen duen arren, testu osoa osasun-arretako inguruneetatik at kokatzen delako.

Gainerako 9 ikerketak azterketarako egokitzat jo ziren, 8 ikerketa eta aditu baten iritzi bat. Azterketa honen emaitzak haietan oinarritzen dira.

Ikerketa horien datuak ezaugarri hauen arabera bildu genituen: autore, publikazio-urte, ikerketa mota, artikuluan aztertutako itzultzaile automatiko, aplikazio edo tresna, sistema kopuru, esaldi, paziente, azterturiko abstract eta autoreek emaitzak publikatzeko emaniko neurriaren arabera.

Emaitzak publikatzeko neurririk ohikoena medikuek, pazienteek eta itzultzaile profesionalek betetako inkestak ziren, ikerketa bakarrarekin zeinak bere emaitzak itzulpenean emandako akats kopuruetan (dentsitate lexikoak doitu) eta beste batekin itzulpen-itemei esleituriko BLEU (Bilingual Evaluation Understudy, hitz komun kointzidentzia kopurua neurtzen du) eta PER (Position-Independent Word





ErrorRate, itzulpen egokirako beharrezko aldaketa kopurua neurtzen du) puntuazioetan erakusten zituztenak.

Ondorioz, ikerketa ezberdinen emaitzak ezin ziren konbinatu, ezta inongo analisi kuantitatibo gehigarriak egin. Bakoitza modu independentean erakutsi eta azaldu behar da.

#### 4. Emaitzak

Guztira 9 ikerketa errebisatu genituen. Bat 10 itzulpen-aplikaziori eta horiek zuteneguneroko komunikazio klinikorako egokitasunari buruzkoa zen. 6 ikerketa kualitatibo zeuden itzulpen-tresna edo -aplikazioaren gaineko bukaerako inkesta banarekin. Azken biak interbentzio-ikerketak ziren, domeinu medikoan itzulpen-kalifikazio eta erroreak kalifikatzen zituztenak.

Ikerketa kualitatiboetan azterturiko aplikazio edo tresnak Google Translate, iTranslate, BabelDr, Clicker 5 software interaktibo aplikazioa, Komunikazio Digitalerako Asistentzia Tresna (KDAT edo DCAT artikulua originalean) eta MedSLT Open Source ziren. Artikulu guztiek azpimarratzen dute azterturiko tresnen helburua: hizkuntza-mugak gainditzea, bereziki populazio migratzaileen kasuan, bertako hizkuntzarekiko gaitasuna duten pazienteekin alderatuta, itzultzaile profesionalekin alderatuta kostuefektiboa izango den alternatiba bat eskaintzeko asmoz.

Diotenez, hornitzaileek itzultzaile profesionalak behar baino gutxiago erabiltzen dituzte, baita eskuragarri dituztenean ere, nahiz eta beraiekin lan egitearen onurak ulertu. Medikuek sarri beren pazienteen hizkuntza-gaitasunen aurreikuspen handiegia egiten dute, edo kontsultan “aurrera egin” dezakete, itzultzaileen erabilerak kontsulta bera luzatu eta konplikatu duela asumituz.

Google Translate eta Moses ziren interbentzio-ikerketetan azterturiko Makina Itzulpen (MI edo MT) tresnak.

Panayiotou *et al.*-ek aditu-iritzi ikerketa bat egin zuten Apple-ren AppStore-n bilaturiko 10 itzulpen-aplikaziori buruz, eta datuak publikatu, determinatzeko tresna horiek izan zezaketen egokitasuna itzultzaile bat beharrezko izango ez zen osasun-arretako ingurune bat ahalbidetzeko <sup>(11)</sup>.

Itzulpenetan eta osasun-arretako kultura arteko komunikazioan adituak ziren 2 profesional independentek ebaluatu zituzten aplikazioak.

10 aplikazioetatik, itzulpen-aplikazioen edukia dela eta, %73ko (44/60) adostasuna lortu zen ebaluatzaileen artean. Bat ere ez zen guztiz egokia.

Ohartarazten dute teknologia hauekiko gehiegizko dependentziak eta konfiantzak eragin negatiboa ekar dezaketela kalitatezko osasun-arretaren horniduran eta horrekiko adostasunean.

Ondorioztatzen dutenez, ikerketak ez zuen argitu azterturiko aplikazioen itzulpen-zehaztasuna eta egokitasun kulturala, osasun-arretako inguruneetan erabili nahi izatekotan kontu handiz egin behar dela identifikatuz, itzultzaile profesionalen ordezko egokiak ez direlako, eta egungo osasun-politikek partzialki edo bere osotasunean debeka ditzaketelako.

Starlander *et al.*-ek segurtasunerako kritiko diren aplikaziorako Open Source-ko hizkera medikoaren itzulpen-sistema bat (MedSLT) deskribatu eta ebaluatzen dute <sup>(12)</sup>. Ahozko galderak ingelesetik frantsesera, japonierara eta finlandierara itzultzen ditu, 3 azpidomeinumedikoren barruan (buruko mina, bularreko mina eta min abdominala).

Tresna horren helburua da esaldi finkoen itzulpena, batetik, eta hizkuntza motibaziozko gramatika oinarrituriko prozesamendua, bestetik, modu azkarrean uztartzen saiatzea eta SLTrekin (*SpokenLanguage Translator*, ahozko hizkuntza-itzultzailea) konparatzea, oinarrian esaldien itzultzaile gisa jokatu. Aldiz, ikerketaren helburua da Hizkuntza Eredu Estatistikoa (SLM, *Statistical Language translation Model*, ahozko itzultzaile gehienek erabilia) Hizkuntza Eredu Gramatikal (GLM) batekin konparatzea da, guztira 870 esaldi erregistraturekin.

Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña, Aitor Montes Lasarte, Unai LarrinagaTorrontegui

Frantseserako eta japonierarako itzulpenen onargarritasuna hiztun natiboak ziren epaileek azertu zituzten: 6 epaile frantses eta 3 japoniar. Epaileek itzulpenak “onak”, “txarrak” edo “balekoak” gisa sailkatu behar zituzten.

Eredu gramatikalak errekonozimendu-akats gutxiago egiten dituela ondorioztatzen dute (%54,6) eredu estatistikoarekin alderatuta (% 59,8), itzulpen on gehiagorekin (% 34,4 eta % 30,8rekin alderatuta frantsesez eta % 36,4 eta % 32,8 japonieraz).

Müllereta *al.*-ek Komunikazio Digitalerako Asistentzia Tresna (DCAT) bat garatu zuten 19 hizkuntza eta dialektorentzat, eta ekintzara bideraturiko hurbilketan oinarrituriko erabiltzailean zentratutako aplikazio interkultural gisa definitu<sup>(13)</sup>. Alemanian kokaturiko 36 paziente errefuxiaturekin probatu zuten aplikazioa.

DCATek pazienteak osasun-arazo ezberdinen inguruko galderen algoritmo batean zehar gidatzen ditu, eta osasun-hornitzailea ikusi aurretik pazienteek itxarongelan erabil dezaten diseinaturik dago. Esaldi finkoak audiozko laguntzarekin eta piktogramekin erabiltzen ziren, testu librea sarritan luzeegi kontsideratzen baitzen.

Inkesta baten bitartez pazienteei DCAT ondo erabiltzeko gai (% 80k baietz, % 16,7k partzialki, % 2k ezetz) izan ote ziren erantzuteko eskatu zitzaizen eta ea beren oinarritako informazio medikoa sartzeko gai izan ote ziren (% 72,2k baietz, %0k partzialki eta % 8,3k ezetz).

Aplikazioaren onargarritasuna eta erabilgarritasuna altua izan zen, eta osagarri egoki gisa agertzen da kontsultan pazienteak itzultzaile (profesionala izan zein ez) batez lagundurik dagoenean.

Somerset *al.*-ek oinarri digitaleko komunikazio laguntzaile bat aurkezten dute, zeina garatu eta azertu duten langileak aukeraturiko ingelesezko galderak pazientearen hizkuntzara itzultzeko testu eran zein hizkera digitalizatuan, sinboloek eta ingelesezko testuak lagunduta<sup>(14)</sup>.

Komunikazio Alternatibo eta Gehigarriak (KAG edo AAC ingelesez) informazioa adierazteko edo jasotzeko zailtasunak dituzten indibiduen gaitasun komunikatiboak hobetzeko helburua du.

Asma zuten paziente somaliarrekin 26 kontsulta simulatutan zentratu ziren, asmaren tratamenduan esperientziadun 3 mediku jeneralista eta 6 erizainekin lan eginez. Marrazki eta sinbolo espezifikoak diseinatu zituzten, kulturalki eta linguistikoki ingurunera egokituak.

Ikerketarako inplementaturiko CrickSoftware-renClicker 5-a erabili zen, testua, grafikoak eta hitzak eskaintzen dituen software interaktiboa erabili nahian.

Langileak oso edo nahikoasebeteak zeuden kontsulten %65ean (17/26), pazienteak berdin sentitu zirelarik kontsulta guztietan (26/26).

Klinikoek konbentzimendu gutxiago adierazten dute pazienteen kezka argitu izanaz edota itzultzaile batekin baino haratago iritsi izanaz. Baliteke pazienteak bereziki optimistak izatea soilik norbait haien arazoaz interesatu zelako. Kontuan hartu behar da ingeles hiztunak diren pazienteekin ere ez dagoela %100eko asebetetze-mailaren ziurtasunik, non komunikazioa (artikulu honetan ulertzen den gisan) ez den gai nagusia. Ikertzaileak kritikatzeko dituzte gai honekiko eginko hurbilketa klinikoetan eta teknologian oinarrituegia dagoelako.

Ingelesetik italierarako dohainezko online itzultzaile batek testu medikoak itzultzeko duen errendimendua kuantitatiboki neurtzen saiatu zen Daniele<sup>(15)</sup>. Gai horri heltzeko, 111 abstract ebaluatu zituen.

Abstract guztiak ingelesetik italierara itzuli ziren *Google Translate* erabiliz. Itzulpenetako akatsak zuzenean ikerketaren autoreak azertu zituen, *Text Analyzer* erabiliz testu-estatistika zehatzetarako.



Itzulpen-akats kopurua 10-38 artean zegoen, batez beste 21. Akats kopuru totalaren ehuneko % 6,3- % 34,8 artean zegoen, batez beste % 15. Itzulpen-akatsen eta lexiko dentsitatearen arteko korrelazio zuzena aurkitu zuen.

*Google Translate*-k abstract medikoen gisako idatzi oso akademikoen itzulpenenean errendimendu nahiko ona zuela ondorioztatu zuten

Spechbachet *al.*-ek BabelDr deritzon ahozko esaldi finkoen itzultzaileari buruzko ikerketa publikatu zuten, zeina, gainerako esaldi finkoen itzultzaileen gisan, aurretiaz definituriko aurreitzulitako esaldien zerrenda batean oinarritzen den<sup>(16)</sup>.

Frantses hiztunak ziren 12 medikurekin ikerketa bat burutu zuten Genevan. BabelDr tresna erabiliz, 2 paziente arabiar estandarizaturi diagnostiko bat egitea eskatu zitzaizen medikuei.

Orokorrean, parte-hartzaileek gehiago jardun zuten ahoz idatziz baino, tresna hauetan ahozkotetasunak duen funtzionalitatea frogatuz.

Urgentzia-ingurune batean, itzultzailearik ez dagoenean, ahozko esaldi finkoen itzultzaileak pazientearen informazioa jasotzeko alternatiba egokia izan daitezkeela ondorioztatzen dute.

Chen *et al.*-ek, 2016an *Google Translate*-k diabeteserako heziketa-materiala itzultzeko zuen eraginkortasuna ebaluatzeko, 6 itzultzaile kualifikatu errekrutatu zituzten (3 espainiararako eta 3 txinerarako)<sup>(17)</sup>.

Cronbach alfa balioek ebaluatoriko bi taldeen emaitzen baliokidetasun altua erakutsi zuten: 0,919 espainiarazko ebaluatzaileentzat eta 0,972 txinerazkoentzat. Google-k esaldi sinpletarako itzulpen zehatzak eskaintzen ditu. Hala ere, itzulpen ezegokirako aukerak igo egiten ziren ingelesezko esaldiek ulermen-maila altuagoa eskatzen zutenean.

Artikuluak itzulpenen estandarizaziorako 10 gako eskaintzen ditu, Somerset *al.*-en gisan, tresna mota hau garatzeko prozesuan hizkuntza-komunitatea kontuan hartzea, hizkuntza eta kultura laguntza talde bat izatea eta gai horretan adituak direnen zein itzultzaile profesionalen laguntza izatea.

Chen *et al.*-ek baita, 2017an iTranslate-ren kalitatea aztertu zuten, 2016ko material eta helburu berekin (diabeteserako hezkuntza-materialarekin): itzulpenetarako ahots-errekonozimenduko tresna bat aztertzeko ikerketa pilotu baten bitartez ikerketa-hutsunea betetzea<sup>(18)</sup>.

Cronbach alfa balioek ebaluatoriko bi taldeen emaitzen baliokidetasun altua erakutsi zuten: 0,920 espainiarazko ebaluatzaileentzat eta 0,971 txinerazkoentzat. iTranslate-kor okorrean giza itzultzaileen pareko itzulpen-zehaztasuna zuela aurkitu zuten, esaldi sinpleen kasuan bederen. Esaldi zailtan akats gehiago zituen.

Ikerlarien aburuz, mugikorretako itzulpen-aplikazioak tentuz erabili behar dira, gehigarri gisa, giza itzultzaileak ordezkatu gabe, erabiltzaileei arreta-neurri egokiak ematearekin batera.

Pecinaet *al.*-ek domeinu medikoko hizkuntza gurutzaturiko informazio-berreskurapenean (IB) itzulpen automatikoak duen egokitzapena aztertu zuten<sup>(19)</sup>. Moses zen haien itzulpen automatikoko (IA) sistema eta informazio-berreskurapenerako sistema Lucene bilaketa-tresnan oinarritzen zen. Esperimentuak 3 hizkuntza-bikotetan egin eta ebaluatu zituzten: txekiera-ingelesa, aleman-ingelesa eta frantses-ingelesa. Beren sistemak hasierako erreferentzia hobetzen duela diote, *Google Translate* eta *Microsoft Bing* itzultzaileekin batera, hizkuntza-bikote guztietan eginiko konparaketa zuzenetan. Oinarritzko BLEU kalifikazioa 26,59tik 41,45era igo zen txekiera-ingelesean, 23,03tik 40,82ra aleman-ingelesean eta 32,67tik 40,82ra frantses-ingelesean. Batez beste % 55eko hobekuntza da. Test multzo honen IB errendimenduaren aldetik, PER eskalaren bitartez neurtua, oinarriaren hobekuntza esanguratsua lortu da frantses-ingelesean. Txekiera-ingelesean eta aleman-ingelesean, IA kalitate-igoerak ez dakar IB emaitza hobetik.

Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña, Aitor Montes Lasarte, Unai LarrinagaTorrontegui

Badirudi itzulpen hobeak ez dakarrela derrigor informazio-berreskurapen hoberik. Azaltzen dutenez, sistema hauek normalean ez dute hizkera natural edo gramatikalki egokia duen inputik eskatzen. Hitzen ordena eta funtzioak IBrako hutsalak izan daitezke.

Ikerketen ezaugarriak 1. taulan ageri dira.

**1. taula.** Azterketan sartu diren ikerketen ezaugarriak.

Autorea k	Ur-tea	Ikerketa mota	Tool / applicationte sted	N	Emitza-neurria
Starland eret al.	2005	Ikerketakualitat iboa. Inkesta	MedSLT Open Source(GLM vs SLM)	12 ingeles hiztun Grabaturiko 870 enuntziatu	Itzulpen ona/nahikoa/txarra
Somerset al.	2007	Ikerketa kualitatiboa. Inkesta	Clicker 5 software aplikazio interaktiboa	Somaliako paziente asmatikoak	Oso/nahiko/asebeteta/asegabe/bat ere ez
Pecinaet al.	2014	Interbentziozkoa	Moses	8 IA sistema-eredu	Bleuscore. PER score
Chen et al.	2016	Ikerketa gurutzatua Inkesta kualitatiboa	Google Translate	6 esaldi	1-5 artean: jarioa, egokitasuna, esanahia eta akatsaren larritasuna
Chen et al.	2017	Ikerketa gurutzatua Inkesta kualitatiboa	iTranslate	3 esaldi	1-5 artean: jarioa, egokitasuna, esanahia eta akatsaren larritasuna
Spechbach	2019	Ikerketa kualitatiboa Inkesta	BabelDr	12 mediku, 2 paziente arabiar	(ez)adostasuna 1-5 artean, erantzun positibo edo negatiboak
Daniele	2019	Interbentziozkoa	Google Translate	111 abstract	Itzulpen-akats kopurua
Panayiotou et al.	2019	Adituaren iritzia	Apple store itzulpen-aplikazioak	10	Egokitasun kliniko altua/baxua
Müller et al.	2020	Ikerketa kualitatiboa Inkesta	DCAT	36 paziente errefuxiatu	Bai/partzialki/ez Erabilgarritasun- eta onargarritasun-maila

GLM: Gramatika Estatistikoaren itzulpen Eredua

SLM: Statistical Language Translation Model

IA: itzultzaile automatikoa

Ebaluaturiko tresnen emaitzak 2. taulan ageri dira.

**2. taula. Ebaluaturiko tresnen emaitzak.**

Autorea	Tresna Aplikazioa	Hizkuntza kopurua	Idatziz/ahoz/irudiak/sinboloak (testu librea, esaldi itxiak, bai/ez formatua)	n	Emaitza
Starlandere <i>t al.</i>	MedSLT Open Source	3	Hizkera-itzulpena. GLM vs SLM	870 esaldi	GLM eraginkorragoa (% 36,4 ondo)
Somerset <i>al.</i>	Clicker 5 interactive software application	2	Testutik testura + ahozkoa + sinboloetara	26	Asebetetze altua (% 65-100)
Pecinaet <i>al.</i>	Moses	4	Idatziz	8	Batez beste BLEU +8 PER frantsesez bakarrik
Chen <i>et al.</i>	Google Translate	3	Idatziz	6	Txineraz gizakia > Google Espainieraz gizakia dif. ez Google-rekin
Chen <i>et al.</i>	iTranslate	2	Ahozkotik testura	3	Gizakia difez. iTranslate-rekin
Spechbach	BabelDr	2	Ahozkotik testura + ahozkoa	12	19 (-) 116 (+)
Daniele	Google Translate	2	Testutik testura	111 abstract	Batez beste NTTE 21/ BbPTTE % 15.
Panayiotou <i>et al.</i>	Apple storetranslationApps		Ahozkotik ahozkoa +ahozkotik testura + testutik testura	10	Egokitasun altua 2/10
Mülleret <i>al.</i>	DCAT	19	Idatzizko esaldi finkoak + audio-euskarria + piktogramak	36	Erabiltzeko gai(% 80), input egokia (% 72)

GLM: Gramatika Estatistikoaren itzulpen Eredua

SLM: *Statistical Language Translation Model*

IA: itzultzaile automatikoa

NTTE: *number of translation errors*, itzulpen-akatskopurua

PTTE: *percentage of translation errors*, itzulpen-akatsen ehunekoa

±: eta, emaitza positiboa

–: emaitza negatiboa

≥: hobe

**5. Eztabaida**

Sei artikuluk beren emaitzak inkesta gisa publikatu zituzten, ingurune klinikoan emaniko egoera gutxirekin (36 paziente gehienez) edota ingurune klinikotik kanpoko erantzun ugariarekin (itzulpena ebaluatzen du inkestak eta ez arreta).

2 ikerketak itzulpen automatikorako aplikazioen esku-hartzea lantzen dute, itzulpenaren kalitatea ebaluatzeko, pazienterik gabe.

Azken ikerketak 15 aplikazioen aplikazio klinikoaren egokitasuna ebaluatzen du.

Azterketako 8 ikerketak emaitza positiboak lortu zituzten beren ikerketetan, aditu-iritziaren artikuluan salbu, zeinak argi eta garbi ondorioztatzen duen azterturiko aplikazioak ez direla osasun-arretarako egokiak.

Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña, Aitor Montes Lasarte, Unai LarrinagaTorrontegui

Itzulpen klinikorako aplikazio ezberdinen paziente potentzialetako erabilerak izan dezaketen onargarritasuna eta asebetetzea aztertzean, 3 aplikaziok (Babel Dr, Clicker 5 eta DCAT) asebetetze altua, erabilerarako gaitasun altua eta input egokia erakutsi zuten.

Pazienteek app itzultzaile automatikoekiko asebetetze-maila altua adierazi zuten, segur aski aurretiazko hizkuntza-mugen eta komunikazio-paradigma berriaren arteko konparazioarengatik. Migratzaileentzat osasun-langileekin modu eraginkor batean komunikatzea eta haien arretan modu egokian eragitea zein zaila den adierazi dute.

Profesionalek hizkuntza-mugekiko ezagutza gutxiago dute eta hizkuntza-parekotasuneko inguruneetara daude ohituak. Horrela, aplikazio hauek osasun-arretan dituzten mugez errazago jabetzen dira, eta haien erabilera eta inplementazioari buruzko ikuspuntu errealista eta pesimistagoa dute. Honakoa behin eta berriz azpimarratzen da ikerketetan: tresna hauek benetakokontsultetan erabilgarriak izan daitezke, betiere itzultzaile profesionalik eskuragarri ez badago.

Google Translate eta iTranslatedirela eta, tresna hedatuagoak eta merkeagoak direnak, maila akademiko altuko idatzien itzulpen-maila nahiko ona erakutsi arren, esaldi labur batzuetan agerturiko akatsek iradokitzen dute mugikorrorako itzulpen-aplikazio horiek tentuz erabili behar direla, sekula giza itzultzaileak ordezkatu gabe<sup>(20,21)</sup>.

Emitza positiboak izan zein ez, ezein aplikaziok ez lukeela itzultzaile profesionalik ordezkatu behar da ikerketa guztien abiapuntua. Denek aitortzen dute zein garrantzitsuak diren hizkuntza-mugak osasun-arretan, eta zein mugatuak dauden aplikazio hauek jardun kliniko eraginkorrerako. Are gehiago, haietariko inor ez da ausartzen soilik aplikazio hauetan oinarrituriko egoera klinikorik ezartzera, eta haien egokitasuna eta ezargarritasuna beste tresnarik ez dagoenerako gordetzen dute.

Artikulu hauen ebidentziaren kalitatea baxua da, eta, beraz, ikerketa hauen baieztapen eta ondorio denak zuhurtziaz onartu behar dira, eta tresna gehigarri gisa soilik erabili. Itzulpen automatikoa ez daiteke, beraz, gaitasun edota segurtasun kulturalaren estandarretan barnebildu, hizkuntza-mugei aurre egiteko azken aukera gisa baino<sup>(22,23)</sup>.

Tresna hauek eremu elebidun batean izan dezaketen egokitasuna dela eta, ez da inongo informaziorikagertu. Ikerketa guztiak populazio migratzaileak aztertzen dituzte, eta itzultzaile automatikoek nola lagun dezaketen hizkuntza-mugei aurre egiten. Segurtasun kulturalaren eta hizkuntza-parekidetasunaren kontzeptuak ez dira inongo artikulutan agertu<sup>23</sup>. Osasun-erakunde eta autoritateak dira kulturalki segurua den arreta eskaintzearen arduradunak, pazienteek eta haien komunitateek hala definituta, eta bidea eginez neurtuta osasun-ekitatea lortu arte. Horretarako, ezarriak dauden botere-harremanak kritikatzeko prest egon behar dute, gainerako kulturekiko "konpetentzia" garatzea lehenetsi baino gehiago, beren sistema kulturala eta kultura bera zalantzan jartzeko prest egon behar dute.

Gizarte elebidun batean hizkuntza minorizatua hitz egiten duen pazienteak ez du komunikatzeko gaitasun eta erraztasun bera edukiko osasun-hornitzaile ez-elebidun batekin edo bere komunitateko kide batekin (edo gutxienez bere lehen hizkuntza dakien norbaitekin)<sup>(24)</sup>.

Komunitateak beren osasun-arretako hizkuntza-beharren identifikazio eta konponbideen planifikazioan inplikatu behar dira<sup>(25)</sup>, segurtasun kulturalaren eta eskaintza aktiboaren ereduari jarraitu nahi bazaio. Bestela, pazienteen ongizatea osasun-arretaren horniduran inplikaturiko industria ezberdinen (informatikoa, farmazeutikoak, etab.) lehenetsun ekonomiko edo bestelako lehenetsun teorikoek ordezkatu dezakete, pazientearengan zentratutako ereduak aldenduz. Osasun-ikerketek "goldstandard"-en arabera eta haiei jarraiki funtzionatu beharko lukete, eta ez metodologia korapilatsu edo ez-zientifikoaren arabera.

Komunitate elebidun ezberdinetan gerta daitezkeen identifikatu gabeko beharren diagnosi eta planifikazioa eskatzen du ikerketaren etikak, soilik egungo "goldstandard"-ak hobetu edota berdintzeko asmoa duten alternatibak eskaintzeko. Bere burua errespetatu nahi duen edozein





hizkuntza- edo kultura-programak ezin dezake bere burua hizkuntza-mugen etsipenezko konponbideak bilatzera mugatu, egun gaiaren inguruan dagoen ebidentzia kontuan hartu gabe.

Gai honi buruz gehiago ikertu behar da, eta ebidentzia gehiago eraiki inplementazio-fase hipotetiko bat helburu bada. Baina berriro ere, azterketa honek argi erakusten du egungo paradigma eta “goldstandard”-ak oso urruti daudela ingurune elebidun batean itzultzaile automatiko bat ezartzetik.

## 6. Ondorioak

---

Makina bidezko edo automatikoak diren itzultzaileek ez dute osasun-arretan beren kontura ezartzeko eraginkortasun, zehaztasun edo egokitasunik erakutsi, nahiz eta hizkuntza-mugen kasuan tresna osagarri gisa erabil daitezkeen.

Itzulpena ez da aukera egokia ingurune elebidunetarako, non ez dagoen hizkuntza-mugarik. Hizkuntza-parekotasuna da komunikaziorako kulturalki segurua den espazioak sortzeko bidea, non itzulpena azken aukera gisa gorde beharko litzatekeen.

Hizkuntza-mugak direla eta, egungo “goldstandard”-a hizkuntza-parekotasuna da giza itzultzailea baino, bitartekari gabeko komunikazio zuzen eta osoa ematea ahalbidetzen baitu osasun-langileen eta pazienteen artean.

Osasun-sistemek konpetentzia kulturala, segurtasun kulturala, pazientearengan zentratutako arreta eta hizkuntza-parekidetasuna txertatu beharko lituzkete abangoardiako kontzeptu gisa hizkuntza-mugei aurre egitean.

Ikerketa gehiago egin behar dira gai honen inguruan, ebidentzia gehiago behar dira, inplementazio-fase bat eraiki nahi bada. Egungo paradigma eta “goldstandard”-a oso urruti daude ingurune elebidun batean itzultzaile automatiko bat inplementatzetik.

## 7. Interes-gatazkak:

---

Lanaren egilea eta zuzendariak eremu elebidun bateko osasun-sistema publikoko langile euskaldunak dira, eta, beraz, ikerketa honen emaitzak beraien egunerokotasunean eragina izateko aukerak interes-gatazkak sor diezazkieke.

Autoreek ez dute inongo interes ekonomikoren gatazkarik ikerketa honetan.

## 8. Bibliografia

---

- 1- Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. JAMA. 2007 Ots 28;297(8):831-41.
- 2- Institute of Medicine (US) Committee on Understanding and Eliminating Racial and Ethnic Disparities in Health Care. Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Health Care. Smedley BD, Stith AY, Nelson AR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003.
- 3- Taylor G. Migrants and refugees. Hemen: Papadopoulos I, ed. Transcultural health and social care: development of culturally competent practitioners. Edinburg [etab.]: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 45-63.

Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña, Aitor Montes Lasarte, Unai LarrinagaTorrontegui

- 4- United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR) (ed.). UNHCR Statistical Yearbook 2012 [Internet]. Geneva: UNHCR;2013 [Kontsulta: 2021-02-22]. 172 or. Eskuragarri: [https://www.unhcr.org/static/statistical\\_yearbook/2012/2012-12\\_SYB12\\_FULLBOOK\\_low.zip](https://www.unhcr.org/static/statistical_yearbook/2012/2012-12_SYB12_FULLBOOK_low.zip)
- 5-Tervalon M, Murray-Garcia J. Cultural humility versus cultural competence: a critical distinction in defining physician training outcomes in multicultural education. *J Health Care Poor Underserved* 1998; 9:117-25.
- 6-Betancourt et al., Defining Cultural Competence: A Practical Framework for Addressing Racial/Ethnic Disparities in Health and Health Care. *Public Health Reports / July-August 2003 / Volume 118*. Association of Schools of Public Health. P 293- 303. USA.
- 7-Meeuwesen L, Twilt S, ten Thije JD, Harmsen H. "Ne diyor?" (What does she say?): informal interpreting in general practice. *Patient EducCouns*. 2010 Aza;81(2):198-203.
- 8- Patil S, Davies P. Use of Google Translate in medical communication: evaluation of accuray. *BMJ*. 2014 Abe 15;349:g7392.
- 9- Bouillon P, Gerlach J, Spechbach H, Tsourakis N, Halimi S. BabelDr vs Google translate: a user study at Geneva University Hospitals (HUG) [Internet]. Hemen:20th Annual Conference of the European Association for MachineTranslation (EAMT). Praga:EAMT, 2017 [Kontsulta: 22-ots-2021]. 7 or. Eskuragarri: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:94511/ATTACHMENT01>
- 10- Osaraba [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osaraba. Itzulbide proiektuaren aurkezpena Araba ESiko profesionaleri; 2019 [kontsulta: 2021-2-22]. 1 or. Eskuragarri:<http://osaraba.eus/eu/itzulbide-proiektuaren-aurkezpena-araba-esiko-profesionalei/>
- 11- Panayiotou A, Gardner A, Williams S, Zucchi E, Mascitti-Meuter M, Goh AM, You E, Chong TW, Logiudice D, Lin X, Haralambous B, Batchelor F. Language Translation Apps in Health Care Settings: expert Opinion. *JMIR MhealthUhealth*. 2019 Api 9;7(4):e11316.
- 12- Starlander M, Bouillon P, Rayner M, Chatzichrisafis N, Hockey BA, Isahara H, Kanzaki K, Nakao Y, Santaholma M. Breaking the language barrier: machine assisted diagnosis using the medical speech translator. *Stud Health Technol Inform*. 2005;116: 811-6.
- 13- Müller F, Chandra S, Furaijat G, Kruse S, Waligorski A, Simmenroth A, Kleinert E. A Digital Communication Assistance Tool (DCAT) to Obtain Medical History from Foreign-Language Patients: Development and Pilot Testing in a Primary Health Care Center for Refugees. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 20;17(4):1368
- 14- Somers HL, Caress AL, EvansDG, Johnson MJ, LovelHJ, Mohamed Z. A computer-basedaid for communication between patients with limited English and their clinicians, using symbols and digitisedspeech. *Int J MedInform*. 2008 Abu;77(8):507-17.
- 15- Daniele F. Performance of an automatic translator in translating medical abstracts. *Heliyon*. 2019 Oct 21;5(10):e02687. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02687. Somers et al., A computer-based aid for communication between patients with limited English and their clinicians, using symbols and digitized speech. *International Journal of Medical Informatics* 77 (2008) 507-517.
- 16- Spechbach H, Gerlach J, MazouriKarker S, Tsourakis N, Combescure C, Bouillon P. A Speech-Enabled Fixed-Phrase Translator for Emergency Settings: Crossover Study. *JMIR Med Inform*. 2019 May 7;7(2):e13167.
- 17- Chen X, Acosta S, Barry AE. Evaluating the Accuracy of Google Translate for Diabetes Education Material. *JMIR Diabetes*. 2016 Eka 28;1(1):e3
- 18- Chen X, Acosta S, Barry AE. Machine or Human? Evaluating the Quality of a Language

- Translation Mobile App for Diabetes Education Material. JMIR Diabetes. 2017 Eka 29;2(1):e13.
- 19- Pecina P, Dušek O, Goeuriot L, Hajič J, Hlaváčová J, Jones GJ, Kelly L, Leveling J, Mareček D, Novák M, Popel M, Rosa R, Tamchyna A, Urešová Z. Adaptation of machine translation for multilingual information retrieval in the medical domain. ArtifIntell Med. 2014 Uzt;61(3):165-85.
- 20- Moberly T. Doctors are cautioned against using Google Translate in consultations. BMJ. 2018; 363: k4546.
- 21- Betancourt JR, Green AR, Carrillo JE, Ananeh-Firempong O 2nd. Defining cultural competence: a practical framework for addressing racial/ethnic disparities in health and health care. Public Health Rep. 2003 Uzt-Abu;118(4):293-302
- 22- Anderson LM, Scrimshaw SC, Fullilove MT, Fielding JE, Normand J; Task Force on Community Preventive Services. Culturally competent healthcare systems. A systematic review. Am J Prev Med. 2003 Api;24(3 Sup):68-79.
- 23- Curtis E, Jones R, Tipene-Leach D, Walker C, Loring B, Paine SJ, Reid P. Why cultural safety rather than cultural competency is required to achieve health equity: a literature review and recommended definition. Int J Equity Health. 2019 Aza 14;18(1):174.
- 24- Czapka EA, Gerwing J, Sagbakken M. Invisible rights: barriers and facilitators to access and use of interpreter services in health care settings by Polish migrants in Norway. Scand J Public Health. 2019 Aza;47(7):755-764
- 25- Lowell A, Kildea S, Liddle M, Cox B, Paterson B. Supporting aboriginal knowledge and practice in health care: lessons from a qualitative evaluation of the strong women, strong babies, strong culture program. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Ots 5;15:19.

## 10. Eranskinak

---

### 1. eranskina:

Bilaketa: (Automatic[All Fields] OR Machine[All Fields] OR App [All Fields]) AND (Translator[All Fields] OR Interpreter). Pubmed: 81 10 --> 8

4. A Digital Communication Assistance Tool (DCAT) to Obtain Medical History from Foreign-Language Patients: Development and Pilot Testing in a Primary Health Care Center for Refugees.
6. [Performance of an automatic translator in translating medical abstracts.](#)
12. A Speech-Enabled Fixed-Phrase Translator for Emergency Settings: Crossover Study.
13. [Language Translation Apps in Health Care Settings: Expert Opinion.](#)
32. [Machine or Human? Evaluating the Quality of a Language Translation Mobile App for Diabetes Education Material.](#)
36. [Evaluating the Accuracy of Google Translate for Diabetes Education Material.](#)
43. [Adaptation of machine translation for multilingual information retrieval in the medical domain.](#)
59. Breaking the Language Barrier: Machine Assisted Diagnosis Using the Medical Speech Translator

Adrian Unai Zelaia Arieta-Araunabeña, Aitor Montes Lasarte, Unai LarrinagaTorrontegui

Excluded studies: Identifying the machine translation error types with the greatest impact on post-editing effort. Clinical Key. 6<sup>2</sup>

4. A computer-based id for communication between patients with limited English and their clinicians, using symbols and digitised speech

## Konbertasen rola tumorearen garapenean eta metastasian

### *Role of convertases in cancer development and metastasis*

Ander MartinSan Sebastian<sup>1</sup>, Olatz Crende Arruabarrena<sup>2</sup>, Patricia García Gallastegi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UPV/EHU, Medikuntza eta Erizaintza Fakultateko Zelulen Biologia eta Histologia Saila

<sup>2</sup>UPV/EHU, Farmazia Fakultateko Zelulen Biologia eta Histologia Saila

[patricia.garcia@ehu.eus](mailto:patricia.garcia@ehu.eus)

### Laburpena

Konbertasak proproteina inaktiboak heltzeaz arduratzen diren serin proteasak dira. Orain arte, zortzi konbertasa mota deskribatu dira: PC1, PC2, furina, PC4, PC5, PACE4, PC7, SKI-1 eta PCSK9. Haien funtzioak askotarikoak dira eta, neurri handi batean, ezinbestekoak. Horregatik, haren espresioan emandako edozein aldaketak homeostasian eragiten du eta patologiak sortzen ditu. Azpimarratzekoa da, bai PCSK9 proteasak hiperkolesterolemian baifurinak 2019-NCov infekzioan duten garrantzia. Konbertasen inplikazioa batez ere garapen tumoralean aztertu da. Atxikitze-molekulen, metaloproteasen eta molekula proinflamatorioen heltzean duten parte-hartzea deskribatu da, horiek guztiak garapen tumoralean inplikaturik baitaude. Bestalde, zenbait konbertasaren inhibizioarekin tumoreen sorrera moteltzea lortzen dela frogatu da, prozesu horretan duen garrantzia egiaztatzen duelarik. Halaber, konbertasak mikroingurune tumoralean agertzen dira, zehazki *Liver sinusoidal endothelial cells* (LSEC) direlakoetan. Duela gutxi, mota zelular horretako PACE4 eta PCSK9 konbertasen espresioaren aldaketa deskribatu da, koloneko tumore-zelula metastasikoetatik eratorritako bitartekoekin kontaktuan jartzen denean. Behaketa horrek aukera ematen du konbertasek gibleko prozesu metastasikoan duten inplikazioa aztertzeko eta proteina horiek diana terapeutiko berri bat izan daitezkeela pentsatzeko.

*Gako-hitzak: Zelula endotelial hepatikoa, Konbertasak, Kolona, Mikroingurune tumorala*

### Abstract

*Convertases are serine proteases responsible for the maturation of inactive proproteins. To date there are eight types of converters described PC1, PC2, Furine, PC4, PC5, PACE4, PC7, SKI-1 and PCSK9. The functions they perform are very diverse and, to a large extent, indispensable. Therefore, any alteration in their expression affects homeostasis and leads to pathologies. The involvement of PCSK9 in hypercholesterolemia and the involvement of Furine in 2019-NCov infection should be noted. One of the pathologies in which the involvement of convertases has been most studied is the development of tumours. Their involvement in the maturation of adhesion molecules, metalloproteases and proinflammatory molecules, all of which are involved in tumour development, has been described. On the other hand, it has been observed that, when certain convertases are inhibited, the formation of tumours is slowed down, which shows their involvement in this process. Likewise, convertases are present in the tumour microenvironment, specifically in Liver sinusoidal endothelial cells (LSEC). Recently, the variation in the expression of PACE4 and PCSK9 convertases in this cell type when it comes into contact with media derived from metastatic colon tumour cells has been described. This observation opens the door to study the involvement of convertases in the hepatic metastasis process and suggests that these proteins could be a new therapeutic target.*

*Keywords: Hepatic endothelial cell, Convertases, Colon, Tumor microenvironment*

Bidalia: 352 - 21.01.14

Onartua: 2021.04.23

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.353>

## 1. Konbertasak

1967an insulina proforma inaktibo batean sortzen zela ikusi zen, eta horrek itzulpen osteko aldaketak jasan behar izan zituela forma aktibora iristeko. Molekula hori proinsulina da, eta proproteinen konbertasen aurkikuntza ahalbidetu zuen, proteina inaktiboak heltzearen erantzule baitira (1). Haren aurkikuntza 60ko hamarkadako den arren, lehen konbertasa ez da 1990. urtera arte karakterizatuko, orduan hasi baitziren deskribatzen orain arte ezagutzen ditugun forma guztiak (2). Molekula horiek lotura peptidikoak hidrolizatzeaz arduratzen diren entzima serin proteasak dira, eta horietako bakoitza ebaki-puntu ezberdin baterako espezifikoak da. Orain arte 9 molekulaz osatuta dagoen familia da, eta PCSK1etik-9ra izenda daitezkeen arren, ezagunagoak dira nomenklatura honekin: PC1, PC2, furina, PC4, PC5, aminoazido basikoak zatitzeko entzima 4 (PACE4), PC7, azpilisina kexina 1 isoentzima (SKI-1; S1P izenez ere ezaguna) eta subtilisina kexina 9 proproteina konbertasa (PCSK9). Aipatzekoa da, halaber, konbertasen barruan azpifamilia bat dagoela, furina motako konbertasak izenez ezagutzen dena, konbertasa horren antzeko mozte-patroiak dituztelako. Hurrengo hauek dira konbertasa horiek: furina, PACE4, PC5 eta PC7 (3).

Konbertasak ehun ezberdinetan adierazten dira, salbuespenak PC1a eta PC2a sistema neuroendokrinoan eta PC4a barrabil eta obulutegien hozi-zeluletan baitaude. Zelularen barruko kokapenari dagokionez ere aldakorra da, PC1, 2 eta PC5en kasuan jariatze-besikuletan kokatzen dira, eta gainerakoak Trans Golgi eta endosometan daude. Knock-out saguetan proteina konbertasen galerak akats larriak eragin ditzake; hazkuntza eta garapenean (PC1), kalteak timo guruinean (PC7), metabolismoan (PC2), ernalgarritasunean (PC4), eta PACE4 eta furina faltaren kasuan saguaren heriotza goiztiarra eragin dezake (1. irudian laburtua).

PROTEINA KONBERTASA	SIZE	EHUNEN KOKAPENA	LOKALIZAZIO ZELULARRA	KO FENOTIPOA
Furina	794	Zabala	TGN/Endosoma	Enbrioiaren heriotza 10.5 egunean
PC7	785	Zabala	TGN/Endosoma	Timo guruinaren akatsak
PC5/6A*	915	Zabala	Jariatze besikulak	ED
PC5/6B*	1877	Zabala	TGN/Endosoma	ED
PACE 4	963	Zabala	TGN/Endosoma	Enbrioiaren heriotza 15.5 egunean, buruko eta NSZ akatsak
PC1/3	753	Sistema Neuroendokrinoia	Jariatze-besikulak	Saguan hazkuntza-akatsak GHRH eta POMC prozesamenduan, hiperproinsulinemia
PC2	638	Sistema Neuroendokrinoia	Jariatze-besikulak	Hipoguzemia, proinsulinemia, glukagon -urritasuna, peptido opioideak prozesatzeko akatsa.
PC 4	655	Hoji zeluletan	ED	Ernalgarritasun osoa arretan, arina emeetan

- 1. irudia.** Proteina konbertasen lokalizazioa ehunetan, zeluletan eta Knock-out (KO) saguen fenotipoa. ED: ez dago daturik (Thomas *et al.*, 2002 erreferentziatik birmoldatuta).



## 2. Konbertasak eta haien funtzioa

---

Konbertasen kokapen tisuarra askotarikoa da. Horrela, furina, PC7 eta SKI-1 konbertasak nonahikoak dira, PC1a eta PC2a neuroendokrinoak, PC4a hozi-ehunetan dago, PC5a eta PACE4a giltzurrunetan edo hesteetan, beste organo batzuen artean, eta, azkenik, PCSK9a gibelean, hesteetan eta giltzurrunetan dago. Kokapenari gehitu behar zaio PC1, PC2, PC5, PACE4 eta PCSK9 konbertasak jariatuak direla, eta, beraz, plasman egon daitezkeela. Konbergentzia eta lokalizazio mota horiekin, logikoa da pentsatzea funtzio fisiologiko ugari dituztela. Adibidez, PC4ak, lerro germinalean dagoenez, ezinbesteko funtzioa betetzen du gizonezkoen ugalkortasunean, eta, beste alde batetik, PC2a ezinbestekoa da garapen-atzerapenak ez gauzatzeko saguetan (2). Furina, SKI-1 eta PC5 konbertasen kasuan, molekula horietarako knock-out banakoak egitean, enbrioiaren garapena ez da gauzatzen, eta horrek bizitzarako ezinbestekoak direla erakusten du. Era berean, nabarmentzekoa da konbertasa horiek guztiek maila homeostatikoan betetzen duten zeregina, proteina aktiboaren proportzioak eta proforma inaktiboa erregulatzearen bidez (4).

## 3. Konbertasak patologian

---

Molekula horiek funtzio ugari dituztela kontuan hartuta, logikoa da pentsatzea haien nahasmendua hainbat patologiatan inplikaturik dagoela. Horrela, PCSK9ak hiperkolesterolemian eta eratorritako arteriosklerosian duen inplikazioa deskribatu da. Horren arrazoia da PCSK9agai dela gibelean dagoen LDL kolesterolaren hartzaila hidrolizatzen eta, hartzailaren mailak murriztean, zelula hepatikoek ezin dutela LDL kolesterola barneratu, eta, horrela, kolesterolaren maila plasmatikoa handitu egiten da. Izan ere, hainbestekoa da PCSK9aren inplikazioa gaixotasun honetan, molekula horren aurkako antigorputzak garatzen ari baitira LDL kolesterol plasmatikokoaren mailak murrizten saiatzeko (5).

Bestalde, konbertasek beste gaixotasun mota batzuetan duten inplikazioa ere deskribatu da. Adibidez, furinak berebiziko garrantzia du ebola edo 2019-nCoV birusak eragindako infekzio biralean. 2019-NCoV birusak mundu-mailan eragin handia izan duenez, haren infekzio-mekanismoaren azterketa lehentasunezkoa izaten ari da. Horrela, infekzioa ahalbidetzen duen eta birusaren mintzean adierazten den proteina batek furinak ezagutzen duen ebaketa-puntu bat duela frogatu da. Horrek erakusten du furina inplikaturik egon daitekeela proteina horren heltze-prozesuan, birusaren infekzio-mekanismoa bultzatuz (6). Era berean, furinak Alzheimerrean eragiten duten plaka amiloideoen eraketan parte hartzen du. Baina, batez ere, konbertasek tumore-garapenean duten eginkizuna aztertzen ari dira, erakutsi baita hainbat rol betetzen dituztela tumore-garapenean eta kokapenean arabera (1).

## 4. Konbertasak minbizian

---

Konbertasek tumorearen gaitasun inbaditzailean eta tumore primarioaren garapenean inplikaturik dauden hainbat molekulari heltzen diete, adibidez, metaloproteinasei eta lotura-proteinak diren integrinei eta kadherinei. Beraz, garapen tumoralaren eta konbertasen artean erlazio zuzena dago. Hala, tumore desberdinetako konbertasa-mailetan aldaketak daude, adibidez, buruko, lepoko eta azaleko tumoreetan PACE4aren gehiegizko espresioa (7).

Behaketa horien ondorioz, azterketa molekularrak egin behar izan dira, konbertasen espresio-mailetan aldaketa horiek zergatik gertatzen diren ulertzen saiatzeko. Horrela, frogatu da furina eta PACE4 konbertasak 3 estromelisinaren (MMP-11 edo Str-3) heltzean inplikaturik daudela. Molekula horien forma heldu eta aktiboa tumoreen inbasioan inplikaturik dagoen metaloproteasa (MMP) da. Halaber, mintzaren metaloproteasek (MT-MMP), hazkuntza-faktoreek eta kadherina bezalako atxikitze-molekulak aminoazidoen antzeko ereduak dituzte. Beraz, badirudi furinak eta PACE4ak azken molekula horiek aktiba ditzaketela (8). Ikusi da, halaber, furina eta PC5a MT1-MMPei eta PACE4a MT2-MMPei heltzeko gai direla. Ezaugarri hori bereziki interesgarria da tumorearen

Ander Martin San Sebastian, Olatz Crende Arruabarrena, Patricia García Gallastegi

garapenean; izan ere, metaloproteasak gai dira zelulaz kanpoko matrizearen osagaiak degradatzeko eta, horrela, tumorea garatzeko eta barreiatzeko (9).

Prozesu tumoraleko konbertasen beste alde aztertuenetako bat atxikitze-molekulei heltzeko gaitasuna da. Lehenik eta behin, furinak eta PC5ak integrinen alfa azpiunitateen heldutasunean duten inplikazioa erakutsi da. Era berean, PC7ak eta PC5ak kadherinen proE-kadherinei heltzean jarduten dute, E-kadherinak sortzea ahalbidetuz, zelulen arteko loturetan oso ugariak diren atxikitze-molekulak, hain zuzen (10). Furina ICAM-1 eta VCAM-1atxikitze-molekulenaktibazio-prozesuan ere inplikaturata dago. Konbertasen ezaugarri hori funtsezkoa da tumorearen garapenean; izan ere, metastasia gertatzen denez, tumore-zelulek migratu egiten dute, eta nitxo aktibatura iritsi behar dute, non atxikitze molekula ugariak diren, hartara, atxikitze eta tumore metastasikoa eratzen hasteko (11).

Minbiziaren eta hantura-prozesuaren arteko erlazioa oso ondo aztertu da, eta horrek agerian uzten du konbertasek minbizian duten papera ikertzeko interesa. Ikusi da furinak eta PACE4ak funtsezko eginkizuna dutela prozesu tumoralean inplikaturata dauden molekula proinflamatorioen heltzean, hala nola TGF-1. Halaber, furinaren familiako konbertasek berebiziko garrantzia dute hanturak eragindako angiogenesisian adierazten diren faktoreei heltzen. Faktore horiek VEGF, PDGF eta IGF dira (12). Nabarmenezkoa da furina gai dela IGF-1 hartzailea ontzeko, metastasian erabakigarria den hazkunde-faktorea (11). Hala, Siegfriedek eta laguntzaileek 2020an egindako ikerketan, furinaren familiaren konbertasak inhibituz ziren zelula endotelialen kultibo batean, eta koloneko zelula metastasikoak gehitu ziren, azken horien atxikimendua aztertuz. Ikusi zenez, furinaren familiako konbertasak inhibitzean, zelula metastasikoen atxikitze-mailak nabarmenki murrizten dira. Beraz, konbertasa horiek eragina dute endotelioaren aktibazioan, hantura-bitartekarien heltzearen bidez. Horretaz gain, tumorearen garapenean inplikaturata ere badaude, IGF-1aren heltzeari esker. Modu horretan, TNF-alfaren pilaketa errazten da, garapen metastasikorako beharrezkoa den seinalizazio-bidea ahalbidetuz (12).

Konbertasen hantura-prozesuan eta garapen tumoralean duten zereginarekin bat etorritik, immunoterapia bidezko minbiziaren tratamenduetan eginkizunik duten aztertu da, zehazki PD1aren aurkako antigorputzetan. Tratamendu horietan, T linfozito ahitu ugari detektatzen dira epe luzera, ugaltzeko eta zitoxikotasun txikiagoa dutenak. Zelula horiek PD-1 hartzaile maila eta FAS hartzaile bidezko apoptosi-maila handiagoak dituzte. Furina eta PC7 konbertasak inhibituz, bi fenomeno horiek leheneratzea lortu da, T linfozito ahituen kopurua murriztuz. Horri esker, minbizi errepikatuak tratatzeko konbertasen inhibitzaileak erabiltzeko aukera dago; izan ere, immunoterapiarekin tratatu dira dagoeneko, T linfozito ahituak berraktibatuzko (13).

Era berean, garrantzi handikoa da garapen tumoralean PCSK9ak LDL kolesterolen hartzailearen mailak erregulatzeko duen zeregina. Konbertasa hori gibelean adierazten da batez ere, eta gibeledako metastasian duen eragina aztertu da. Modu horretan, PCSK9aespresatzen ez duten hepatozito primarioek TNF-alfa mailak baxu mantenduz kolesterol intrazelularren maila erregulatu dutenez, gibelaren estroma eta apoptosiaren zelula metastasikoak babesten dituztela ikusi da. Maila molekularreko behaketa horiek PCSK9a adierazten ez duten saguetan egiaztatu dira. Horrela, ikusi da nola PCSK9aespresatzen ez duten saguak sagu basatiekin alderatuta melanoma-zelula metastasikoak injektatzean baino metastasi-maila nabarmen baxuagoa duten(14).

Azken fenomeno hori, gibeledako metastasia, aztertuenetako bat da. Bereziki interesgarria da koloneko kartzinomaren gibeledako metastasia aztertzea; izan ere, kolonekoa lehen mailako tumore ohikoenetako bat da, eta gibela metastatizatze joera du, metastasi mota hori ohikoenetako bat bihurtuz. Prozesu horretan, konbertasek ere funtsezko zeregina dute. Azterlan horiek egin dira, batetik, furinaren familiaren konbertasekin, hau da, furina, PACE4, PC5 eta PC7arekin, eta, bestetik, PC1 eta PC2arekin. Furinaren familiako konbertasak aztertuz, hiru inhibitzaile erabili dira: alfa-PDXa, Spn4A eta ppFurina. PC1 eta PC2aren kasuan, bi konbertasa horiek metastasian duten forma aktiboaren eta inaktiboaren mailak aztertu ziren.

Alfa-PDX inhibitzailearekin egindako azterlanaren kasuan, egiaztatu zen metastasia gertatu aurretik endotelioa aktibatu behar dela. Endotelioa aktibatzeke, IL-1, IL-6 eta TNF-alfa jariatzen dira, baita VEGF, IGF-1, PDGF eta endotelina ere; horiek guztiak, neurri handi batean, konbertasen bidez aktibatzen dira. Interes berezikoak da IGF-1a, eta haren hartzailea furinak erregulatzen du, lehen adierazi bezala. Hazkunde-faktore hau apoptosia blokeatzeko gai da, horrela tumorearen garapena bultzatzen du eta E-selektina eta TNF-alfa mailak aldatzen ditu. Horrela, alfa-PDX inhibitzailea gehitzean, endotelioari atxikitzeke zelula metastasikoetan beharrezkoa den E-selektinaren espresioa jaitsi egin zela ikusi zen, baita IL-1 eta TNF-alfa mailak eta tumoreen baskularizazioa murriztu egin zirela ere. Modu horretan, ondoriozta daiteke furinaren familiako konbertasak endotelioaren aktibazioan inplikaturik daudela (15).

Spn4A inhibitzailearen efektua furinaren familiako konbertasen inhibizioan alfa-PDXarena baino 50 aldiz handiagoa da. Horrela, Spn4A erabiliz, koloneko tumore-zeluletan proPDGF-A eta proIGF-1R direlakoen prozesamendua blokeatu zen. Era berean, furinaren inhibizioak MT1-MMParen aktibazioaren murrizketa eragin zuen, eta, bestalde, PACE4, PC5 eta PC7aren inhibizioa gertatu zen cPDGF-A eta VEGF-C substratuen blokeoaren ondorioz. Izan ere, azken bi horiek funtsezko faktoreak dira angiogenesisian eta tumore-progresioan (16). PpFurina inhibitzaile gisa erabiltzeak PDGFaren eta IGF-1Raren produkzioaren beharrezkoa eragin zuen, eta koloneko gibelesko metastasiaren mailak ere behera egin zuen (15). 3 azterlan horiek erakusten dute furinaren familiako konbertasak funtsezko eginkizuna dutela koloneko gibelesko metastasian, eta fenomeno hori prebenitzeko jomuga terapeutiko gisa funtziona dezaketela.

Garrantzitsua da aipatzea furinaren familiaren konbertasak prozesu horretan inplikatzeaz gain, PC1ak eta PC2ak duten zeregina ere aztertu dela. Konbertasa horiek erretikulu endoplasmatikoko proforma inaktibo eran sortzen eta Golgi aparatuan heldzen dira. Heltzeko, PC2ak 7b2 proteina behar du, chaperonen familiako proteina bat. Gibelesko metastasian PC1 eta PC2 aktiboaren gainespresioa detektatzen da. Era berean, 7b2-ko gainespresioa ikusten da, eta horrek azal lezake PC2 aktiboaren igoera. Koloneko tumore primarioetan ere hori gertatzen denez, iradoki daiteke konbertasa aktiboak gainespresaturik dituzten zelulek migratzeko eta gibelesko metastasia sortzeko joera nabariagoa izango dutela (17).

## 5. Konbertasen rola mikroingurune tumoralean

Tumore-zelulen konbertasak betetzen duten papera asko aztertzen ari den arren, oraindik asko dago jakiteko entzima horiek tumorearen mikroingurunean duten eginkizunari dagokionez. Zehazki, koloneko minbizien gibelesko metastasian sinusoidaleko hepatiko osatzen duten zelula endotelialen — Liver Sinusoidal Endothelial Cell (LSEC) izenez ere ezagutzen direnak— konbertasak aztertzea interesgarria izan daiteke. Zelula mota horrek funtzio fisiologiko ugari ditu, hala nola odoleko makromolekulak edo partikula txikiak ezabatzea edo haien rol immunologikoa, IGG eta lipopolisakaridoa kenduz. Baina gibelesko metastasien garapenean ere funtsezko eginkizuna du (18).

LSECKek metastasian dituzten rolen artean, tumore-zelulak lotzea ahalbidetzen duten atxikitzemolekulak adierazteko gaitasuna nabarmentzen da. Horrela, seinale inflamatorioak endoteliora iristean, zelula horiek E-selektina, VCAM-1 eta ICAM-1 atxikitzemolekulak adierazten hasten dira, eta horrela tumore-zelulei atxikitzeke bide ematen die. E-selektina diapedesi-prozesuarekin eta tumore-zelulen migrazio transendotelialarekin erlazionatu da (19). Bestalde, ICAM-1ek kartzinoma kolorrektalaren (KKR) potentzial metastatikoarekin erlazio handia duela erakutsi da. *In vitro* eredu bidez frogatu da KKRaren zelula metastasikoaren LFA-1aren eta zelula endotelialen ICAM-1aren arteko elkarrekintza IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-alfa eta PGE2 mailetan igoerak eragiten dituela eta parametro horiek *in vivo* metastasietan aldatuta daudela. VEGF, MMP-1 eta MMP-9 mailak ere aldatzen direla ikusi da, eta horrek lotura horren eta angiogenesiaren arteko erlazioa adierazten du (20). Odol-hodiak sortzea funtsezko fenomenoetako bat da garapen metastasikoan. LSECKak dira tumorea irratitu eta hazkunde metastasikoa ahalbidetzen duten hodi horiek eratzeaz arduratzen direnak (21). Zelula mota hori,

Ander Martin San Sebastian, Olatz Crende Arruabarrena, Patricia García Gallastegi

gainera, MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor), KKR zelulak gibelera erakartzen dituen molekula kimiotaktikoa, jariatzeko gai da.

Horrek erakusten du LSECek zuzeneko inplikazioa dutela gibeledako metastasien eraketan. Era berean, aipatutako fenomeno guztiak —atxikitze molekulen espresioa, angiogenesisia, molekulen jariazea— konbertasak eraginez bideratzen dira. Horri esker pentsa daiteke LSECek konbertasak espresatzen dituztela, substratuak prozesatzeko gai direnak eta prozesu metastasikoan zuzeneko inplikazioa dutenak.

Horrela, konbertasak aztertzea oso lagungarria izan daiteke gibeledako metastasiaren garapena eta funtzionamendua ulertzeko. Izan ere, duela gutxi, gure taldeak erakutsi du, koloneko tumore-zelula metastasikoek jariatutako konposatuak zelula endotelialekin harremanetan jartzean, aldaketak gertatzen direla konbertasak mRNA mailetan LSECetan (argitaratzeke dagoen azterketa). Azterketa horiek guztiek garrantzi handia dute konbertasak aldetik, baina betiere tumorearen ikuspegitik; eremu handia geratuko litzateke gaixotasunaren garapenean mikroingurune tumoreko zeluleko konbertasak kasuan esploratzeko, eta zehatzago esanda, LSEC direlakoetan.

Bestalde, azken urteotan frogatu da exosomak, hau da, zelulen arteko komunikazioa ahalbidetzen duten mikroboskula estrazelularrak, koloneko kartzinomaren gibeledako metastasien inplikaturik daudela. Exosoma horiek KKRaren zelulek jariatutako lituzkete, eta, horrela, endotelioa aktibatzea lortuko litzateke, eta arestian aipatutako fenomenoak gertatzea, hala nola LSECek atxikitze molekulen espresioa (22). Baina, fenomeno hau ez da oso sakonki aztertu, eta kontrako norabidean ematea ere posible da, hau da, zelula endotelialak exosomak jariatu eta horiek tumore-zelulen gain eragitea, edo forma parakrinoan ondoko zelula endotelialean.

Horrela, pentsa daiteke exosoma horien edukirik tumore-zelulen konbertasak aktibazioan ondorioak izango dituela, eragin prometastatiko bat izanik, koloneko minbizi-zelulen gibeledako metastasia bultzatuz.

## 6. Eztabaida

---

Azaldu den bezala, badirudi proteina konbertasak minbizia tratatzeko balizko diana terapeutikoa direla; izan ere, inhibituz gero, angiogenesi-prozesua geldiaraz lezake, edo minbiziaren agresibitatea murriztu. Baina horretaz ziur egon ahal izateko, arlo honetako ikerketekin jarraitzea beharrezkoa da; funtzio ugari betetzen dituztenez, erabateko inhibizioak edo inhibizio partzialak ditzakeen ondorio guztiak ezagutu arte, horietako batzuk kaltegarriak izan daitezke eta. Gainera, zenbait ikerketak erakusten dute konbertasak batzuk gaiespresatzeak tumorearen erregresioan lagundu dezakeela. Azkenik, aurretik adierazi den bezala, gibeledako zelula sinusoidalak konbertasekin, beste ikerketa-ildo bat ireki da, metastasi hepatikoa duen koloneko minbiziarentzako tratamendu zehatzagoak garatzea ekar dezakeena. Horiek nabarmen murriztu ditzakete egungo tratamenduek eragindako albo-ondorioak.

## 7. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Artenstein AW, & Opal SM. Proprotein convertases in health and disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:2507-2518.
2. Seidah NG. The proprotein convertases, 20 years later. *Methods in Molecular Biology*. 2011;768:23-57.
3. Seidah NG & Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012;11(5):367-383.

4. Seidah NG, Mayer G, Zaid A, Rousselet E, Nassoury N, Poirier S, Essalmani R, Prat A. The activation and physiological functions of the proprotein convertases. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2008;40(6-7):1111-1125.
5. Seidah NG. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Inhibitors in the Treatment of Hypercholesterolemia and other Pathologies. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(17):3161-3172.
6. Coutard B, Valle C, Lamballerie XDe, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furinlike cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*. 2020;176(4):1-4.
7. Khatib AM, Siegfried G, Chrétien M, Metrakos P, Seidah NG. Proprotein convertases in tumor progression and malignancy: Novel targets in cancer therapy. *American Journal of Pathology*. 2002;160(6): 1921-1935.
8. Bassi DE, Mahloogi H, Klein-Szanto AJP. The proprotein convertases furin and PACE4 play a significant role in tumor progression. *Molecular Carcinogenesis*. 2000;28(2):63-69.
9. Bassi DE, Fu J, De Cicco RL, Klein-Szanto AJP. Proprotein convertases: "Master switches" in the regulation of tumor growth and progression. *Molecular Carcinogenesis*. 2005;44(3):151-161.
10. Posthaus H, Dubois CM, Müller E. Novel insights into cadherin processing by subtilisin-like convertases. *FEBS Letters*. 2003;536(1-3):203-208.
11. Jaaks P, & Bernasconi M. The proprotein convertase furin in tumour progression. *International Journal of Cancer*. 2017;141(4):654-663.
12. Siegfried G, Descarpentrie J, Evrard S, Khatib AM. Proprotein convertases: Key players in inflammation-related malignancies and metastasis. In *Cancer Letters*. 2020;473:50-61.
13. Tome M, Pappalardo A, Soulet F, Lopez JJ, Olaizola J, Leger Y, Dubreuil M, Mouchard A, Fessart D, Delom F, Pitard V, Bechade D, Fonck M, Rosado JA, Ghiringhelli F, Dechanet-Merville J, Soubeyran I, Siegfried G, Evrard S, Khatib AM. Inactivation of proprotein convertases in T cells inhibits PD-1 expression and creates a favorable immune microenvironment in colorectal cancer. *Cancer Research*. 2019;79(19): 5008-5021.
14. Sun X, Essalmani R, Day R, Khatib AM, Seidah NG, Prat A. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 deficiency reduces melanoma metastasis in liver. *Neoplasia (United States)*. 2012;14(12):1122-1131.
15. Scamuffa N, Sfaxi F, Ma J, Lalou C, Seidah N, Calvo F, Khatib AM. Prodomain of the proprotein convertase subtilisin/kexin Furin (ppfurin) protects from tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*. 2014;35(3):528-536.
16. Sfaxi F, Scamuffa N, Lalou C, Ma J, Metrakos P, Siegfried G, Ragg H, Bikfalvi A, Calvo F, Khatib AM. Repression of liver colorectal metastasis by the serpin Spn4A a naturally occurring inhibitor of the constitutive secretory proprotein convertases. *Oncotarget*. 2014;5(12):4195-4210.
17. Tzimas GN, Chevet E, Jenna S, Nguyễn DT, Khatib AM, Marcus V, Zhang Y, Chrétien M, Seidah N, Metrakos P. Abnormal expression and processing of the proprotein convertases PC1 and PC2 in human colorectal liver metastases. *BMC Cancer*. 2005;5:1-11.
18. DeLeve LD, & Maretti-Mira AC. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update. *Seminars in Liver Disease*. 2017;37(4):377-387.
19. Brodt P. Role of the microenvironment in liver metastasis: From pre- to prometastatic niches. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(24):5971-5982.
20. Benedicto A, Herrero A, Romayor I, Marquez J, Smedsrød B, Olaso E, Arteta B. Liver sinusoidal endothelial cell ICAM-1 mediated tumor/endothelial crosstalk drives the development of

Ander Martin San Sebastian, Olatz Crende Arruabarrena, Patricia García Gallastegi

- liver metastasis by initiating inflammatory and angiogenic responses. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-12.
21. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Experimental Biology and Medicine*. 2016;241(15):1639-1652.
  22. Ruiz-López L, Blancas I, Garrido JM, Mut-Salud N, Moya-Jódar M, Osuna A, Rodríguez-Serrano F. The role of exosomes on colorectal cancer: A review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2018;33(4):792-799.
  23. Thomas G. Furin at the cutting edge: from protein traffic to embryogenesis and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2002;3:753-766.



## Botulismoa, kasu bat oinarri hartuta

### *Botulism, a case report*

Larraitz Etxeberria Arizmendi<sup>1</sup>, Amaia Palomar Palacios<sup>1</sup>, Nerea Beristain Mendizabal<sup>1</sup>, Laura Mungia Nieva<sup>1</sup>, Lorea Alvarez Guerrico<sup>2</sup>, Miguel Urtasun Ocariz<sup>3</sup>, Jose Ramon Aginaga Badiola<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Donostia Unibertsitate Ospitaleko Larrialdi Zerbitzua

<sup>2</sup> Gipuzkoako Osasun Publikoko Zuzendariordetza, Epidemiologia Unitatea

<sup>3</sup> Donostia Unibertsitate Ospitaleko Neurologia Zerbitzua

*larraitz.echeverriarizmendi@osakidetza.eus*

### Laburpena

Botulismoa *Clostridium botulinum* bakterioak sortzen duen neurotoxinak eragindako gaixotasuna da. Lotura neuromuskularretan eragiten duenez, oso larria izatera irits daitekeen sindrome klinikoa eragin dezake, arnas muskuluen paralisia eragiteraino. Kutsatzeko erarik ohikoena, elikagai bidezkoa da, agerraldi epidemiologiko gehienak elikagaiak prestatzeko metodo desegokiekin erlazionatuta egonda. Horregatik, nahitaezkoa da kasu susmagarri guztiak garaiz identifikatzea horien aurrean neurriak sasoiz hartu ahal izateko.

Donostia Unibertsitate Ospitaleko Larrialdi Zerbitzura botulismoaren susmo klinikoa zuen 23 urteko emakumea bertaratu zen, etxean egindako hegaluze-kontserba kontsumitu ondoren; azkenik Neurologiako zerbitzuan ingresatuta geratu zen. Diagnostikoa egiteko beharrezkoa da lagin kliniko batean edo elikagai susmagarriaren lagin batean toxina botulinikoa detektatzea. Era berean, kutsatuta dagoen elikagaiaren identifikazioa egitea garrantzitsua da, horrela pertsona gehiagoren kutsatzeak saihestu ahal izateko. Hori dela eta, botulismoa, osasun publikoko emergentzia eta berehala jakinarazi behar den aitortu beharreko gaixotasuna da.

Gako-hitzak: botulismoa, elikagai-intoxikazioa, antitoxina botulinikoa.

### Abstract

*Botulism is a disease resulting from the action of a neurotoxin released by the bacterium Clostridium botulinum. Due to its effect at the neuromuscular junction, it can lead to a severe clinical syndrome that may progress to weakening of the breathing muscle and respiratory arrest. The most common way of infection is the result of the consumption of contaminated food, typically related to improper methods of food preparation. Therefore, it is very important to detect all the suspected cases at an early stage so that necessary measures can be taken.*

*A 23 years old woman with clinical suspicion of botulism was presented in the Emergency room of Donostia University Hospital after eating a home prepared tuna can, being finally admitted to Neurology ward. For botulism diagnosis, a serum/stool sample or a sample of the suspected food-can is needed to detect and confirm the presence of botulinic toxin. Additionally, it is crucial to identify the poisoned products to avoid more infected cases. Thus, botulism is a notifiable disease and should always be reported to a public health institution.*

*Keywords: Botulism, foodborne diseases, botulinum antitoxin*

Larraitx Etxeberria Arizmendi, Amaia Palomar Palacios, Nerea Beristain Mendizabal, Laura Mungia Nieva, Lorea Alvarez Guerrico, Miguel Urtasun Ocariz, Jose Ramon Aginaga Badiola

Bidalia: 354 - 21.01.27

Onartua: 2021.05.07

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.354>

## 1. Sarrera

*Clostridium botulinum* bakterioak sortzen duen neurotoxinak botulismoa eragiten du, oso larria eta hilgarria izan daitekeen gaixotasun arraroa. *Clostridium botulinum* endospora erara bizi den bazilo anaerobioa da. Bazilo hori mundu osoan aurki dezakegu, bere erreserborio naturalak lurzorua, uretako sedimentuak eta animalia batzuen hesteak izanik. Gure herrialdean B genotipoa da gaixotasunaren eragile nagusia. Horrez gain, *Clostridium baratii* sortutako F neurotoxina eta *Clostridium butyricum* bakterioek sortutako E neurotoxina ere izan daitezke gaixotasunaren sortzaile noiz edo noiz.

*Clostridium botulinum* bakterioak sortzen duen neurotoxinak azetilkolinaren askapena blokeatzen du lotura neuromuskularrean nerbio-kinadaren transmisioa ekidinez. Ondorioz, beheranzkoa eta simetrikoa den paralisia (paralisi flazidoa) eragiten du. Horrek, kasu larrietan, arnas muskuluen paralisia eragin dezake, eta, hori dela eta, elikagai kutsatuen banaketa saihestea osasun publikoko emergentzia da, botulismoa aitortu beharreko gaixotasuna izanik (1).

Neurotoxina horiek irenstea izaten da botulismo izenez ezagutzen dugun sindrome klinikoaren jatorri ohikoena, elikagaien bidezko transmisioa, alegia. Hala ere, hainbat transmisio modu ezagutzen dira:

- Gure inguruneko agerraldi epidemiologiko gehienak elikagaiak prestatzeko metodo okerrekin daude erlazionatuta. Elikagaien kontserbak prestatzeko orduan beharrezko tenperatura eta denbora ez erabiltzeak *Clostridium* endospora inaktibatzea ekidingo du eta horrek neurotoxina sortzea ahalbidetu. Endospora inaktibatzeke, elikagaia 10 minutuz 121 gradutan irakitea beharrezkoa da. Hori dela eta, toxina azidotasun gutxiko (4,5eko pH-a baino gehiagoko) elikagaietan eta hermetikoki etxean ontziratu eta hozkailutik kanpo mantendutakoetan ager daiteke gehienbat.
- Hesteen kolonizazioaren ondoriozko botulismoa, irentsi eta gero hesteetan ugaltzen diren bakterioen toxinek eragiten dute. Horiek adibidez eztian eta hautsean aurki ditzakegu. Maizago agertzen da urtebete baino gutxiagoko haurretan. Helduetan, immunogutxituetan, hesteetako nahasmendu anatomiko edo funtzionala dutenen kasuan eta antibiotikoak hartzen ari direnetan azaldu izan da, hesteetako mikrobiotaren aldaketak toxinak ugaltzea errazten baitu.
- Zaurien ondoriozko botulismoan endosporak zaurian sartu, ernaldu eta bertan ugaltzen dira. Traumatismo baten ondorioz zauria edo haustura kutsatu eta gero edo droga parenteraleko erabiltzaileen kasuan, zulatzeak eragindako zauria kutsatu eta gero (2,3).
- Botulismo iatrogenikoa: arrazoi terapeutiko edo estetikoengatik A edo B toxina ziztatzean gertatzen da (3,4).
- Botulismoa eragile biologiko terroristak gisa: toxina aerosol moduan zabalduta edo ur eta elikagaien kutsaduraren bidez (3).
- Ez da pertsonen arteko transmisioaren ondoriozko kasuen berri eman.

Botulismoa gutxitan azaltzen den infekzioa da. Urtero batez beste 110 kasuren berri ematen da Estatu Batuetan. Horietatik % 20-25 elikagai bidezko kutsatzearekin erlazionatuta dago, % 70-75

haurren hesteen kolonizazioarekin eta % 5-10 zaurien bidezkoekin (1). Europar Batasunak 100.000 biztanleko 0,02ko tasa dauka. Espainian, konkretuki, 12 kasuren berri izan zen 2018an eta horietatik 11 elikagaiekin erlazionatuta egon ziren eta soilik bat hesteen kolonizazioaren ondoriozko botulismoarekin (5).

Botulismoaren diagnostikoa egiteko klinika bateragarri bat, laborategiko irizpide batzuk eta irizpide epidemiologiko batzuk bete behar dira.

Transmisio moduaren arabera klinika:

- Elikagaien bidez transmititutako forma klasikoa edo botulismoa: sintomak toxina botulinikoa irentsi ondorengo 12-36 orduetan agertu ohi dira, sintomen agerpena 2 astera luza daitekeela kontuan izanik. Fase prodromiko batekin hasi ohi da, goragale eta gonbitoak, sabeleko mina, beherakoa eta aho lehorra izan ohi dira lehen sintomak eta ondoren gaixotasunaren ohiko klinika agertzen da, hala nola aldebiko garezurreko neuropatia (ikusmen lausoa, diplopia, nistagma, ptosia, disfagia, disartria eta aurpegiaren ahultasuna) eta beheranzko ahultasun simetrikoa goiko gorputz-adarretatik hasita beheko gorputz-adarretaraino.
- Hesteen kolonizazioaren ondoriozko botulismoa (digestio-sistemaren heste-kolonizazioa, bularreko haurretan ohikoagoa): bularreko haurren edo helduaren heste-botulismoan anatomia eta hesteetako mikrobiota erasaten direnez, 6 sintoma hauetako bat izaten dute: idorrieria, letargia, jateko gogorik eza, betazalen ptosia, disfagia eta ahultasun muskular orokorra (adin pediatrikoaren kasuan ohikoagoa da disfagia, disartria eta ahultasun orokorra agertzea).

Lehen sintomak idorrieria eta ahulezia izango lirateke, zurrupaketa-ahuleziarekin eta jateko zailtasunarekin jarraituz. Beheranzko hipotonia edo hipotonia global baterantz joko lukete, sialorrea biziarekin, suminkortasunarekin eta negar ahularekin. Koadro klinikoa aldakorra izan daiteke, gaixotasun arin batetik haurra bat-batean hiltzeraino.

- Zaurien ondoriozko botulismoa: gaixotasunaren ohiko sintomak aurkituko genituzke zuzenean, aldeztatik fase prodromiko bat ikusi gabe. Normalean 10 egun inguruko inkubazio-aldia izango luke. Forma kliniko honetan zauriaren infekzio bakterianoaren ondorioz sukarra eta leukozitosis aurki genitzake.

Klinika bateragarri edo susmagarri baten aurrean egin beharreko laborategiko probak eta bete beharreko irizpideak honako hauek dira:

- *Clostridium-en* isolamendua hazkuntza anaerobioan. Hesteetako botulismoaren kasuan gorozkietan (ez elikagaiek transmititutakoan) eta zaurien ondoriozkoan zaurian bertan.
- Lagin kliniko batean toxina botulinikoa detektatzea. Elikagaien bidez transmititutako kasuetan, serumean toxina botulinikoa agertzen da jan eta 12 egunera arte, baita gorozki, gonbito edo elikagaietan ere.

Irizpide kliniko eta analitiko horiez gain, gutxienez bi harreman epidemiologiko hauetako bat beharko litzateke diagnostikoa egin ahal izateko: iturri komun batekiko edo elikagai edo edateko ur kutsatuekiko esposizioa (6).

Aurretik zehaztutako informazioaren arabera, honela sailkatuko genituzke kasuak:

- Kasu susmagarria: irizpide klinikoak betetzen dituen eta botulismoaren diagnostiko mikrobiologikoaren proba bat eskatu zaion pertsona.

Larraitx Etxeberria Arizmendi, Amaia Palomar Palacios, Nerea Beristain Mendizabal, Laura Mungia Nieva, Lorea Alvarez Guerrico, Miguel Urtasun Ocariz, Jose Ramon Aginaga Badiola

- Kasu probablea: irizpide klinikoak betetzen dituen eta harreman epidemiologikoa duen pertsona.
- Baieztatutako kasua: irizpide klinikoak eta laborategiko irizpideak betetzen dituen pertsona (6).

Infekzio-iturri berarekiko esposizioan egondako edozein botulismo motaren bi kasu edo gehiago atzemanaz gero, agerraldi baten aurrean egongo ginateke (6).

Botulismoa lotura neuromuskularreko inplikazioa duten patologien konglomeratuaren barruan kokatzen da. Botulismo-kasu susmagarri bat aurkitzen dugun bakoitzean, diagnostiko bereizle bat egin behar dugu antzeko sintoma klinikoak dituzten patologiek: guillain-barré sindromea, miastenia gravis, iktusa, nerbio-sistemarako kaltegarriak diren substantzien intoxikazioa, lambert-eaton sindromea, nerbio-sistema zentralako (NSZ) infekzioak, NSZko tumorea, hanturazko miopatiak, diabetesaren konplikazioak eta hipotiroidismoa, horien artean.

Kutsatutako elikagaien eraginpean edo botulismo-intoxikazio susmopean dauden paziente guztiak zorrotz kontrolatu behar dira. Botulismoaren ondoriozko heriotza-kausa nagusia arnas gutxiegitasuna denez, pazientearen monitorizazio estua ezinbestekoa da, kasu larrietan intubazio eta bentilazio mekanikoa beharrezkoak izanik.

Toxina honen intoxikazioaren aurkako tratamendu espezifikoa antitoxina botulinikoa da (7). Diagnostiko klinikoa egin eta ahal den lasterren eman behar da eta, susmoa altua bada, ez zaie proba osagarrien emaitzei itxarongo, egoera hobetzeko aukera gutxiago izango baititugu, administrazioa atzeratzen bada. Zaldien serumetik eratorritako produktua da eta % 20k anafilaxia edo III. motako hipersentikortasuna sor dezakeenez, administrazioaren aurretik sentsibilizazio-probak egitea gomendatzen da.

Antitoxina horrek odol-korrontean dauden toxinak neutralizatzen ditu, hau da, toxina bere itura lotzea ekiditen du. Hala ere, egoera neurologikoa ez da berehala lehengoratuko, behin betiko errekupeazioa nerbio-bukaerak birsortzearen menpe dagoelako, eta asteak eta hilabeteak iraun dezake. Dena den, antitoxinak gaixotasunaren progresioa moteldu edo eten dezake. Urtebetetik beherako pazienteen kasuan giza immunoglobulina erabiltzen da (8).

Elikagaien bidezko intoxikazioen tratamenduan ikatz aktibatua ere eraginkorra izan daiteke. Baita laxante edo enemien erabilera ere digestio-aparatuaren garbiketa eragin nahian, betiere ileo paralitiko edo buxada baztertu ondoren. Antibiotikoen erabilera ez dago onartua, toxinen askatzea azkartu baitezakete. Antibiotikoak zaurien bidezko botulismo-kasuetan erabiltzen dira, antitoxina eta zauriaren garbiketa zabalarekin batera (9, 10).

## 2. Kasuaren aurkezpena

---

2019ko irailaren 16an, botulismoaren susmo klinikoa zuen 23 urteko emakumea Donostia Unibertsitate Ospitaleko Larrialdi Zerbitzura joan zen, irailaren 4an eta 6an etxean ontziratutako hegaluze-kontserbak kontsumitu eta gero, irailaren 7an ikusmen lausoa eta aho lehorra izan zituen. Egun batzuk geroago, disfagia, aurpegiko ahultasuna, aldeko betazalen ptosia eta idorreria gehitu ziren.

Pazientearen gurasoek ere kontserba berak kontsumitu zituzten, kantitate txikiagoan, eta aurkeztu zuten sintomatologia arinagoa izan zen; aho lehorraren sentsazioa besterik ez zuten aurkeztu.

Inkesta epidemiologikoaren ondoren, beste 14 lagun eta senidek hegaluze-kontserba horiek kontsumitu eta antzeko sintomak zituztela ikusi zen. Egoera Elikagaien Osasun Unitateari jakinarazi zitzaion.

Pazientea Ospitaleko Larrialdi Zerbitzuan aztertu ondoren, Oftalmologiako zerbitzura bidali zuten azterketa sakonago bat egiteko. Azterketa egin ondoren, Neurologiako zerbitzuan ingresatu zuten botulismo-susmoean. Haren aita eta ama ere, sintoma arinagoak zituztela, Neurologiako zerbitzuan ingresatu zituzten behaketarako.

Guztira 14 izan ziren elikagai susmagarria kontsumitu zutenak, 5 familia-taldetan banatuta. Hegaluzer kontserbak etxe partikular batean egin eta senitartekoei eta gertuko ezagunei banatu zitzaizkien.

Familia-taldeen informazio epidemiologikoa jarraian zehazten da (Ikus 1. taula).

### 1. taula.

	Pazientea	Kontsumo-data	Sintomen agerpena	Ingresua	Tratamendua	Laginak	Emaitzak
1. Familia	♀ 23 u.	09/04 eta 09/08	09/07	BAI	BAI	Gorozkietan eta serumean	NEGATIBOA
	♂ 56 u.	09/08	09/09	BAI	BAI	Gorozkietan eta serumean	NEGATIBOA
	♀ 53 u.	09/08	09/09	BAI	EZ	Gorozkietan eta serumean	NEGATIBOA
2. Familia	♀ 54 u.	09/11 eta 09/14	09/14	BAI	BAI	Gorozkietan eta serumean	NEGATIBOA
	♂ 53 u.	09/11	EZ	EZ	EZ	EZ	
	♀ 19 u.	09/11	EZ	EZ	EZ	EZ	
3. Familia	♂ 56 u.	08/30 eta 09/07 bitartean	09/02	BAI	EZ	Gorozkietan eta serumean	NEGATIBOA
	♀ 16 u.	08/30 eta 09/07 bitartean	09/02	BAI	EZ	Gorozkietan eta serumean	NEGATIBOA
	♀ 55 u.	08/30	09/02	EZ	EZ	Serumean	NEGATIBOA
	♂ 19 u.	08/30	09/02	EZ	EZ	Serumean	NEGATIBOA
4. Familia	♀ 47 u.	Hainbat aldiz 09/09 eta 09/16 bitartean	09/18	BAI	EZ	Gorozkietan eta serumean	NEGATIBOA
	♂ 49 u.	09/15	EZ	EZ	EZ	EZ	
5. Familia	♀ 75 u.	Ez dira datak zehazten	EZ	EZ	EZ	EZ	
	♂ 87 u.	Ez dira datak zehazten	EZ	EZ	EZ	EZ	

Hamalau pertsona horietatik 9k sintomak aurkeztu izan zituzten (% 64ko eraso-tasa). Kaltetutako pertsonak 6 emakume eta 3 gizon izan ziren, 16 eta 56 urte bitartekoak.

Aurkeztutako sintomak arinak izan ziren: aho lehorra, disfagia, diploia, idorreria eta ikusmen lausoa.

Guztira 7 gorotz-lagin eta 9 serum-lagin jaso ziren *Clostridium botulinum* bakterioaren intoxikazioa egiaztatzen duen ikerketa mikrobiologikoa egiteko. Lagin horiek Mikrobiologiako Zentro Nazionalera bidali ziren, eta guztien emaitzak negatiboak izan ziren.

Elikagaien Osasun Unitateak elikagai susmagarrien lagin desberdinak jaso zituen eta Elikadura Zentro Nazionalera bidali. Aztertutako hiru ontzietatik bitan toxina botulinikoaren presentzia aurkitu zen.

Larraitz Etxeberria Arizmendi, Amaia Palomar Palacios, Nerea Beristain Mendizabal, Laura Mungia Nieva, Lorea Alvarez Guerrico, Miguel Urtasun Ocariz, Jose Ramon Aginaga Badiola

Aurkezturiko klinika arina izanik, sintomak izandako 9 pertsona horietatik 7 ospitaleratuak izan ziren, eta horietatik hiruk bakarrik jaso zuten antitoxina heptabalentea.

Agerraldia susmatu zen unetik oraindik kontsumitu gabeko kontserba guztiak suntsitzeko deia egin zen.

### 3. Botulismo-kasu baten aurrean hartu beharreko neurriak

---

Sintomak hasi baino astebete lehenago kontsumitutako elikagai susmagarri guztien laginak, batez ere azidotasun gutxiko etxeko kontserbak (barazkiak, arrain ketuak, olioan prestatutako jakiak...) eta hutsean ontziraturako elikagaien laginak hartu behar dira, elikagai kausalaren identifikazioa lehenetsuzkoa izanik.

Kasuaren kontaktuen kudeaketa ez da beharrezkoa, ez baitago kontaktu zuzen bidezko transmisiorik. Hala ere, elikagai susmagarria kontsumitu duten pertsonen bilaketa aktiboa egin behar da, mediku-behaketa eta dagokion inkesta egingo zaie.

Botulismo-kasu indibidualen aurrean, Autonomia Erkidegoak kasu susmagarri, posible eta konfirmatuak Epidemiologiako Zentro Nazionalari (EZN) jakinaraziko dizkio zaintza epidemiologikoaren sare nazionalaren bitartez. Astero inkesta epidemiologikoaren informazioa bidaliko dio.

Agerraldien kasuan, Autonomia Erkidegoko zaintza-zerbitzuak agerraldiaren behin betiko txostena eta inplikaturako kasuen inkesta epidemiologikoak bidaliko dizkio EZNri ikerketa bukatu eta gehienez hiru hilabeteko epean.

Komertzializatutako elikagai edo nahitako kutsadura baten aurrean, Autonomia Erkidegoak Osasun Ministerioko alerta eta larrialdien zentro koordinatzailea eta EZN jakinaren gainean jarriko ditu eta hartu beharreko neurriak erabakiko dituzte. Beharrezkoa bada, Osasunaren Mundu Erakundea eta Europar Batasuneko alerta-sistema ere jakinaren gainean jarriko dituzte.

### 4. Ondorioak

---

Botulismoa, *Clostridium botulinum* bakterioak sortutako neurotoxinak lotura neuromuskularrean garatzen duen jarduerak eraginda agertzen da. Lehenengo sintoma neurologikoak elikagaia kontsumitu eta 12-36 orduz agertu ohi dira eta horien artean nabarmentzekoak dira ikusmen lausoa, diploia, nistagma, ptosia, disfagia, disartria eta beheranzko ahultasun simetrikoa. Beraz, kasu susmagarri baten aurrean lotura neuromuskularrari eragiten dioten patologiekin diagnostiko bereizlea egin behar da lehenbailehen.

Prebentzio moduan, gure ingurunean agerraldi epidemiologiko gehienak endosporak hiltzen ez dituzten elikagaiak prestatzeko metodoekin erlazionaturik daudenez (prestakuntzan behar den beste tenperatura altua eta denbora ez erabiltzeak eraginda, alegia), etxeko kontserbak kontsumitu aurretik behar bezala kozinatzea edo berotzea ezinbestekoa da, baita kutsaduraren ebidentzia duten edo puztutako edo irekitako ontziak baztertzea ere. Segurtasun-neurri guztiak har daitezten, gaixotasun honen aurrean biztanleria kontzientziaztea beharrezkoa da.

Botulismoaren diagnostikoa egiteko iturri komun batekiko edo elikagai susmagarria kontsumitu duten bilaketa aktiboa ezinbestekoa da, eta lagin klinikoan edo aztertzen ari garen elikagaien toxinen detekzioa egin behar da.



Arraroa, prebalentzia baxua izaten jarraitzen duen arren, oso hilgarria izan daitekeenez eta intoxicazio honen aurkako tratamendu espezifikoa, euskarri-neurriez gain, antitoxina botulinikoa denez, garbi susmatzen denean lehenbailehen ospitaleratu eta antitoxina eman behar da.

## 6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Weimer T, Shefner JM, Goddeau RP. Overview of neuromuscular junction toxins. [Eguneratuta: 2019-07-12; Kontsulta: 2020-12-20]. Hemen: Uptodate [Internet] Waltham (MA): Uptodate.c2020. [28 or.]. Eskuragarri: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neuromuscular-junction-toxins/print?search=botulismo&source=search\\_result&selectedTitle=3~83&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neuromuscular-junction-toxins/print?search=botulismo&source=search_result&selectedTitle=3~83&usage_type=default&display_rank=3)
2. AMSE: Asociación de Médicos de Sanidad Exterior [Internet]. Huelva: Asociación de Médicos de Sanidad exterior; c2020. Botulismo. Información epidemiológica: botulismo, epidemiología y situación mundial; 2012ko ekainak 6 [Kontsulta: 2020-12-20]. [2 or.]. Eskuragarri: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/168-botulismo-epidemiologia-y-situacion>
3. P Samuel Pegram, MD, FACPSean M Stone, MD, FACEP. Botulism. [Eguneratuta: 2020-12-07; Kontsulta: 2020-12-20]. Hemen: Uptodate [Internet] Waltham (MA): Uptodate.c2020. [32 or.]. Eskuragarri: [https://www.uptodate.com/contents/botulism?search=botulismo&source=search\\_result&selectedTitle=1~83&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/botulism?search=botulismo&source=search_result&selectedTitle=1~83&usage_type=default&display_rank=1)
4. Quevedo-Florez LA, Nariño-Gonzalez D, Aguiar-Martinez LG, et al. Botulismo iatrogénico en paciente con distonía cervical: Reporte de caso. Rev Mex Neuroci. 2016;17(2):99-103. Eskuragarri: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66467>
5. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. [Internet]. Instituto de Salud Carlos III [Kontsulta: 2020-12-20]. Eskuragarri: [PROTOCOLOS DE LA RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA \(isciii.es\)](https://www.isciii.es/PROTOCOLOS_DE_LA_RED_NACIONAL_DE_VIGILANCIA_EPIDEMIOLOGICA)
6. Botulismoa: Zaintza epidemiologikoaren sare nazionalako (ZESN) protokoloen egokitzapena [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzza, Osasun Saila; 2020 [Kontsulta: 2020-12-01]. 18 or. Eskuragarri: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/vigilancia\\_protocolos/eu\\_def/adjuntos/Botulismo\\_eus.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/vigilancia_protocolos/eu_def/adjuntos/Botulismo_eus.pdf)
7. Botulism Equine Heptavalent Antitoxin (ABCDEF). [Eguneratuta: 2020-07-17; Kontsulta:2020-12-20]. Hemen: Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. c2020- . Eskuragarri: <https://www.dynamed.com/drug-monograph/botulism-equine-heptavalent-antitoxin-abcdefg>
8. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. N Engl J Med. 2006;354: 462-71. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1056 / NEJMoa051926>
9. Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer MR. Medical treatment for botulism [Internet]. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Api 17 [Kontsulta: 2020-12-20]; 4(4): CD008123. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008123.pub4>

Larraitz Etxeberria Arizmendi , Amaia Palomar Palacios, Nerea Beristain Mendizabal, Laura Mungia Nieva, Lorea Alvarez Guerrico, Miguel Urtasun Ocariz, Jose Ramon Aginaga Badiola

10. Tejada García M, Guindel Jiménez C. Tratamiento con antitoxina botulínica en dos casos de botulismo alimentario. Farm Hosp. 2010;34(1):47-48. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-S1130634309000087>

## **Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoa: generoaren araberako analisia nazioartean eta Euskal Autonomia Erkidegoan**

### *Analysis of gender-based consumption of anxiolytics and sedative hypnotics in the International and in the Basque Country Autonomous Communities*

Ane del Palacio Totoricaguena<sup>1</sup>, Joseba Pineda Ortiz<sup>2</sup> eta Aitziber Mendiguren Ordorica<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Galdakaoko ESI, Etxebarriko Osasun Zentroa, Familia eta Komunitate Arretako BAME

<sup>2</sup> UPV/EHU, Farmakologia Saila, Medikuntza eta Eritzaintza Fakultatea

[Ane.delPalacioTotoricaguena@osakidetza.eus](mailto:Ane.delPalacioTotoricaguena@osakidetza.eus)

#### **Laburpena**

---

Antsietatea ezbeharrei aurre egiteko erreakzioa da, baina atalase bat gainditzen duenean patologikoa izan daiteke. Loezinak, aldiz, loak hartzeko edo hura mantentzeko zailtasunari zein goizegi esnatzeari egiten dio erreferentzia. Bi nahasmendu hauen tratamendurako psikofarmakoak diren benzodiazepinak (BDZ) eta hipnotikoak erabiltzen dira batik bat. Espainian psikofarmakoen kontsumoa handia da.

Ikerlan honen helburuak honakoak izan ziren: 1) Nazioartean antsiolitikoen eta hipnotikoen kontsumoaren generoaren araberako analisia egitea. 2) 2006-2018 bitartean Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE) antsiolitiko eta hipnotikoen generoaren araberako kontsumoaren landa-ikerketara egitea. Ikerlana gauzatzeko bilaketa bibliografiko sistematizatu egin zen bost datu-basetan eta EAEko antsiolitiko eta hipnotikoen kontsumoa analizatu zen.

Herrialde ezberdinetan emakumezkoen artean antsiolitiko eta hipnotikoen kontsumoa handiagoa izan zen. BDZ erabilienean artean diazepam eta lorazepam zeuden. 2006-2018 urteen artean EAEko kontsumitutako antsiolitiko-ontzien % 73 eta hipnotikoen % 66 emakumezkoek kontsumitu zituzten. Antsiolitikoen kasuan emakumezkoen artean saldutako ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonezkoetan saldutakoa baino 1,09 aldiz handiagoa izan zen eta 0,87 aldiz handiagoa hipnotikoen kasuan. Psikofarmako guztiak kontuan hartuz saldutako ontzi kopurua handiagoa (% 67) izan zen emakumezkoen artean, antipsikotikoen taldean sexuaren araberako desberdintasuna txikiena izan zelarik. Horrela, antipsikotikoen kontsumoarekin doituriko probabilitatea (*Odds Ratio*) kalkulatu, emakumezkoen artean antsiolitikoak kontsumitzeko agizonezkoen artean baino 2,2 aldiz handiagoa eta hipnotiko sedagarriak kontsumitzeko, berriz, 2 aldiz handiagoa izan zen. EAEko lorazepam farmakoa izan zen salduena.

Laburbilduz, EAEko antsiolitikoen eta hipnotikoen generoaren araberako kontsumoaren datuak bat datoz beste herrialdeetakoekin. Farmako salduenean artean lorazepamaz goien. Etorkizunean interesgarria litzateke datuak adinaren edota beste zenbait faktoreren arabera sailkatuta lortzea, horiek kontsumoan izan dezaketen eragina ikertu ahal izateko.

Gako-hitzak: antsiolitiko, hipnotiko, genero, kontsumo, Euskal Autonomia Erkidegoa

Bidalia: 352 - 21.02.28

Onartua: 2021.05.06

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.359>

## Abstract

---

*Anxiety is a reaction to prevent adverse events but when it exceeds a threshold, it could be pathological. Insomnia consists of difficulty in falling asleep, maintaining sleep or waking up too early. To treat these disorders psychotropic drugs including benzodiazepines (BDZ) and hypnotics are used. In Spain, the consumption of psychotropic drugs is high.*

*The goals of this research were: 1) To analyze gender-based consumption of anxiolytics and hypnotics worldwide 2) To perform a gender-based field research of anxiolytics and hypnotics consumption in the Autonomous Community of the Basque Country (ACBC) between 2006 and 2018. To carry out the research, we performed systematic bibliographic search in five databases and we analyzed anxiolytics and hypnotics consumption data in the ACBC.*

*The consumption of anxiolytics and hypnotics was higher among women in different countries. Diazepam and lorazepam were the most used BDZ. In the ACBC, women consumed 73% of the anxiolytics and 66% of the hypnotic's packages between 2006 and 2018. The number of anxiolytic and hypnotics packages sold per 100 inhabitants was 1.09 and 0.87 times higher among women, respectively. When the whole group of psychotropic drugs was considered the number of packages sold was higher among women (67%), being gender-based differences smaller in the antipsychotic group. Thus, when the probability of consumption adjusted with antipsychotic control (Odds ratio) was calculated, it was 2.2 fold higher among women for anxiolytics and 2 fold higher for hypnotics. In the ACBC, lorazepam was the most sold drug.*

*In summary, gender-based consumption data of anxiolytics and hypnotics in the ACBC were consistent with those collected worldwide. Lorazepam was among the most sold drugs. In the future, it would be interesting to obtain data organized by age or other factors to study their involvement in consumption.*

*Keywords: anxiolytic, hypnotic, gender, consumption, The Autonomous Community of the Basque Country*

## 1. Sarrera

---

Antsietatea etorkizuneko min edo ezbeharrei aurre egiteko erreakzio arrunta da, baina atalase bat gainditzen duenean patologikoa izan daiteke eta antsietate-nahasmenduak gerta litezke(1). Horietatik, antsietate-nahasmendu orokortua da lehen mailako arretan gehien azaltzen dena, eta populazio orokorrean % 5eko prebalentziadu. Nahasmendu horigeihiago gertatzen da (2:1) emakumezkoetan eta helduaroan(2).

Loezinakloak hartzeko, hura mantentzeko edota goiz esnatu eta berriz loak hartzeko ezintasunari egiten dio erreferentzia(3). Loezinaren nahasmenduak maizago gertatzen dira emakumezkoetan (1,5:1) eta ohikoagoak dira adinekoetan(4). Ohayon eta Sagales-ek 2010. urtean argitaratu zutenez, Espainiako populazioaren % 20,8k gutxienez loezinaren sintoma bat pairatu zuen astean hiru gauez, eta prebalentzia emakumezkoetan handiagoa izan zen (% 23,9 vs % 17,6)(5).

Antsietatearen eta loezinaren tratamendurako bentzodiazepinak (BDZ) eta hipnotiko sedagarriak erabiltzen dira batik bat (1. taula). BDZen eragin farmakologiko gehienak nerbio-sistema zentrolean gertatzen dira, eta, dosiaren arabera, antsiolisia, eragin hipnotikoa zein sedazioa eragin dezakete. Antsiolitiko gisa, BDZak ez diren beste farmako batzuk ere erabiltzen dira, buspirona esaterako. Hipnotiko sedagarrien barnean, berriz, BDZez gain, Z-hipnotikoak daude. Farmako horiek potentzia handia eta bizi-erdi laburra daukate, baina ez dute eragin antsiolitikorik(6). Ebidentziaren arabera, antsiolitiko eta hipnotikoen preskripzioan hainbat faktorek eragiten dute: adinak(7), generoak

(emakumezkoa izateak)(8), langabeziak edota pazienteak artatzeko dagoen denbora faltak, besteak beste(9).

**1. taula:** Antsietate eta loezinaren tratamendurako farmakoen sailkapena

Antsiolitikoak	Hipnotikoak
Benzodiazepinak (GABA-A hartzaillean eragiten dute): diazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, klordiazepoxidoa.	Benzodiazepinak (GABA A hartzaillean eragiten dute): triazolam, lormetazepam.
Hartzaille serotonergikoetan eragiten duten farmakoak: buspirona	Hipnotiko ez-benzodiazepiniko sedagarriak: zolpidem, zopiklon.

*European Study of Epidemiology of Mental Disorders*-ek 2001-2002 urteen arteko datuen arabera argitaratu zuenez, Espainiako populazioaren % 16k psikofarmakoren bat kontsumitu zuen eta erabilienak BDZak (% 11,4) izan ziren. Badirudi adinak eta generoak asoziazioa erakutsi zutela psikofarmakoen erabilerarekin(10). 2016an Carrasco-Carrido eta kolaboratzaileen ikerketaren arabera, Espainiako emakumezkoen artean psikofarmakoen erabilera handiagoa izan zen gizonezkoekin alderatuta, eta joera hori handituz joan zen adinean gora egin ahala (9). Hortaz, badirudi psikofarmakoen kontsumitzaile nagusienak emakumezkoak direla (8).

Era berean, 1998an argitaratutako artikulua batek frogatu zuen Estatu Batuetako kontsultetan emakumezkoek psikofarmako bat hartzeko zuten probabilitatea % 55ekoa zela eta generoaren eta antsiolitiko bat hartzeko probabilitatearen artean erlazio zuzena zegoela(11).

Euskal Autonomia Erkidegoari (EAE) dagokionez, 2018ko irailean Droga-mendekotasunaren Euskal Behatokiak argitaratutako txostenaren arabera, populazioaren % 26k bizitzako momenturen batean errezeta bidez lortutako BDZ eta Z-hipnotiko bat kontsumitu zuen(12).

**2. Helburuak**

Aurrekari horiek guztiak kontuan izanik, interesgarria litzateke generoaren arabeko antsiolitikoaren eta hipnotiko sedagarrien kontsumoaren joera nazioartean zein Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE) aztertzea. Horregatik, lan honen helburu zehatzak honakoak dira:

1. Nazioartean gertatzen den antsiolitikoaren eta hipnotiko sedagarrien kontsumoaren generoaren arabeko analisia egitea.
2. EAE 2006-2018 urteen artean gertatzen den antsiolitikoaren eta hipnotiko sedagarrien generoaren arabeko kontsumoaren eremu- edo landa-ikerketak egitea.

**3. Material eta metodoak**

**3.1. Artikuluen bilaketa eta nazioarteko datuen erauzketa eta analisia**

Nazioartean gertatzen den kontsumoari buruzko artikuluen bilaketa eta datuen erauzketa egiteko 5 datu-base ezberdin erabili ziren: PubMed, Google Scholar, Trip Database, Embase (sciencedirect) eta Cochrane. Bilaketa PICO metodoa erabiliz egin zen: populazioa (population) antsiolitiko edo hipnotiko sedagarriak hartzen zituzten pazienteak izan ziren, interbentzioa (intervention) farmakoen erabilera edo kontsumoa izan zen, konparazioa (comparison) generoa izan zen eta emaitza (outcome), aldiz, desberdintasuna edo diferentzia.

Behin bilaketa eginda, artikulua baztertzeko eta onartzeko irizpideak aplikatu ziren. Honakoak izan ziren baztertzeko-irizpideak: antsiolitiko edo hipnotiko sedagarriei buruzko infomazioak ez agertzea, gure helburua ez zen beste bat aztertzea, benzodiazepinen despreskripzioa ikertzea, artikulua ezin

Ane del Palacio Totoricagüena, Joseba Pineda Ortiz, Aitziber Mendiguren Ordorica

eskuratu ahal izatea, generoaren arabera analizirik ez egitea, farmakoen kontsumoarekin erlacionatutako faktoreak ikertzea, orokorrean psikofarmakoak ikertzea edota emaitzak portzentaje, prebalentzia edo odds ratio (OR) gisa ez azaltzea.

### 3.2. EAEko datuen bilketa eta analisisa

Euskal Autonomia Erkidegoko (EAE) antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien erabileraren datuak erazteko, eremu- edo landa-ikerketan egin zen Eusko Jaurlaritzako Osasun Saileko Farmazia Zuzendaritzaren bidez lortutako datuak abiapuntutzat hartuz. Modu horretara, 2006tik 2018ko abuztura arte saldutako psikofarmakoen ontzi kopurua lortu genuen. Datu horiek, genero (gizonezko, emakumezko) zein urteka (2006tik 2018ko abuztura) banatuta lortu ziren. Talde farmakologikoak sailkatzeko, *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) izeneko sailkapen-sistema erabili zen: N05A antipsikotikoak, N05B antsiolitikoak, N05C hipnotiko eta sedagarriak, N06A antidepressiboak, N06B psikoestimulatuak eta nootropikoak eta N06D dementziaren aurkako farmakoak. Nootropikoak funtzio mentala estimulatzeko duten substantziak dira, besteak beste, kognizioa, oroimena, motibazioa, arreta zein kontzentrazioa handitu dezaketenak (*adib.* garuneko aktibatzaileak, basozabaltzaile periferikoak...).

Gure helburua lortzeko, antsiolitikoak (N05B) eta hipnotiko sedagarriak (N05C) kontuan hartzeaz gain, beste psikofarmakoen kontsumoa ere analizatu genuen, antipsikotikoena (N05A) eta dementziaren aurkako farmakoena (N06D) besteak beste. Alde batetik, psikofarmakoen talde bakoitzean emakumezkoek eta gizonezkoek kontsumitutako ontzien portzentajeak kalkulatu genituen. Horretaz gain, populazioari egokitutako psikofarmakoen kontsumoa kalkulatu genuen, hau da, psikofarmakoen talde bakoitzean saldutako ontzi kopurua 100 biztanleko (portzentajea) bai emakumezkoetan zein gizonezkoetan. Horrela, emakumezkoek gizonezkoek baino ontzi kopuru gehiago kontsumitzen zituzten aztertu genuen. Aztertutako epean (2006-2018 artean) EAEn zeuden gizon eta emakume kopurua jakiteko, 18 urtetik gorako populazio-datuak lortu genituen Estatistikako Institutu Nazionalaren (EIN) bidez(13). Prozedura berari jarraitu genion urtez urteko farmakoen kontsumoa analizatzeko, hau da, bi sexuetan urte bakoitzeko populazioa eta ontzi kopurua hartu genituen kontuan. Bestetik, emakume eta gizonen antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoaren arteko konparazioak egiteko ORak kalkulatu genituen erreferentziatzat (kontrola) antipsikotikoak hartuta. Kontrol gisa antipsikotikoen taldea aukeratu genuen psikofarmakoen artean talde horrek sexuaren arabera desberdintasunik txikiak aurkeztu zituelako. Horrela, ORak kalkulatu emakumezkoek gizonezkoek baino antsiolitiko eta hipnotiko sedagarri gehiago kontsumitzeko probabilitate handiagoa zuten aztertu genuen.

Irudiak eta analisi estatistikoak egiteko, Excel programa eta GraphPad Prism izeneko programa erabili ziren, eta Fisherren test zehatza eta  $\chi^2$  karratuaren testak aplikatu ziren.

## 4. Emaitzak

### 4.1. Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoaren generoaren arabera analisi nazioartean

PubMed-en bilaketa egiteko PICO metodoa erabili zen, termino askeak eta MeSH terminoak haien artean konbinatu ziren OR eta AND antolatzaileak erabiliz. Modu horretara, 675 artikulua lortu ziren. Ondoren, "humans" (gizakiak), "english" (ingelesa), "spanish" (gaztelania), "female" (emakumezkoak) eta "male" (gizonezkoak) iragazkiak erabili ziren, eta 586 artikulua bildu.

Google Scholar, Embase eta Cochrane datu-baseetan erabilitako bilaketa-algoritmoa: ("Benzodiazepines" OR "Hypnotics and sedatives") AND "Prescriptions" AND ("Sex characteristics" OR "Gender identity") AND ("Difference" OR "Distribution") izan zen. Google Scholar-en, artikulua ingelesez eta gaztelaniaz lortzeko iragazkia erabili zen. Modu horretara, 80 artikulua lortu ziren Google Scholar-en, 56 artikulua Embase-n eta 14 artikulua Cochrane-n.



rip Database-n, aldiz, PICO eskema erabiliz, P (“Benzodiazepines” OR “Hypnotics and sedatives”), I (“Prescriptions”), C (“Sex characteristics” OR “Gender identity”) eta O (“Difference” OR “Distribution”), 14 artikulua lortu ziren.

Guztira, 750 artikulua lortu ziren analisirako. Artikulu horiei aipaturiko baztertze-irizpideak aplikatu zitzaizkien. Horrela, 673 artikulua kanpoan geratu ziren izenburuak irakurri ondoren, 51 artikulua laburpenak irakurri ondoren, 2 artikulua eskuratzeko ezintasunagatik eta 14 artikulua, testu osoa irakurri ondoren. Beraz, 740 artikulua baztertuak izan ziren eta zeharkako 10 artikulua bildu ziren analisirako. Hauek izan ziren erauzitako datuak:

Kaspersen eta kolaboratzaileek argitaratutako ikerketak dioenez, Norvegiar 2016an, saldutako hipnotiko sedagarrien % 58 eta antsiolitikoen % 60 emakumezkoen artean izan zen(14).

Hassan eta kolaboratzaileek 2016. urtean argitaratu zuten, Ingalaterran emandako antsiolitiko eta hipnotikoen preskripzioa % 2,5koa izan zen emakumezkoen artean, eta gizonezkoen artean, berriz, % 1,4koa. Farmako erabilienak zopiklona (% 32,3) eta diazepama (% 21,5) izan ziren (15).

Hall eta kolaboratzaileek 2010. urtean Estatu Batuetan (Bostonen zehazki) egindako ikerketaren arabera, populazioan emandako BDZen prebalentzia adinarekin doitu (% 95 CI) % 5,6koa (4,6-6,8) izan zen. Zehazki, emakumezkoetan % 7,3koa izan zen eta gizonezkoetan % 3,7koa (16).

Kanadan, Quinn eta kolaboratzaileek egindako ikerketa baten arabera, emakumezkoen % 6,9k eta gizonezkoen % 4,0k BDZ bat erabili zuten 1992an, eta erabiliena oxazepam izan zen(17). 2010ean, Cunningham eta kolaboratzaileek frogatu zuten emakumezkoa izateak BDZ bat hartzeko 1,34 aldiz arrisku handiagoa zuela(18).

Kokkevi eta kolaboratzaileek 2008an Europako 31 herrialde ezberdinen informazioa erabilia egindako ikerlanean populazioaren % 6,4k gutxienez bizitzan behin antsiolitiko edo sedagarri bat hartu zuela adierazi zuten. Horietatik % 6,6 emakumezkoak izan ziren eta % 6,2 gizonezkoak. Ikerketan parte hartu zuten herrialdeen emakumezko/gizonezko arteko OR orokorra 1,1 (1,1-1,2) izan zen, zeina estatistikoki esanguratsua izan zen(19).

Alvarenga eta kolaboratzaileek 2007. urtean argitaratu zuten, Brasilen BDZen kontsumoaren prebalentzia % 21,7koa izan zen, emakumezkoen artean gizonezkoen artean baino handiagoa (% 26,7 eta % 14). Horietatik antsiolitikoak % 76,8 eta hipnotiko sedagarriak % 10,6 izan ziren eta erabilienak bromazepam (% 35,6) eta diazepam (% 22,5) farmakoak izan ziren(20).

Nomura eta kolaboratzaileek Japonian 2006an argitaratu zuten, pazienteen % 15ek BDZ bat hartu zuten, eta horietatik % 61 emakumezkoak eta % 39 gizonezkoak izan ziren. Emakumezkoa izatea, estatistikoki esanguratsua izan zen BDZak hartzeko unean(21).

Petit eta kolaboratzaileek 1994. urtean Belgikan egindako ikerketaren aburuz, emakumezkoen % 46,5ek eta gizonezkoen % 42,7k BDZ bat hartu zuten (ezberdintasun estatistikoki esanguratsua). Hipnotiko sedagarriei dagokienez, ezberdintasun estatistikoki hori handiagoa izan zen, gizonezkoen % 27,7k eta emakumezkoen % 33,3k hipnotiko sedagarri bat hartubaitzuten(22).

Van der Waals eta kolaboratzaileek 1993. urtean Holandan aztertutako laginean gizonezkoen % 31k eta emakumezkoen % 69k BDZ bat hartu zutela ikusi zuten. Preskripzio horrek gora egin zuen adinarekin. Generoagatik doikuntza burutu ondoren ere, emakumezkoa izateak BDZ hartzeko arriskua handitzen zuela ikusi zuten (RR 1.68-1.92)(23).

## **4.2. Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien generoaren arabeko kontsumoaren analisia Euskal Autonomia Erkidegoan**

### **4.2.1. Antsiolitikoen eta hipnotiko sedagarrien eta beste psikofarmakoaren kontsumoaren datu orokorrak 2006-2018 urteen artean**

Ane del Palacio Totoricagüena, Joseba Pineda Ortiz, Aitziber Mendiguren Ordorica

2006-2018 artean EAEn 49.831.491 psikofarmako-ontzi saldu ziren. Horietatik, erdia baino gehiago, hau da, 33.546.759 ontzi (% 67) emakumezkoen artean saldu ziren eta 16.284.732 ontzi (% 33) gizonezkoen artean.

Psikofarmako guztien artean kontsumituenak antsiolitikoak izan ziren, 20.347.292 ontzi saldu zirelarik (psikofarmako-ontzi guztien % 41). Horietatik, 6.263.568 ontzi gizonezkoetan eta 14.083.724 ontzi emakumezkoen artean saldu ziren. Hortaz, antsiolitiko-ontzien% 70 emakumezkoen artean eta % 30 gizonezkoen artean saldu ziren.

Psikofarmakoen artean bigarren talde farmakologikorik kontsumituena antidepresiboena izan zen, eta 13.196.725 ontzi saldu ziren (psikofarmako-ontzi guztien % 26). Horietatik, 3.672.195 ontzi emakumezkoen artean eta 9.524.530 ontzi gizonezkoen artean saldu ziren. Hau da, antidepresibo-ontzi guztien% 28 gizonezkoen artean eta % 72 emakumezkoen artean saldu ziren.

Aztertutako epean, hirugarren talde farmakologikorik kontsumituena hipnotiko sedagarriena izan zen, eta 8.595.854 ontzi saldu ziren (psikofarmako-ontzi guztien % 17). Horietatik, 2.855.340 ontzi gizonezkoen artean eta 5.740.514 ontzi emakumezkoen artean saldu ziren. Hipnotiko sedagarrien ontzien % 66 emakumezkoen artean eta % 33 gizonezkoen artean kontsumitu ziren.

Laugarren talde farmakologikorik kontsumituena antipsikotikoena izan zen, saldutako psikofarmako-ontzi guztien% 9(ontzi kopuru osoa 4.406.359). Gizonezkoen artean 2.104.165 ontzi eta emakumezkoen artean 2.302.194 ontzi saldu ziren. Antipsikotikoen ontzi kopuru osoaren % 52 emakumezkoen artean saldu zen eta % 47,aldiz, gizonezkoen artean.

Bostgarren talde farmakologikorik kontsumituena, psikoestimulatzailerik eta nootropikoena izan zen, eta 1.905.716 ontzi saldu ziren (psikofarmako-ontzi guztien % 4). Horietatik, 931.320 ontzi gizonezkoen artean eta 974.396 ontzi emakumezkoen artean saldu ziren. Psikoestimulatzailerik eta nootropiko ontzien % 49 gizonezkoen artean eta % 51 emakumezkoen artean kontsumitu ziren.

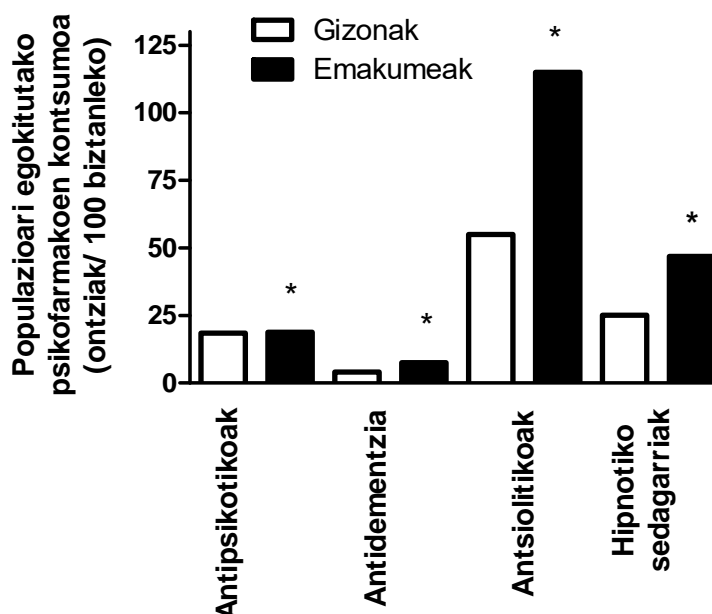
Azkenik, dementziaren aurkako farmakoak dauzkagu. Horiei dagokienez, 1.379.545 ontzi saldu ziren guztira, psikofarmakoen % 3 hain zuzen ere. Gizonezkoen artean 458.144 ontzi eta emakumezkoen artean 921.401 ontzi saldu ziren. Dementziaren aurkako farmako-ontzien % 66 emakumezkoen ontziak izan ziren eta % 33 gizonezkoenak.

Psikofarmako guztien artean honako talde farmakologiko hauek aukeratu genituen generoaren araberrako kontsumoan ea desberdintasunik zegoen sakonago aztertzeko: antsiolitikoak, hipnotiko sedagarriak, dementziaren aurkako farmakoak eta antipsikotikoak.

Lau talde horietan emakumezkoek kontsumitutako ontzi kopurua gizonezkoena baino handiagoa ote zen analizatzeko, eta balioak estatistikoki konparatzeko, urte-epe horretan gizartean zeuden emakumezkoen eta gizonezkoen kopurua jakitea ezinbestekoa zen. Datu horiek lortzeko, EINen kontsultatu eta datuen bateraketa egin zen: 2006-2018 urteetan 12.242.945 emakume eta 11.401.612 gizonezko zeuden.

Antipsikotikoei dagokienez, emakumezkoen artean kontsumitu zen antipsikotiko ontzi kopurua 100 biztanleko gizonezkoen artean baino 0,02 aldiz handiagoa izan zen. Dementziaren aurkako farmakoei dagokienez, aldiz, emakumezkoen artean kontsumitu zen ontzi kopurua 100 biztanleko gizonezkoen artean baino 0,87 aldiz handiagoa izan zen. Antsiolitikoei dagokienez, emakumezkoen artean kontsumitu zen ontzi kopurua 100 biztanleko gizonezkoen artean baino 1,09 aldiz handiagoa izan zen eta emakumezkoen artean kontsumitu zen hipnotiko sedagarrienontzi kopurua 100 pertsonako gizonezkoen artean baino 0,87 aldiz handiagoa izan zen (1. irudia). Gizonezkoen eta emakumezkoen arteko desberdintasun horiek estatistikoki esanguratsuak izan ziren, baina antipsikotikoetan generoaren arteko ezberdintasun hori arinki esanguratsua izan zenez, farmako talde hori kontrol gisa aukeratu zen hurrengo analisisetarako.

**1. irudia.** 2006-2018 urteen artean kontsumitutako antipsikotikoen, dementsia aurkakoen, antsiolitikoen eta hipnotiko sedagarrien ontzi kopuruen portzentajea generoaren arabera. Lau talde farmakologikoetan emakumezkoek gizonazkoekin baino ontzi gehiago kontsumitu zituzten eta ezberdintasun hori estatistikoki esanguratsua izan zen. \* $p < 0,05$  gizonazkoekin konparatuta Fisherren test zehatzaren bidez.

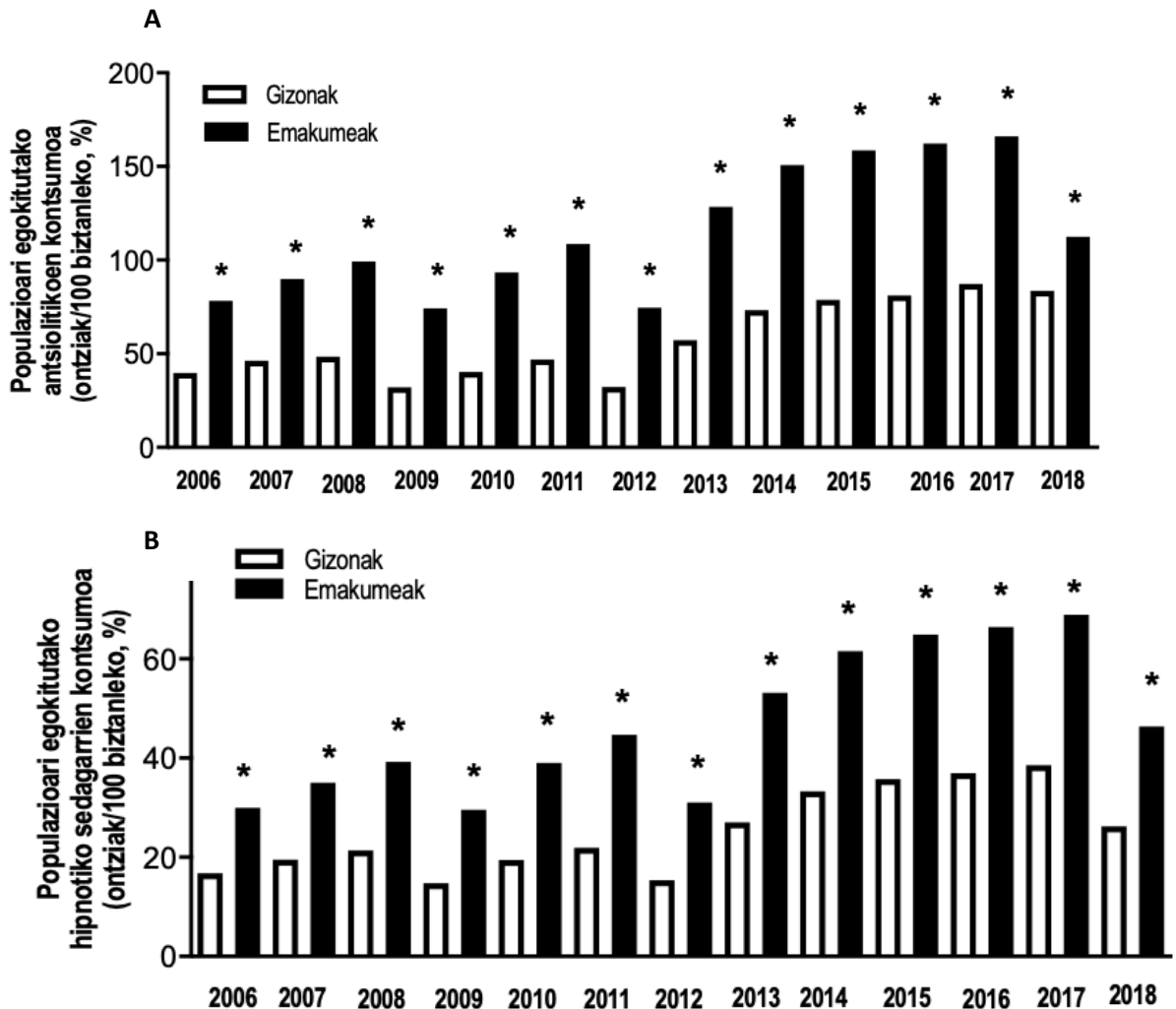


#### 4.2.2. Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien urtez urteko kontsumoaren datu orokorren azte 8 a

Datuak urtez urte aztertuz gero, urte guztietan emakumezkoen artean gizonazkoekin baino antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien ontzi gehiago saldu zirela ikusi zen, eta generoaren arteko ezberdintasun hori urte guztietan estatistikoki esanguratsua izan zen ( $p < 0,05$ ) (2. irudia). Horrela, 2006. urtean emakumezkoen artean kontsumitutako antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonazkoekin baino 0,96 eta 0,78 aldiz handiagoa izan zen, hurrenez hurren, eta 2007. urtean aldiz, 0,94 eta 0,8 aldiz handiagoa. 2008. urtean, emakumezkoen artean kontsumitutako antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonazkoekin baino 1,04 aldiz handiagoa eta 0,84 aldiz handiagoa izan zen, hurrenez hurren, eta 2009an 1,31 eta 1 aldiz handiagoa. 2010, 2011 eta 2012an emakumezkoen artean kontsumitutako antsiolitikoaren ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonazkoekin alderatuta 1,3 aldiz handiagoa izan zen (2A. irudia). Hipnotikoei dagokienez, aldiz, kontsumoa 2010ean 1,01; 2011an 1,04 eta 2012an 1,02 aldiz handiagoa izan zen. 2013 urtean, emakumezkoen artean kontsumitutako antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonazkoekin baino 1,24 eta 0,97 aldiz handiagoa izan zen. 2014 urtean 1,05 eta 0,85 aldiz handiagoa eta 2015ean 1,01 eta 0,82 aldiz handiagoa, hurrenez hurren. 2015. urteari dagokionez, emakumezkoen artean kontsumitutako antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonazkoekin baino 1,01 eta 0,82 aldiz handiagoa izan zen, 2016an 1 aldiz eta 0,8 aldiz handiagoa, eta 2017an 0,98 eta 0,79 aldiz handiagoa, hurrenez hurren. Azkenik, 2018an emakumezkoen artean kontsumitutako antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonazkoekin alderatuta 0,34 eta 0,77 aldiz handiagoa izan zen, hurrenez hurren (2B. irudia).

Ane del Palacio Totoricagüena, Joseba Pineda Ortiz, Aitziber Mendiguren Ordorica

**2. irudia.** 2006-2018 urteen artean urtez urte saldutako antsiolitikoen (A) eta hipnotiko sedagarrien (B) ontzien portzentajea emakumezkoen eta gizonezkoen artean. Urte guztietan, emakumezkoen artean gizonezkoen artean baino kontsumo handiagoa egon zen, eta ezberdintasun hori esanguratsua izan zen. \* $p < 0,05$  gizonezkoekin alderatuz Fisherren test zehatza erabiltuta.



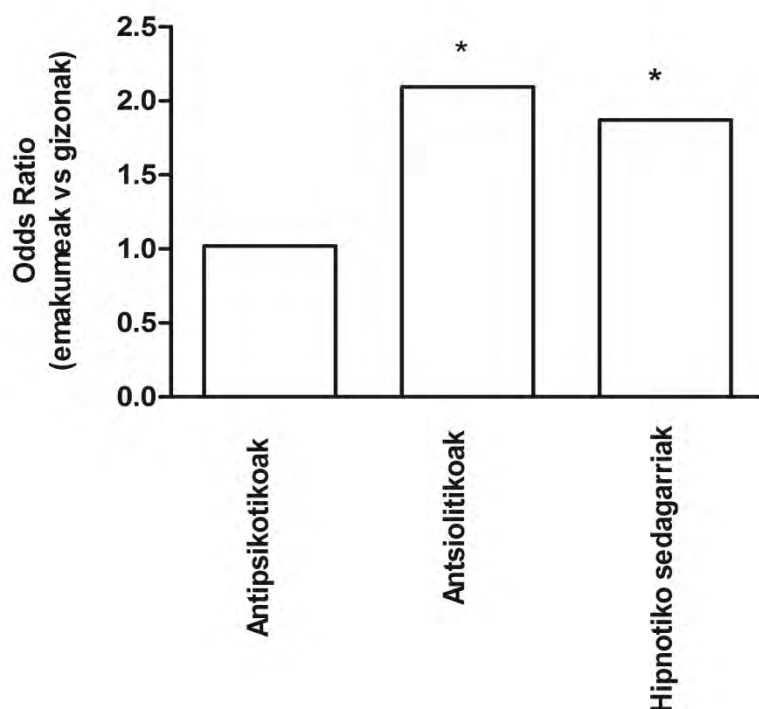
#### 4.3. Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien generoaren araberako kontsumoa EAEn kontrol-taldearekin konparatuta

##### 4.3.1. Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoa 2006-2018 urteetan

9

Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien emakumezkoen arteko kontsumoa gizonezkoen artekoarekin konparatzeko, ORa kalkulatu zen erreferentziatuz antipsikotikoak hartuta (kontrola). Antsiolitikoen kontsumoaren emakumezkoen ORa gizonezkoekiko eta kontrol-taldearekin doituuta (antipsikotikoak) 2,24 (2,25-2,25, % 95 CI) izan zen (3. irudia). Beraz, emakumezkoek gizonezkoek baino 2,2 aldiz probabilitate handiagoa zuten antsiolitikoak kontsumitzeko. Hipnotiko sedagarrien kontsumoaren emakumezkoen ORa gizonezkoekiko eta kontrol-taldearekin doituuta 2,01 (2,007-2,014, % 95 CI) izan zen. Hau da, emakumezkoek 2 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten hipnotiko sedagarriak kontsumitzeko (3. irudia).

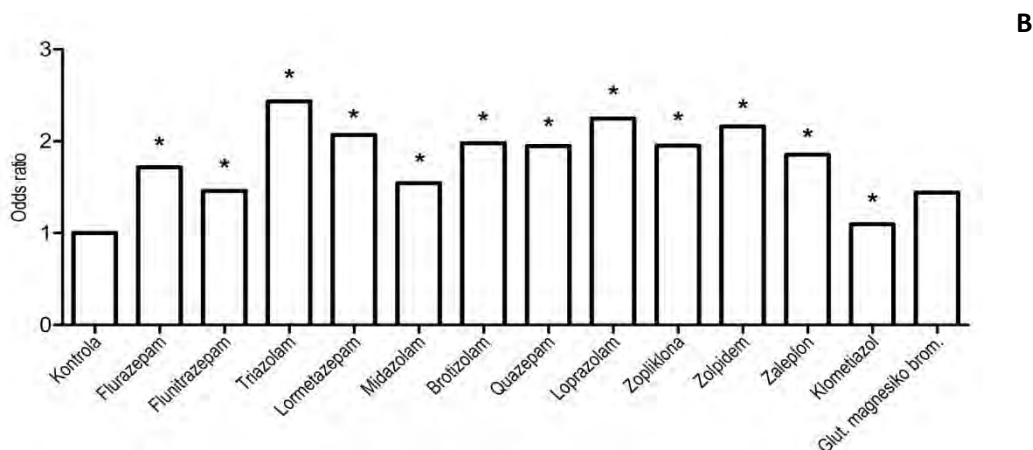
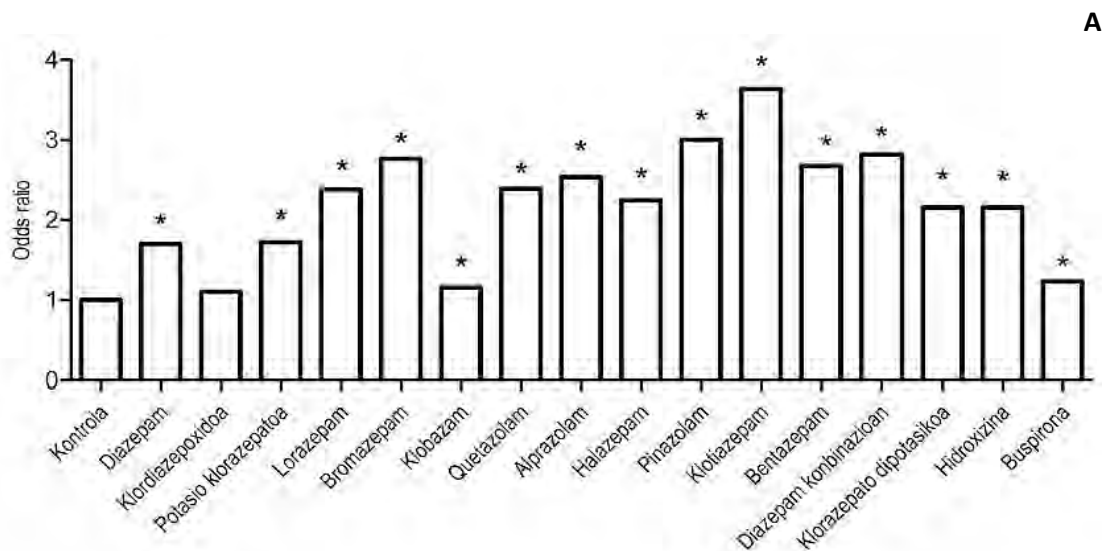
**3. irudia.**Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoaren emakumezkoen odds ratio-a gizonaekiko eta kontrol-taldearekin konparatuta (antipsikotikoak).  $p^* < 0,05$  Fisherren test zehatza erabilia.



Kontsumitutako farmako antsiolitiko zehatzei erreparatzen badiegu, oro har, emakumezkoek antsiolitiko guztiak kontsumitzeko probabilitate handiagoa izan zuten gizonaek baino kontrolarekin alderatuz, klordiazepoxido farmakoa salbu ( $p < 0,05$ ). Horrela, emakumezkoek 3,6 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten klotiazepama kontsumitzeko gizonaek baino kontrolarekin alderatuz. Horrez gain, 3 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten pinazolama hartzeko, 2,8 aldiz probabilitate handiagoa diazepam hartzeko eta 2,7 aldiz probabilitate handiagoa bromazepam hartzeko. Emakumezkoek, ~2 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten quetazolama, lorazepam, halazepam, klorazepato dipotasikoa, potasio klorazepatoa edota diazepam hartzeko, kontrolarekin alderatuz. BDZa ez den buspironari dagokionez, emakumezkoek 1,2 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten gizonaek baino hori kontsumitzeko eta 2,1 aldiz handiagoa hidroxizina kontsumitzeko (4A. irudia).

Kontsumitutako farmako hipnotiko zehatzei erreparatuz, oro har, emakumezkoen artean hipnotiko guztiak kontsumitzeko probabilitatea handiagoa izan zen gizonaek artean baino kontrolarekin alderatuz, glutamato magnesiko bromhidratoaren kasuan izan ezik ( $p < 0,05$ ). BDZak diren hipnotiko sedagarriei dagokienez, emakumezkoek 2-2,4 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten triazolama, lorprazolama, lormetazepam eta brotizolama kontsumitzeko gizonaek baino kontrolarekin alderatuz. Horrez gain, 1,9 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten quazepam hartzeko, 1,7 aldiz probabilitate handiagoa flurazepam hartzeko, eta 1,5 aldiz probabilitate handiagoa flurazepam eta midazolama hartzeko. Hipnotiko sedagarrien taldearen barruan dauden Z-hipnotikoei dagokienez, emakumezkoek, 2,2 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten zolpidema hartzeko kontrolarekin alderatuz. Horrez gain, 1,9 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten zopiklona eta 1,8 aldiz probabilitate handiagoa zaleplona kontsumitzeko. BDZak eta Z-hipnotikoak ez diren farmakoei dagokienez, emakumezkoek 1,1 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten klometiazola kontsumitzeko (4B. irudia).

**4.irudia.** Farmako antsiolitikoen (A) eta hipnotiko sedagarrien (B) emakumezkoen ORa gizonetzkoekin konparatuta kontrol-taldearekiko doitu (antipsikotikoak). Klordiazepoxido antsiolitikoa eta glutamato magnesiko bromhidratoa izan ezik, gainerako farmako guztiak gehiago kontsumitu ziren emakumezkoen artean gizonetzkoen artean baino. \* $p < 0,05$  antipsikotikoekin alderatuz Fisherren test zehatzaren bidez.



### 4.3.2. Antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien urtez urteko kontsumoaren eta kontrolaren arteko konparazioa

2006-2018 urteen artean emandako antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrietatik gehien saldu zirenak bai gizonetzkoen artean bai emakumezkoen artean lorazepama, lormetazepama eta alprazolama izan ziren.

Urte-tarte horretan, 9.238.332 lorazepam-ontzi saldu ziren, zeinetatik 6.507.170 ontzi emakumezkoen artean eta 2.731.162 gizonetzkoen artean saldu ziren. Erabilitako lorazepam-ontzi guztietatik % 70 emakumezkoen artean eta % 30 gizonetzkoen artean eman ziren. Horrez gain, 2006-2018 artean EAEn, 5.740.078 lormetazepam-ontzi saldu ziren: 3.871.184 emakumezkoen artean eta 1.868.894 gizonetzkoen artean. Erabilitako lormetazepam-ontzi guztien % 67 emakumezkoen artean eta % 32 gizonetzkoen artean eman ziren. Azkenik, EAEn 2.950.438 alprazolam-ontzi saldu ziren: 2.115.791 emakumezkoen artean eta 834.647 gizonetzkoen artean. Beste era batera esanda, alprazolam-ontzi guztien % 72 emakumeen artean eta % 28 gizonetzkoen artean saldu ziren.



## 5. Eztabaida

Emakumezkoek gizonezkoek baino antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumo handiagoa izan zutela ikusi zen Europako, Ameriketako eta Asiako zenbait herrialdetan (14-23). Farmako erabilien artean, Ingalaterran diazepam (15), edota, Brasilen bromazepana daude (20). EAEn ere, emakumezkoen antsiolitiko zein hipnotiko sedagarrien kontsumoa gizonezkoena baino handiagoa izan zela ikusi zen 2006-2018 urteen artean, eta joera hori urte guztietan zehar esanguratsua izan zen. Emakumezkoek antsiolitikoak kontsumitzeko izan zuten probabilitatea gizonezkoena baino 2,2 aldiz handiagoa izan zen eta hipnotiko sedagarriak kontsumitzekoa 2 aldiz handiagoa kontrola erreferentziatzen hartuta. EAEn farmako salduenak lorazepam, lormetazepam eta alprazolama izan ziren.

Aztertutako artikuluetan, herrialdez herrialdeko portzentaje eta prebalentziak aldatuz doaz: Estatu Batuen BDZen kontsumoaren prebalentzia emakumezkoetan % 7koa eta gizonezkoetan % 3,7koa izan zen (17), eta Brasileko ikerketan, adibidez, BDZen kontsumoaren prebalentzia emakumezkoetan % 26koa eta gizonezkoena % 14koa izan zen (20). Nazioartean gertatzen den antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoaren portzentaje oso aldakorra bada ere, oro har, emakumezkoen kontsumoa askoz handiagoa da. Portzentajeetan dagoen desberdintasun horren oinarrian, ikerketa bakoitzean erabilitako laginen tamaina ezberdina, aztertutako urteen desberdintasuna zein herrialde bakoitzaren egoera aipa daitezke. Gure ikerlanarekiko aipagarri den beste desberdintasun bat aurkeztutako datu mota litzateke. Izan ere, nazioarteko ikerlan askotan prebalentzia-datuak (esaterako Estatu Batuetan (17) edota Brasilen (20) aurkezten dira eta gure kasuan portzentajeak eta ORak kalkulatu ditugu saldutako ontzi kopuruak abiapuntutzat hartuta.

Farmako talde bakoitzaren barnean gertatzen den sexu-banaketari dagokionez, esan daiteke EAEn 2006-2018 artean saldutako antsiolitikoaren % 73 eta hipnotiko sedagarrien % 66 emakumezkoek hartu zituztela. Ikertutako herrialdeetan ere, antzeko joera hau ikusi da: Norvegiar, erabilitako antsiolitikoaren % 60 eta hipnotiko sedagarrien % 58 emakumezkoek hartu zituzten (14), eta Japoniako artikulua araberara, emandako BDZ guztietatik % 61 emakumezkoak eta % 39 gizonezkoak izan ziren (21).

Aztertutako ikerketa batzuetan, eta baita gure kasuan ere, emakumezkoek gizonekin alderatuta antsiolitiko edo hipnotiko sedagarriak kontsumitzeko duten probabilitatea kalkulatu zen OR bidez. Gure kasuan, antsiolitikoaren emakume/gizon ORa 2,2koa izan zen, eta hipnotiko sedagarrien ORa, aldiz, 2koa. Nazioarteko datuei begiratu gero, esaterako, Kanadan emakumezkoek 1,34 aldiz probabilitate handiagoa izan zuten gizonezkoek baino BDZ bat hartzeko (18), eta Japonian, berriz, 1,6 aldiz probabilitate handiagoa (21). Kokkevi eta kolaboratzaileek argitaratutako artikulua araberara, oro har, Europako neskek mutilek baino 1,1 probabilitate handiagoa erakutsi zuten lasaigarri edo sedagarri bat hartzeko (19).

EAEn, 2006-2018 arteko populazio osoa kontuan izanda, EAeko emakumeek gizonezkoek baino % 109 antsiolitiko eta % 87 hipnotiko sedagarrien ontzi gehiago kontsumitu zituzten. Emakumezkoek ontzi gehiago kontsumitzeko joera hori 2006-2018 artean aztertutako urte guztietan ikusi zen bi farmako talde hauetan. Antsiolitikoaren generoaren arteko ezberdintasun handiena 2009. urtean gertatu zen eta hipnotiko sedagarriena 2011. urtean. Horrekin erlazioa izan dezake 2008. urtean hasi zen krisialdi ekonomikoak eta horrek ekarritzen farmako hauen preskripzioarekin erlazioatutako faktoreen handitzeak. Aldiz, bi farmako talde hauengeneroaren arteko ezberdintasun txikiak 2018. urtean lortu ziren. Hori horrela izan daiteke urte horretan abuztura arteko datuak soilik edukitzearen ondorioz.

Farmakoei dagokienez, EAeko farmako erabilienak (lorazepam, lormetazepam eta alprazolama) nazioartean ere gehien erabiltzen diren artean daudela ikusi zen, bereziki lorazepam. Orokorrean, farmako hauen kontsumoa konparatzea zaila da, ikerketa bakoitzak kontsumoa adierazteko erabiltzen dituen datuak modu ezberdinean azaltzen direlako.

Urteetan zehar hainbat egile emakume eta gizonezkoen arteko antsiolitiko eta hipnotikoen

kontsumoaren desberdintasunaren zergatia azaltzen saiatu dira. Esaterako, Romo eta kolaboratzaileek egindako ikerketa kualitatiboak proposatzen zuenez, emakumezkoen kontsumo honen atzean, ondoez psikologikoak somatizatzeke eta arrazoi horregatik kontsultara joateko joera handitua legoke. Horretaz gain, emakumezkoek erraztasun handiagoa izango lukete kontsultetara laguntza eske joateko, sozialki onartuagoa baitago. Aldiz, gizonezkoetan, suminkortasunaren, portaera-asalduraren edo alkoholismoaren atzean ezkutatuak irateke ondoez horiek (8,9). Beraz, sintoma horiek interpretatzeko zailagoak izan daitezke medikuentzat, eta, hortaz, diagnostikatzeko zailagoak. Horrez gain, gizarteko "pentsamendu ideologiko" ezberdinek emakumezkoen "ahultasun psikologikoa" nabarmentzen dute, eta, horrek, arazo beraren aurrean pazientearen generoaren arabera medikuak balorazio ezberdina egitea eragin dezake (24). Are gehiago, historian zehar emakumezkoek esleitu zaizkien genero-rol tradizionalen ondorioz, emakumezkoetan agertzen diren zenbait gertaera, erditze osteko depresioa edota menopausia esaterako, tratatu beharreko arrazoi biologiko-naturaltzat hartzen dira eta ez testuinguru historiko-sozial determinatu baten parte. Ondorioz, antsietatea edota depresio-nahasmenduak emakumezkoetan gehiago diagnostikatzea gerta daiteke. Hau guztia kontuan izanik, gizonezkoak infradiagnostikatu eta emakumezkoak gainmedikatzen direla proposatzen da (8).

Laburbilduz, EAEn eta nazioartean aztertutako herrialdeetan emakumezkoen artean gizonezkoen artean baino antsiolitiko eta hipnotiko sedagarri gehiago kontsumitu direla esan dezakegu eta farmako kontsumituenak ere antzekoak direla. Interesgarria izango litzateke EAeko datuak pazienteen adinaren arabera edo beste zenbait faktoreen arabera (lanbidea, maila sozioekonomikoa, patologia) sailkatuta lortzea, modu horretara, faktore horiek kontsumoan duten eragina ikertu ahal izateko. Horrez gain, interesgarria litzateke EAeko datuak DDD bidez ikertzea eta, modu horretara, bilaketan baztertu diren ikerketekin konparatu ahal izatea. Are gehiago, interesgarria litzateke, baita ere, prebalentzia-kalkuluak egitea saldutako farmako kopuru osoa jakinda. Modu horretara, antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien erabileraren deskribapen osoa egitea lortuko genuke.

## 6. Ondorioak

---

1. Emakumezkoen antsiolitiko eta hipnotiko sedagarrien kontsumoa gizonezkoena baino handiagoa izan zen Europa, Amerika eta Asiako herrialde ezberdinetako ikerketetan. Diazepam eta lorazepam dira bentzodiazepina erabilienak.
2. EAEn saldu ziren antsiolitiko ontzien % 73 eta hipnotiko sedagarrien % 66 emakumezkoen artean eman ziren. Emakumezkoen artean kontsumitu zen ontzi kopurua 100 biztanleko, gizonezkoen artean baino 1,09 aldiz handiagoa izan zen antsiolitikoaren kasuan eta 0,87 aldiz handiagoa hipnotiko sedagarrien kasuan.
3. EAEn emakumezkoek antsiolitikoak kontsumitzeko duten probabilitatea gizonezkoek dutena baino handiagoa da; 2,2 aldiz handiagoa antsiolitikoaren kasuan eta 2 aldiz handiagoa hipnotiko sedagarrien kasuan.
4. EAEn ontzi salduenen artean lorazepam, lormetazepam eta alprazolam farmakoak daude.
5. Emakumezkoek gizonezkoek baino 2-4 aldiz probabilitate handiagoa dute klotiazepam, pinazolama edota diazepam kontsumitzeko, eta 2 aldiz probabilitate handiagoa zolpidema, zopiklona edo zaleplona kontsumitzeko.

## 7. Eskerrak

---

Eusko Jaurlaritzako Osasun Saileko Farmaziako Zuzendaritzari, lan hau egiteko beharrezko datuak eskaintzeagatik. Lan honek "Accesit" saria jaso zuen genero-ikuspegia gradu-amaierako lanetan barne hartzearen Francisca De Aculodi Sarien VI. Edizioaren barruan.

## 8. Bibliografia

1. Benedí J, Gómez del Río M. Ansiedad. *Farmacia Profesional*. 2007;21(1):50-55.
2. Tortella-Feliu M. Los trastornos de ansiedad en el DSM-5. *Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace*. Rev iberoam Psicocom. 2014; 110:62-69.
3. Álamo C, Alonso ML, Cañellas F, Martín B, Perez H, Romero O, Terán J. Pautas de Actuación y seguimiento: insomnio [internet]. Madrid: Organización Médica Colegial (OMC); 2016 [kotsulta: 2018-12-20]. 82 or. Eskuragarri: <https://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>
4. Contreras A. Insomnio: generalidades y alternativas terapéuticas de última generación. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(3):433-441. 13
5. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med*. 2010;11(10):1010-1018.
6. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hipnóticos y sedantes. Hemen: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México D.F: Mc-Graw-Hill Interamericana; 2006. p.401-427.
7. Rosman S, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. *BMC Family Practice*. 2011;28(12):1-6.
8. Romo N, Vega A, Meneses C, Gil E, Markez I, Poo M. Sobre el malestar y la prescripción: un estudio sobre los usos de psicofármacos por las mujeres. *Rev Esp de Drogodependencias*. 2003;28(4):372-379
9. Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Esteban-Hernández J, Álvaro-Meca A, López-de Andrés A, DelBarrio-Fernández JL, Jiménez-García R. Time trend in psychotropic medication use in Spain: a nationwide population-based study. *IntJ of Environ Res Public Health*. 2016;24;13(12):1177.
10. Codony M, Alonso J, Almansa J, Vilagut G, Domingo A, Pinto-Meza A, Fernández A, Serrano Blanco A, Márquez M, Haro JM. Uso de fármacos psicotrópicos en España. Resultados del estudio ESEMeD-España [Psychotropic medications use in Spain. Results of the ESEMeD-Spain study]. *Actas EspPsiquiatr*. 2007;35 Suppl 2:29-36.
11. Simoni-Wastila L. Gender and Psychotropic Drug Use. *Med Care*. 1998; 36(1):88-94.
12. Eguía-Kareaga fundazioa. Avance de resultados de la encuesta sobre adicciones en la CAPV 2017 [internet]. EAE: eusko jaularitzako osasun saila; 2018 [Kotsulta: 2018-12-20]. 52 or. Eskuragarri: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones\\_euskadi\\_drogas/es\\_def/adjuntos/Euskadi-y-Drogas-2017.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones_euskadi_drogas/es_def/adjuntos/Euskadi-y-Drogas-2017.pdf)
13. Instituto Nacional de Estadística. Población residente en la C.A. del País Vasco por fecha, sexo y edad. [Kotsulta: 2019-04-01][Internet]. PX-Web.2019. Eskuragarri: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=31304>
14. Kaspersen S, Pape K, Ose S, Gunnell D, Bjørngaard J. Unemployment and initiation of psychotropic medication: a case-crossover study of 2 348 552 Norwegian employees. *Occup Environ Med*. 2016;73:719-726.
15. Hassan L, Senior J, Webb R, Frisher M, Tully M, While D, Shaw JJ. Prevalence and appropriateness of psychotropic medication prescribing in a nationally representative cross-sectional survey of male and female prisoners in England. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):346.
16. Hall S, Chiu G, Kaufman D, Kelly J, Link C, Kupelian V, McKinlay JB. General exposures to prescription medications by race/ethnicity in a population-based sample: results from the Boston Area Community Health Survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:384-392.

Ane del Palacio Totoricagüena, Joseba Pineda Ortiz, Aitziber Mendiguren Ordorica

17. Quinn K, Baker M, Evans B. A population-wide profile of prescription drug use in Saskatchewan, 1989. *CMAJ*. 1992; 146(12):2177-2186.
18. Cunningham C, Hanley G, Morgan S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: Examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy*. 2010;97(2-3):122-129.
19. Kokkevi A, Fotiou A, Arapaki A, Richardson C. Prevalence, Patterns, and Correlates of Tranquilizer and Sedative Use Among European Adolescents. *J AdolescHealth*. 2008;43(6):584-592.
20. Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JO, Lima-Costa MF, Uchoa E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). *Braz J Psychiatry*. 2007;30(1):7-11.
21. Nomura K, Nakao M, Sato M, Yano E. Regular prescriptions for benzodiazepines: across-sectional study of outpatients at a university hospital. *Intern Med*. 2006;45(22):1279-1283.
22. Petit N, Delporte J, Ansseau M, Albert A, Jeusette F. Drug utilization review of oral forms of benzodiazepines in a Belgian 635-bed teaching hospital. *Pharm World Sci*. 1994;16(4):181-186.
23. Van der Waals F, Mohrs J, Foets M. Sex differences among recipients of benzodiazepines in Dutch general practice. *BMJ*. 1993;307:363-366.
24. Gil García E, Romo Avilés N, Poo Ruiz M, Meneses Falcón C, Markez Alonso I, Vega Fuente A. Género y psicofármacos: la opinión de los prescriptores a través de una investigación cualitativa. *Aten Primaria*. 2005;35(8):402-407.

14

## **SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa nahasmendua eta maskulinizazio osoa dituen kasu arraro baten aurkezpena eta literaturaren berrikusketa**

### *A Rare Case of SRY-Negative 46,XX Testicular Disorder of Sex Development with Complete Masculinization: A Case Report and Literature Review*

Beñat de Alba Iriarte<sup>1</sup>, Noelia Lopez Barba<sup>1</sup>, Yolanda Ramirez Garcia<sup>2</sup>, Nerea Bastida Lertxundi<sup>2</sup>, Raquel Saez Villaverde<sup>2</sup>, Edurne Bereciartua Urbietta<sup>1</sup>, Maria Elena Redin Sarasola<sup>1</sup>, Adolfo Garrido Chercoles<sup>1</sup>

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

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

*benat.dealbairiarte@osakidetza.eus*

#### **Laburpena**

---

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura antzutasun maskulinoaren kausa ezohiko bat da. Adierazitako sexu-fenotipoa (maskulinoa) eta genotipoa (femeninoa) ez datoz bat. 46,XX kariotipoa duten pertsonetan gertatzen da eta gizonezkoen kanpo-genital normalak edo anbiguoak, testosterona-maila urria eta antzutasuna izaten dituzte. Hormona bidezko terapia egokiaz, bizitzakalitate ona izateko aukera hobea dute.

Diagnostikoan, azterketa genetikoa egitea funtsezkoa da asaldura eragiten duen genea identifikatzeko. SRY genearen eginkizuna garrantzitsua da, gizonezko hauek bi taldetan sailkatzea baimentzen duelako: SRY genea dutenak, Y kromosomatik X kromosomara translokaturuz gizonezkoen sexu-diferentziazioa aktibatzen du (SRY positiboa), eta translokazio hau ez dutenak (SRY negatiboa). Kasuen % 80-90 SRY positiboak dira. % 10-20 osatzen duten SRY negatibo kasuetan zaila da asalduraren gene erantzulea identifikatzea. Horrek X kromosomari lotutako beste gene batzuen parte-hartzea adieraziko luke.

Honakoa SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura eta maskulinizazio osoa dituen kasu arraro baten aurkezpena da. Nahasmenduaren kausa ez da oraindik zehaztea lortu.

Gako-hitzak: 46,XX kariotipoa, azoospermia, sexu-garapenaren asaldura, hipogonadismo hipergonadotropikoa, SRY negatiboa, XX gizonezkoa

#### **Abstract**

---

*46,XX testicular disorder of sex development is a rare cause of male infertility. There is a disagreement between the manifested sexual phenotype (male) and the genotype (female). It occurs in males with 46,XX karyotype who may have normal or ambiguous male genitalia, testosterone deficiency and infertility. With adequate hormonal treatment, the chance of having a good quality of life is high.*

*In the diagnosis, the genetic study is fundamental for the identification of the gene that causes the disorder. The role of SRY gene is important because it allows classifying these males into two groups: those with SRY gene, which activates male sexual differentiation, translocated from Y chromosome to X (SRY-positive), and those without this translocation (SRY-negative). 80-90 % of cases are SRY-positive. In the 10-20 % SRY-negative it is difficult to identify the gene responsible for the alteration. This would indicate the involvement of other genes linked to the X chromosome.*

Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbietta, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

*This is a review of a rare case of SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development with complete masculinization reported in Basque Country in which the cause of the disorder is being investigated, even without specifying.*

*Keywords: 46,XX karyotype, azoospermia, disorder of sex development, hypergonadotropic hypogonadism, SRY-negative, XX male*

## 1. Sarrera

---

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakako asaldura antzutasun maskulinoaren kausa arraro bat da. Nahasmendu hau duten pertsonetan adierazten den sexu-fenotipoaren (maskulinoa) eta genotipoaren (femeninoa) artean korrelazio falta dago. 46,XX kariotipoa duten arren, gizonezko baten fenotipoa adierazten dute eta gizonezkoen sexu-organo normalak edo anbiguoak, bi testikulu, Müller-en hodien gabezia, testosterona-maila urria eta azoospermiaren ondorio den antzutasuna izaten dituzte ezaugarri (1, 2, 3).

Gizakion sexu-diferentziazio prozesua ez da osorik ezagutzen, baina *SRY* genearen parte-hartzea argia da: diferentziazio horretan bere eginkizuna erabakigarria da (4). Normalean *SRY* genea Y kromosomaren beso laburrean dago (Yp11.32), eta, enbrioi-garapeneko laugarren astean gutxi gorabehera, haren funtzioari esker desberdindu gabeko gonada barrabil bilakatzen da. Laugarren hilabetetik aurrera, testikuluko Sertoli zelulek hormona antimullerianoa sortzen dute, emakumezkoen genitalen garapena oztopatzen dute eta, ondorioz, gizonezkoen genitalen sorreran laguntzen dute (5).

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakako asaldura duten pertsonak bi taldetan sailkatzen dira: *SRY* genea dutenak edo *SRY* positiboak, eta ez dutenak edo *SRY* negatiboak. Sexu-anbiguotasunik ez duten 46,XX kariotipodun gizonezkoen kasu gehienetan (% 80-90) *SRY* genea X kromosomaren beso laburrean egon daiteke, aitaren banaketa meiotikoan zehar Y eta X kromosomen beso laburren zati homologoen arteko translokazio akastun baten ondorioz (1, 2, 3). Kasu horiei *SRY* positibo deritze.

*SRY* genearen presentzia garrantzitsua da testikuluen garapena eta, ondorioz, gizabanakoaren maskulinizazioa zehazten dituelako; haatik, *SRY* genearen gabezia duten pertsona guztiz maskulinizatuen kasuak ere deskribatu dira. Horrenbestez uler daiteke, nahiz eta testikuluak garatzeko eta gizonezko fenotipoa sorrarazteko *SRY* genearen eragina beharrezkoa izan, beste gene batzuen presentziak efektu berbera izan dezakeela. Kasu arraro horiek *SRY* negatibo izenez ezagutzen dira.

*SRY* negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakako asaldura duen kasu baten aurkezpena da honakoa. Nahasmenduaren kausa, *SRY* ez beste geneetan anomaliak bilatuz ikertu den arren, ez da oraindik zehaztea lortu. Asaldura oso arraroa izanik, kasu honen bitartez gaiaren berrikusketa egitea interesgarria iruditu zaigu.

## 2. Kasuaren aurkezpena

---

Gure ikerketako gaixoa mutil gipuzkoarra da. Altuera txikia zuela eta, 13 urterekin Ume Endokrinologia Unitateko kontsultan aztertu zuten bere pubertaroaren bilakaeraren kontrola egiteko.

### 2.1. Aurrekariak

Jaiotzean 50 cm eta 2,800 kg izan zituen. Hipospadia-akats larria zuen eta lau aldiz operatu zuten. Gurasoak eta arreba zaharragoa osasuntsuak dira: aitaren altuera 176,3 cm da eta amaren altuera 157,9 cm da.



## 2.2. Miaketa fisikoa

Kontsultan 153,7 cm eta 63,350 kg izan zituen. Fenotipo maskulinoa zuen, dismorfismorik ez, enbor zabala, gorputz-adar laburrak, tamaina normaleko zakila eta barrabilak, haur edo emakumezko ahotsa eta 14 urteko hezur-adina.

## 2.3. Odol-analisiak

Biokimikako eta hemogramaren oinarritzko parametroen emaitzak normalak izan ziren. Hormonak ikertzea erabaki zen eta emaitzak honakoak izan ziren: FSH (hormona folikulu-estimulatzailea) 31,9 U/L [1,7-11], LH (hormona luteinizatzailea) 12,2 U/L [0,5-6] eta testosterona 2,08 ng/mL [2,4-10,7]. Tratamendurik ezarri gabe mutilaren garapenaren jarraipena egitea erabaki zen. Hurrengo hilabeteetan egindako odol-analisi guztietan gonadotropina hormonaren (FSH eta LH) emaitzak altu eta testosteronaren emaitzak baxu mantendu ziren (1. irudia). Hipogonadismo hipergonadotropikoa diagnostikatu zitzaion. Hainbat izan daitezke horren kausak (gonadotropinen hartzaileetan alterazio genetikoak, alterazio kromosomikoak, gaixotasun kronikoak, gaixotasun infektzioak...).

### 1. irudia. Odol-analisen emaitzak: gonadotropinak (FSH eta LH) altu eta testosterona baxu

HORMONAK			ODOL-ANALISIAK			
Parametroak	Unitateak	Erreferentzia-balioak	Lehenengoa	Bigarrena	Hirugarrena	Laugarrena
FSH	(U/L)	[1,7-11]	31,9	42,8	40,9	33,4
LH	(U/L)	[0,5-6]	12,2	21,7	15,7	14,6
Testosterona	(ng/mL)	[2,4-10,7]	2,08	2,22	1,66	1,88

## 2.4. Azterketa genetikoa

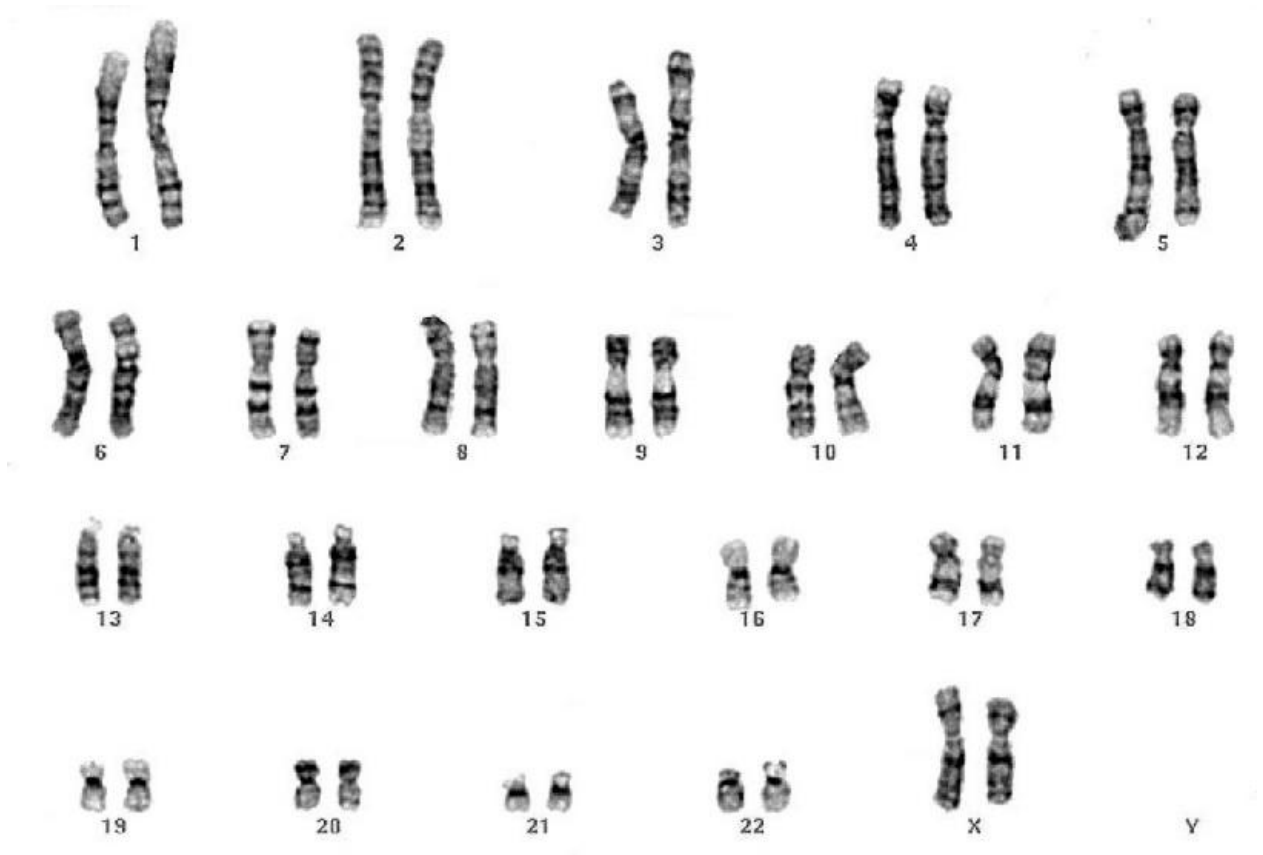
Hipogonadismo hipergonadotropikoa adierazten zuten emaitzak zirela eta, azterketa zitogenetikoa egin zitzaion odol periferikoko lagin bat baliatuz kariotipo molekularra egiteko. Azterketan 46,XX formula kromosomikoa agertu zen (2. irudia), hortaz pazienteak genotipo femeninoa du. FISH teknika erabiliz, kromosometan SRY genearen bilaketa egin zen eta haren gabezia konfirmatu zen. Emaitza horiekin SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuletako asaldura susmatu zen.

Pazienteari eta bere familiari alterazio genetikoaren berri eman zitzaion eta hormona bidezko terapia hasi zuen testosterona zipionato bidez, 50 mg/hileko dosian. Hilabete batzuk geroago, dosia igo zuten, 100 mg/hileko.

Asalduraren jatorria zehazteko, fenotipo maskulinoa izatea ahalbidetzen zion alterazio genetikoaren bilaketa egin zen kromosomen ikerketa molekularra eginez. SOX9 genea (17q24.3) aztertu zen (3. irudia). Azterketaren helburua zera izan zen: 46,XX sexu-garapenaren testikuletako asaldurarekin lotura izan dezaketen gene horren delezio eta duplikazio handiak bilatzea. Aztertutako SOX9 genean ez zen anomaliarik aurkitu. Hori dela eta, oraindik zehaztea lortu ez den kausa batek eragin dio asaldura gazte honi.

Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbieto, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

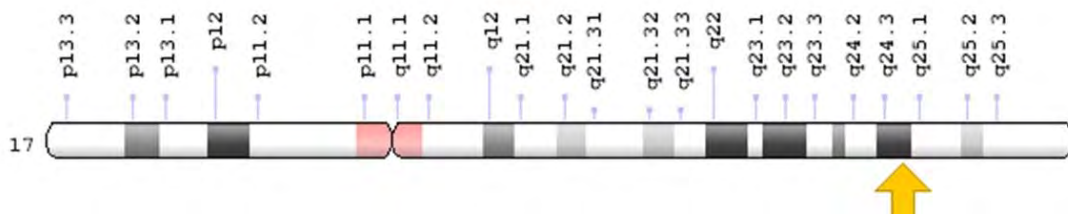
## 2. irudia. 46,XX kariotipoa.



## 3. irudia. SOX9 genea (17q24.3).

Cytogenetic Location: 17q24.3, which is the long (q) arm of [chromosome 17](#) at position 24.3

Molecular Location: base pairs 72,121,020 to 72,126,420 on chromosome 17 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12) ([NCBI](#))



## 2.5. Bilakaera

Gaur egun 19 urte ditu eta Helduen Endokrinologia unitateko kontsultan artatzen dute. Testosterona ordeko terapia hartzen segitzen du, testosterona zipionato 250 mg-ko dosia hiru astetik behin, eta hiru hilabeteko maiztasunez odol-analisia egiten du testosterona-kontzentrazioa neurtzeko. Hormona bidezko terapia hartzeari esker, FSH, LH eta testosterona hormonien balioak gizonezkoen maila normaletik gertu mantendu dira eta ez du hipogonadismoaren sintoma gehiagorik izan.

### 3. Eztabaida

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura gizonezko kontsideratzen diren 46,XX kariotipodun pertsonen paira dezaketen gaixotasun arraroa da. Adierazten den sexu-fenotipoaren (maskulinoa) eta genotipoaren (femeninoa) artean korrelazio falta dago. 1:20.000 proportzioan eragiten die gizonezkoen eta antzutasun maskulinoaren kasuen % 2 osatzen du. Ez da ezagutzen asaldura hau jasateko arrisku handiagoa edo txikiagoa duen populazio-daturik (2, 6).

“De la Chapelle sindrome” izenez ere da ezaguna, Albert de la Chapelle mediku finlandiarrak deskribatu baitzuen 1964. urtean (2, 7). Duela urte gutxi arte, “XX gizonezko sindromea” ere deitzen zitzaion, baina pazienteek hitz gutxiesgarria zenez, 2005. urtean Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society eta European Society of Pediatric Endocrinology elkarteek antolatutako intersexualitatearen maneiuari buruzko adostasunerako nazioarteko biltzarrean, diziplina anitzeko adituen talde batek izen aldaketa proposatu zuen: “46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura” (8).

Asaldura honek honako ezaugarri hauek ditu: 46,XX kariotipoa, gizonezkoen sexu-organo normalak edo anbiguoak, bi testikulu, Müller-en hodian gabezia, testosterona-maila urria eta azoospermia. Klasikoki, fenotipoaren arabera hiru talde deskribatu dira: gizonezkoen barneko eta kanpoko sexu-organo normalak dituzten 46,XX gizonak; sexu-anbiguoetasuna duten 46,XX gizonak, gehienetan jaiotzean detektatuak, nahiz eta batzuetan kanpoko sexu-organo anbiguoengatik adinez nagusi direnean diagnostikatzen diren; eta 46,XX benetako hermafroditak, jaiotzean detektatuak barneko eta kanpoko sexu-organo anbiguoak izanik. Paziente gehienek, pubertaroaren ostean, fenotipo maskulinoa, pubiseko ile normala, zakilaren tamaina normala, barrabil txikiak eta azoospermiaren ondorio den antzutasuna izaten dituzte. Ginekomastia, altuera txikia, obesitatea, kriptorkidia eta hipospadia ere izan ditzakete. Genero-identitateari dagokionez, gizonezkotzat jotzen dira. Pertsona hauen % 15ek gutxi gorabehera sexu-organo anbiguoak dauzka jaiotzean. Norbanako hauen berezko bilakaeran, tratamendurik jasotzen ez badute, testosterona-gabeziaren ohiko ondorioen agerpena izaten da: libido baxua; disfuntzio erektila; bigarren mailako sexu-ezaugarrien murrizketa, gorputzean ile gutxi, bizarra mozteko behar txikia eta indar eta muskulu-masa gutxi adibidez; gantz-masaren handitzea; eta osteopenia- eta depresio-arrisku handiagoa (1, 2).

Asaldura daukaten pertsonak bi multzotan sailka daitezke: Y kromosomaren sekuentzien zatiak dauzkatenak eta ez dauzkatenak (1, 2). Y kromosomaren sekuentzien eramaileek *SRY* genea Y kromosomatik X kromosomaren beso laburrera translokaturik dute. *SRY* geneak testikulu-diferentziazioaren faktore determinatzailea kodifikatzen du eta haren presentzia eta adierazpena beharrezkoa da emakumezkoaren sexu-diferentziazioa inaktibatzeke eta gizonezkoarena aktibatzeke. Kasuen % 80-90ek *SRY* genearen translokazioa du eta *SRY* positibo deritze. Normalean gizonezkoen sexu-organoen eta bigarren mailako sexu-ezaugarrien garapen normala izaten dute, azoospermia izan ohi duten arren.

Hasiera batean X kromosoman *SRY* genearen presentzia egotea gizonezkoen sexu-organoen garapen normalarekin eta *SRY* genearen gabezia sexu-organo anbiguoekin erlazionatu ziren arren, *SRY* negatibo deritzen argitaratutako kasu dezente badira (kasuen % 10-20) 46,XX kariotipoa izanik fenotipo zeharo maskulinoa daukatenak. Horrek X kromosomari lotutako beste gene batzuen parte-hartzea adieraziko luke asaldura honen eragile gisa: *SOX9*, *SOX3*, *SOX10*, *RSOP1*, etab. (9, 10).

Asalduraren diagnostikoa datu klinikoak, ikerketa endokrinologikoa eta azterketa zitogenetikoa uztartuz zehazten da: lehenago aipatutako ezaugarri klinikoak, hipogonadismo hipergonadotropikoa adierazten duten gonadotropina hormonien maila altua eta testosterona-maila baxua, eta 46,XX kariotipoa. Sexu kromosomikoaren eta sexu gonadal eta fenotipoaren arteko koherentziarik eza detektatzen da diagnostikoa egitean (1, 2). FISH teknikak *SRY* genearen presentzia edo gabezia konfirmatzen ditu.

Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbietta, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

Diagnostiko diferentzialean asaldura hauek izan behar dira kontuan nagusiki: 45,X0/46,XY eta 46XX/46,XY disgenesia gonadal mistoak, 47,XXY Klinefelter sindromea, 46,XX sexu-garapenaren obulu-testikulueta asaldura eta sexu-kromosomen mosaizismoa.

Aurkezpen honetan gizonezkoen bigarren mailako sexu-ezaugarriak, altuera normala, garapen intelektual normala eta sexu-organo garatuak dituen mutil "normal" baten kasua deskribatu dugu. Haatik, azterketa sakonago baten ostean, hipogonadismo hipergonadotropikoa (FSH eta LH maila altuak eta testosterona-maila baxua), 46,XX kariotipoa, *SRY* genearen gabezia eta azoospermia antzeman zaizkio.

*SRY* negatiboa den 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asaldura duten pertsonetan ez dira barrabilen sorrera eragiten duten zergatiak ezagutzen. Hainbat teoria proposatu dira:

- *SRY* positiboa den ezkutuko mosaizismo gonadala (11).
- Kromosoma markatzaile baten presentzia 46,XX gizonezkoetan edo benetako hermafroditetan (12).
- *SRY* geneak "Z" deritzon gene autosomiko errezesiboa inhibitzen du eta Z genearen proteinak era berean garapen sexual maskulinoa inhibitzen du normalean. Mutazio homozigotoak fenotipo maskulinoa sorrarazten du eta mutazio heterozigotoak gizonezkoen sexu-organo anbiguoak edo pertsona hermafroditak (4).
- *SOX9* genea (17q24.3). Garapen maskulinoa normalean *SRY* genearen adierazpenak eragiten du, horrek *SOX9* geneak zuzendutako interakzio genetiko bat sortzen du eta horrela gonada heldugabetik testikuluranzko diferentziazioa egiten da. Hala ere, *SRY* genearen faltan, *SOX9* genea gai da bere eraginaz bakarrik barrabilak garatzeko (13, 14).
- *SOX3* genea (Xq27.1). Sexu-determinazioan *SOX3* eta *SRY* geneak funtzionalki trukagarriak direla iradoki da, bi geneek gonada heldugabearen eta testikuluaren arteko diferentziazio bide erregulatzailean parte hartzen dutelako (15).
- *SOX10* genea (22q13.1). 46,XX kariotipoa eta fenotipo maskulinoa zuen pertsona baten kasua deskribatu zen, *SOX10* genea dagoen 22. kromosomaren beso luzearen duplikazioa zuena. Ez dago 22q/*SOX10* duplikazioaren eta 46,XX kariotipodun gizonezkoaren arteko lotura baieztatzen duen beste ikerketarik (16).
- *RSPO1* genea (1p34.3). Ikusi da gene honek errebetsio sexuala eragin dezakeela esku-azpiko eta oinazpiko hiperkeratosia eta zelula ezkatatsuen kartzinoma sindromearen barnean (17).
- Beste gene batzuk: *FGG9* genea (13q12.11); *SPRY2* genea (13q31.1); etab.

Aurkezpen honetan deskribatutako kasuan, asalduraren jatorria zehazteko, fenotipo maskulinoa izatea ahalbidetzen dion alterazioaren bilaketa egin da azterketa genetiko eginez. *SOX9* genearen inplikazioa ikertu da, baina ez da anomaliarik aurkitu. Hori dela eta, asalduraren kausa ez da oraindik zehaztu.

*SRY* positiboa den 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asaldura normalean ez da heredatzen, X kromosoman *SRY* genea txertatzen da Y eta X kromosomen beso laburren zati homologoen artean gertatzen den sekuentzia genikoen de novo translokazio akastun baten ondorioz, eta pertsona antzuak izan ohi dira, ondorengorik gabekoak. *SRY* genea beste kromosoma batera translokatzeko bada edo ugalkortasuna mantentzen bada, herentzia autosomiko dominantea egongo da. *SRY* negatiboa den 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asalduraren herentzia modua ezezaguna da, baina herentzia autosomiko errezesiboa iradoki da kasu hauetan. *SOX9* geneari erlazionatutako 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asaldura

modu autosomiko dominantez heredatzen da, baina *SOX3* geneari erlazionatutako asaldura motaren herentzia ez da ezagutzen.

Tratamendua hormona bidezko terapia hartzean oinarritzen da, testosterona modu progresiboan emanda hormona-urritasunak eragindako ondorioak saihesteko (2). Beharrezkoak dira beti ebaluazio psikologiko landua eta aholku genetiko egokia. Asaldura duten pertsonen akats genetikoari buruzko eta antzutasunaren gaiari dagokion informazioa ematen zaienean garrantzitsua da sentikortasun handiz aritzea. Angustia psikologikoa gutxitzen laguntzeko moduan azaldu behar da informazio hau. Gaur egun, tratamenduan egin diren aurrerapenei esker, hormona bidezko terapia egokiaz bizitza-kalitate ona izateko aukera altua dute.

#### 4. Ondorioak

---

*SRY* negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikulu-tako asaldura duen kasu arraro baten aurkezpena egin dugu. Diagnostikatutako mutil gazteak genotipo femeninoa izan arren, maskulinizazio osoa garatu zuen. Asalduraren diagnostikoa datu klinikoak, ikerketa endokrinologikoa eta azterketa zitogenetikoa uztartuz zehazten da. Azterketa genetikoa egitea garrantzitsua da kausa identifikatzeko. Aurkeztutako kasuan asaldura eragin dion kausa ez da oraindik zehaztea lortu. Pertsona antzuak izan arren, hormona bidezko terapia egokiaz, bizitza-kalitate ona izateko aukera altua dute.

#### 5. Eskerrak eta oharrak

---

Ikerketa Donostia Unibertsitate Ospitaleko Anlisi Klinikoen Zerbitzuaren eta Genetika Zerbitzuaren arteko lankidetzari esker egin da.

Lan hau nazioarteko aldizkari batean argitaratutako artikulua batetik eratorria da (18).

#### 6. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Terribile M, Stizzo M, Manfredi C, Quattrone C, Bottone F, Giordano DR, Bellastella G, Arcaniolo D, De Sio M. 46,XX testicular disorder of sex development (DSD): a case report and systematic review [Internet]. *Medicina (Kaunas)*. 2019 [Kontsulta: 2020-04-23]; 55(7):371. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3390/medicina55070371>
2. Majzoub A, Arafa M, Starks C, Elbardisi H, Al Said S, Sabanegh E. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review [Internet]. *Asian J Androl*. 2017 [Kontsulta: 2020-04-23]; 19(2):168-172. Eskuragarri: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.181224>
3. Indyk JA. Disorders/differences of sex development (DSDs) for primary care: the approach to the infant with ambiguous genitalia [Internet]. *Transl Pediatr*. 2017 [Kontsulta: 2020-04-23]; 6(4):323-334. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184813>
4. Di Napoli L, Capel B. SRY and the standoff in sex determination [Internet]. *Mol Endocrinol*. 2008 [Kontsulta: 2020-04-23]; 22(1):1-9. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1210/me.2007-0250>
5. Rothacker KM, Ayers KL, Tang D, Joshi K, van den Bergen JA, Robevska G, Samnakay N, Nagarajan L, Francis K, Sinclair AH, Choong CS. A novel, homozygous mutation in desert hedgehog (DHH) in a 46, XY patient with dysgenetic testes presenting with primary amenorrhoea: a case report [Internet]. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018 [Kontsulta: 2020-04-23]; 2. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1186/s13633-018-0056-3>
6. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. *SRY*-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility [Internet]. *Mol Hum Reprod*. 2006 [Kontsulta: 2020-04-23]; 12(5):341-346. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1093/molehr/gal030>
7. de la Chapelle A. Nature and origin of males with XX sex chromosomes [Internet]. *Am J Hum Genet*. 1972 [Kontsulta: 2020-04-23]; 24(1):71-105. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4622299>



Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbieto, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders [Internet]. *Pediatrics*. 2006 [Kontsulta: 2020-04-23]; 118(2):e488-500. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>
9. Lee BY, Lee SY, Lee YW, Kim SY, Kim JW, Ryu HM, Lee JS, Park SY, Seo JT. Three cases of rare SRY-negative 46,XX testicular disorder of sexual development with complete masculinization and a review of the literature [Internet]. *J Genet Med*. 2016 [Kontsulta: 2020-04-23]; 13:78-88. Eskuragarri: <https://doi.org/10.5734/JGM.2016.13.2.78>
10. Li TF, Wu QY, Zhang C, Li WW, Zhou Q, Jiang WJ, Cui YX, Xia XY, Shi YC. 46,XX testicular disorder of sexual development with SRY-negative caused by some unidentified mechanisms: a case report and review of the literature [Internet]. *BMC Urol*. 2014 [Kontsulta: 2020-04-23]; 14:104. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-104>
11. Chernykh VB, Kurilo LF, Shilova NV, Zolotukhina TV, Ryzhkova OP, Bliznetz EA, Polyakov AV. Hidden X chromosomal mosaicism in a 46,XX male [Internet]. *Sex Dev*. 2009 [Kontsulta: 2020-04-23]; 3:183-187. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1159/000228718>
12. Slaney SF, Chalmers IJ, Affara NA, Chitty LS. An autosomal or X linked mutation results in true hermaphrodites and 46,XX males in the same family [Internet]. *J Med Genet*. 1998 [Kontsulta: 2020-04-23]; 35(1):17-22. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1136/jmg.35.1.17>
13. Xiao B, Ji X, Xing Y, Chen YW, Tao J. A rare case of 46, XX SRY-negative male with approximately 74-kb duplication in a region upstream of SOX9 [Internet]. *Eur J Med Genet*. 2013 [Kontsulta: 2020-04-23]; 56(12):695-698. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.10.001>
14. Ortega EA, Ruthig VA, Ward MA. Sry-independent overexpression of Sox9 supports spermatogenesis and fertility in the mouse [Internet]. *Biol Reprod*. 2015 [Kontsulta: 2020-04-23]; 93(6):141. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.135400>
15. Sutton E, Hughes J, White S, Sekido R, Tan J, Arboleda V, Rogers N, Knowler K, Rowley L, Eyre H, Rizzoti, K, McAninch D, Goncalves J, Slee J, Turbitt E, Bruno D, Bengtsson H, Harley V, Vilain E, Sinclair A, Lovell-Badge R, Thomas P. Identification of SOX3 as an XX male sex reversal gene in mice and humans [Internet]. *J Clin Invest*. 2011 [Kontsulta: 2020-04-23]; 121(1):328-341. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1172/JCI42580>
16. Falah N, Posey JE, Thorson W, Benke P, Tekin M, Tarshish B, Lupski JR, Harel T. 22q11.2q13 duplication including SOX10 causes sex-reversal and peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease [Internet]. *Am J Med Genet A*. 2017 [Kontsulta: 2020-04-23]; 173(4):1066-1070. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38109>
17. Radi O, Parma P, Imbeaud S, Nasca MR, Uccellatore F, Maraschio P, Tiepolo L, Micali G, Camerino G. XX sex reversal, palmoplantar keratoderma, and predisposition to squamous cell carcinoma: genetic analysis in one family [Internet]. *Am J Med Genet A*. 2005 [Kontsulta: 2020-04-23]; 138A(3):241-246. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30935>
18. de Alba Iriarte B, López N, Ramírez Y, Bastida N, Sáez R, Bereciartua E, Redín ME, Garrido A. A rare case of Sry-negative 46,XX testicular disorder of sex development with complete masculinization: a case report and literature review [Internet]. *J Clin Case Rep*. 2020 [Kontsulta: 2020-04-23]; 10(4):1338. Eskuragarri: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/a-rare-case-of-srynegative-46xx-testicular-disorder-of-sex-development-with-complete-masculinization-a-case-report-and-l.pdf>



## **Petrosektomia subtotala kolesteatomaren tratamendurako: 2008-2018 arteko ikerketa erretrospektiboa duo-n**

*Subtotal petrosectomy for the treatment of cholesteatoma. Retrospective study in uhd 2008-2018*

Maitane Alonso Saenz del Burgo

*UPV/EHUko Medikuntza eta Erizaintza Fakultateko Donostiako Ikastegia*

alonso.maitane@gmail.com

### **Laburpena**

---

Kolesteatoma jatorri ezberdineko erdiko belarran hazten den epitelio ezkatatsu keratinizatuaren bilduma da, tamaina eta kokapenaren arabera klinika zabala eman dezakeena. Kolesteatomaren tratamendua kirurgikoa da, eta tinpanoplastia edota mastoidektomia dira aukerako teknikak. Zenbaitetan, ordea, aukera inbasiboagoetara jo behar da, eta horrelakoetan petrosektomia subtotala (PST) aukera baliagarria bilaka daiteke. Lan honetan Donostia Unibertsitate Ospitalean (DUOn) 2008-2018 artean erdik obelarriko otitis kronikoaren edota kolesteatomaren tratamendurako egindako petrosektomia subtotalen emaitzak erretrospektiboki aztertu eta literaturan aurkitu diren emaitzekin alderatuko dira. DUOko Otorrinolaringologia Sailean 2008-2018 artean egin ziren PSTen datuak bildu eta indikazioa erdiko otitis kronikoa edota kolesteatoma ziren kasuak aztertu dira, parámetro ezberdinak ikertuz. Bestalde, PubMed datubasean PSTaren inguruko bilaketa bibliografikoa egin da eta DUOko emaitzak PubMed-en aurkitutakoekin alderatu dira. 2008-2018 artean 73 PST egin ziren, indikazio ohikoenak erdiko belarriko otitis kronikoa (% 31), kolesteatomaren errejidiba (% 25) eta prozesu tumoralak (% 29) izanik. PST guztietatik, 35ek izan zuten erdiko otitis kronikoa edota kolesteatoma indikazio gisa. Ospitaleko batez besteko egonaldia 5,74 egunekoa izan zen. Kirurgia ostean batez besteko jarraipen-denbora 3,45 urte izan zen, eta kontrolerako EMNa erabili zen kasuen % 48,6an. Maizen agertu ziren konplikazioak honakoak izan ziren: infekzioa, paralisifaziala, hipofuntzio vestibularra, odoljarioa, belarriko fistula eta kolesteatomaren errejidiba. Oro har, DUOko egoera literaturan aurkitutako egoeraren parekoa da indikazioen, kirurgiaaurreko egoeraren, paziente motaren eta egoera audiológicoaren ikuspuntutik. Konplikazioei dagokienez, antzeko portzentajea agertu dira, baina infekzio-tasa handiagoa aurkitu da DUOko seriean, eta, horregatik, ikerketa sakonago bat egin liteke.

Gako-hitzak: Kolesteatoma, erdiko otitis kronikoa, petrosektomia subtotala

### **Abstract**

---

*Cholesteatoma is a collection of keratinized squamous epithelium of varied origin that grows in the middle ear, capable to produce different clinics depending on its location and size. Its treatment is eminently surgical, being tympanoplasty or mastoidectomy the techniques of choice. Sometimes, however, more invasive techniques such as subtotal petrosectomy (STP) are necessary. This work analyzed the results of the STP performed at the University Hospital of Donostia (UHD) between 2008 and 2018 with the indication of chronic otitis media or cholesteatoma and then compared them with the results found in the literature. The data of the STP carried out between 2008 and 2018 at the UHD otolaryngology service were collected in order to later select those that had chronic otitis media or cholesteatoma as an indication and different parameters were analyzed. In addition, a literature*

Maitane Alonso Saenz del Burgo

*search was performed in Pubmed's database on the STP and the results were compared with those of UHD. Between 2008 and 2018, 73 PSTs were performed, being the most frequent indications chronic otitis media (31%), cholesteatoma recurrence (25%) and tumour processes (29%). From all the PST, 35 were indicated in the context of chronic otitis media or cholesteatoma. The average hospital stay was 5.74 days. Average post-surgical follow-up was 3.45 years, using nuclear magnetic resonance (MRI) for control in 48.6% of cases. The most frequent complications were: infection, facial paralysis, vestibular hypofunction, bleeding, atrial fistula, and recurrence of cholesteatoma. In general, the results of UHD coincide with those found in the literature regarding indications, preoperative situation, type of patient and audiological situation. Regarding complications, they have also appeared in similar proportion, being the infection rate higher in the UHD series, for which we recommend a more directed study.*

*Keywords: Cholesteatoma, chronic otitis media, subtotal petrosectomy*

Bidalia: 2020-02-14

Onartua: 2021-03-29

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2021.357>

## 1. Sarrera

---

### 1.1. Kolesteatoma

Kolesteatoma terminoak mastoide irtengunean edo erdiko entzukinean kokatzen den epitelio ezkatatsu keratinizatuaren pilaketari egiten dio erreferentzia. Etiologiari dagokionez, kolesteatoma lesio primarioa izan daiteke edo tinpano-mintza zulatzaren zein kirurgiaren ondoriozkoa. Bestalde, jaiotzetiko lesio gisa ere ager liteke. Lehenengoa, oro har, entzumen-tutuaren disfunczioaren ondorioz agertzen da: erdiko entzukinean presio negatibo mantenduak tinpano-mintzaren erretrakzioa eragiten du medialki, erretrakzio-poltsa sortuz (epitelio ezkatatsu keratinizatuaren hondarrekina) eta aldaketa inflamatorioak eraginez. Bigarrena tinpano-mintza zulatzaren ondorioz (epitelio ezkatatsua zulotik igaro eta erdiko entzukinera istean) edo iatrogenikoki (kirurgia batean zehar erdiko entzukinean epitelio ezkatatsua inplantatzean) gertatzen da (1).

Kolesteatomak zenbaitetan asintomatikoak izan daitezke, baina hala ez denean, ezaugarri kliniko nabarmenena minik ematen ez duen otorrea da, kronikoa edo denboran zehar askotan errepikatzen dena. Bestalde, zorabioak eta transmisiozko hipoakusia ere ager daitezke. Egoera larrietan, nerbio-sistema zentralean konplikazioak gerta daitezke, hala nola meningitisa, abzesu epidurala edo sigma itxurako zabalguneko tronbosia (2).

### 1.2. Kolesteatomaren tratamendua

Kolesteatomaren tratamendua kirurgikoa da eta bere erazketan oinarritzen da. Helburuak gaixotasunaren desagertzea, erdiko entzukinaren aireztapena hobetzea, barrunbe lehorra sortzea eta entzumen-mekanismoen berreraikitzea dira (3). Horretarako, tinpanoplastia edota mastoidektomia dira lehen aukerako teknikak, hezur-katearen berreraikitzearekin edo gabe (1). Tinpanoplastia erdiko entzukineko gaixotasunak erradikatu eta hezur-katea berreraikitzen duen teknika da. Mastoidektomia, aldiz, mastoide irtenguneko hezuraren aire-barrunbetxoaren irekierari deritza eta hainbat kasutan egiten da; hala nola a) kolesteatoma erdiko entzukina baino harago zabaltzen denean, b) mastoide-gelatxoak kronikoki infektatzen direnean granulazio-ehunez beteta egoteagatik, c) abzesu subperiostikoa mastoide irtenguneko kortexaren azalera dagoenean. Zenbaitetan, mastoideko barrunbeak material ezberdinak erabiliz itxi egiten dira (1).

Mastoidektomia-teknika ezberdinak deskribatu dira, eta, orokorrean, bi multzotan sailka daitezke, kanpoko entzukinaren pareta mantentzen bada ("canalwallup") edo suntsitzen ("canalwalldown") bada (1. taula).

**1. taula. Mastoidektomia-teknikak**

<b>“Canal wallup” mastoidektomia</b>	<b>“Canal walldown” mastoidektomia</b>
Konbinatua	Mastoidektomia erradikala
Mastoidektomia, kanal pareta mantenduz	Mastoidektomia erradikal modifikatua
Teknika itxia	Teknika irekia
	Aurrez atzerako mastoidektomia
	Atikoantrostomia
	Epitinpanomastoidektomia irekia

*Open access atlas of otolaryngology, headandneckoperativesurgery-tik hartutako taula (3).*

Erdiko entzukineko gaixotasun kroniko eta errekkurrenteen kasuan, helburua, aipatu bezala, barrunbe osasuntsu eta lehorra lortzea da. Askotan lortzea posible izaten da, gaixotasuna erauziz eta egonkorra den barrunbea eraikiz; baina egoera batzuetan ez da lortzen eta gaixoen bizi-kalitatea asko murrizten da. Halako kasuetan, gaixoak petrosektomia subtotalerako hautagai bilakatzen dira (4).

**1.3. Petrosektomia subtotala (PST)**

Petrosektomia subtotala UgoFischek deskribatu zuen 1965ean “loki-hezurreko aire-barrunbetxo guztien exenterazio” gisa; zehazki aurpegi-nerbioaren kanalaren atzeko, sigma itxurako zabalgunearen atzeko, antroko, labirinto atzeko, labirinto gaineko, labirinto azpiko, entzumen-tutu inguruko eta karotida-kanal inguruko barrunbeen erauzketa. Hezurrezko labirintoa kontserbatu egiten zen, hasiera batean behintzat (kirurgia zabaltzeko aukera zegoen koklea, labirintoa edo barneko entzukina erauziz, behar izanez gero), eta kanpoko entzukinaren itxiera posiblea zen, baina ez beharrezkoa (5).

Gaur egun, “petrosektomia subtotala” terminoa nahiko anbigua da eta askotan zentzu hertsian petrosektomiak ez diren kasuetan erabiltzen da. Horrek nahasketak dakartza indikazioak zehazteko garaian (4).

PSTa honela definitzen da: “loki-hezurraren aire-barrunbetxo guztien erauzketa” (sigma itxurako zabalgunearen atzeko, aurpegi-nerbioaren kanal atzeko, antroko, labirinto atzeko, tutu gaineko eta karotida-kanal ingurukoak). Hezurrezko labirintoaren erauzketa hautazkoa da, kanpoko entzukina zaku itxi baten moduan ixten da eta barrunbe kirurgikoa abdomeneko gantzarekin bete eta zintzilikario batekin isolatzen da (6).

PSTa hainbat patologiatan izan daiteke baliagarria; haren indikazioak 2. taulan laburtzen dira.

**2. taula: PSTaren indikazioak.**

<b>PSTaren indikazioak</b>
Erdiko belarriko otitis kronikoa
Erdiko belarriko tumoreak
LZR fistula traumatiko, iatrogeniko edo berezkoak
Labirinto gaineko edota azpiko kolesteatoma
Loki-hezurraren zeharkako hausturak
Beste prozesu neuro-otologikoekin elkarketan (garezurraren alboko abordatzearen aurretik)
Hezur tenporalaren osteorradioneekrosia
Inplante auditiboak

### 1.3.1. Prozedura

PSTaburutu aurretik, pazienteek ordenagailu bidezko tomografia axiala (OTA) eta audiograma egin eta zain bidezko antibiotikoa jaso behar dute (amoxicilina etaazido klabulanikoa). Prozeduran zehar, pazientea buruz gora etzaten da, burua kirurgialariaren kontrako aldeari begira. Bestalde, aurpegi-nerbioaren monitorizazioa egiteko, anestesian erlaxazio muskularra ekidin behar da ahal den neurrian (6).

Prozedura kirurgikoari dagokionez, lau urratsetan banatu daiteke:

**1. Azalaren ebakidura eta kanpoko entzukina altxatzea:** a) Belarri atzeko abordatzea erabiliz azala "S" formarekin ebakitzen da (1. irudia-A). b) Zintzilikario periostiko errektangularra sortzen da mastoide irtengunearen kortextetik, geroago kanpoko entzumen-kanalaren itxieran bigarren geruzagisa erabiltzeko. Beraz, zintzilikarioak kanpoko entzumen-kanala estaltzeko luzera nahikoa izan behar du (1. irudia-B).

**2. Kanpoko entzumen-kanalaren itxiera:** d) Kanpoko entzumen-kanala atzeko paretatik irekitzen da ebakidura baten bidez, kanalaren kartilagozko eta hezurrezko zatiek elkarrekin bat egiten duten gunean. Ondoren, kanalaren aurreko pareta ere irekitzen da (1. irudia-D).e) Barrunbe kirurgikoa etorkizunean ireki ez dadin, funtsezkoa da kanpoko entzumen-kanalaren kartilagozko atala zaku itxi moduan oso ondo ixtea. Horretarako, kanalaren kartilagozko atala ebakitako gunetik gutxienez 1 cm altxatu behar da (1. irudia-E).f) Behin azala askaturik, ertzak behin-behineko 2-0 vicryl hariz josi behar dira, eta hariaren mutur askeak kanalaren barnealdean uzten dira (1. irudia-F).g) Kanalaren kanpoaldetik clamp bat sartzen da, barnealdean gelditu diren harien mutur askeak hartu eta, tira eginez, azala barrukoz kanpora tolesteko. Osteon, azalaren ertzak berriro ere josten dira, 4-0 vicryl hariz, zaku itxia ongi finkatzeko (1. irudia-G).h) Hasieran sortutako zintzilikario periostikoarekin kanpoko entzumen-kanalaren zaku itxia alde medialetik estaltzen da bigarren babes-geruza gisa, inguruko ehun bigunei 2-0 vicryl hariz josiz (1. irudia-H).i) Kanpoko entzuminaren hezurrezko zatiaren alboaldeko muturrean dagoen soberako larruzala harraskagailu batekin altxatu eta tinpanoplastiarako guraizeekin moztu egiten da. j) Kanpoko entzuminaren hezurrezko zati medialenean dagoen azala, tinpanoaren anuluseraino, erauzi egiten da.k) Erdiko entzuminera atzeko zutabe tinpanikotik sartueta anulusa altxatu egiten da. Orduan, tinpano-soka moztu egiten da Bellucci guraizeekin, ingude-estribuetako artikulazioa banatu egiten da 1,5 mm eta 45º-ko gako batekin, mailua bere idunetik moztzen da eta tinpanoaren gihar tinkatzailearen tendoia moztu egiten da Bellucci guraizeekin. Azkenik, tinpano-mintza erauzi egiten da (mailuaren adarra lotuta duela) eta mailuaren burua eta ingudea ere kentzen dira (2. irudia-I).

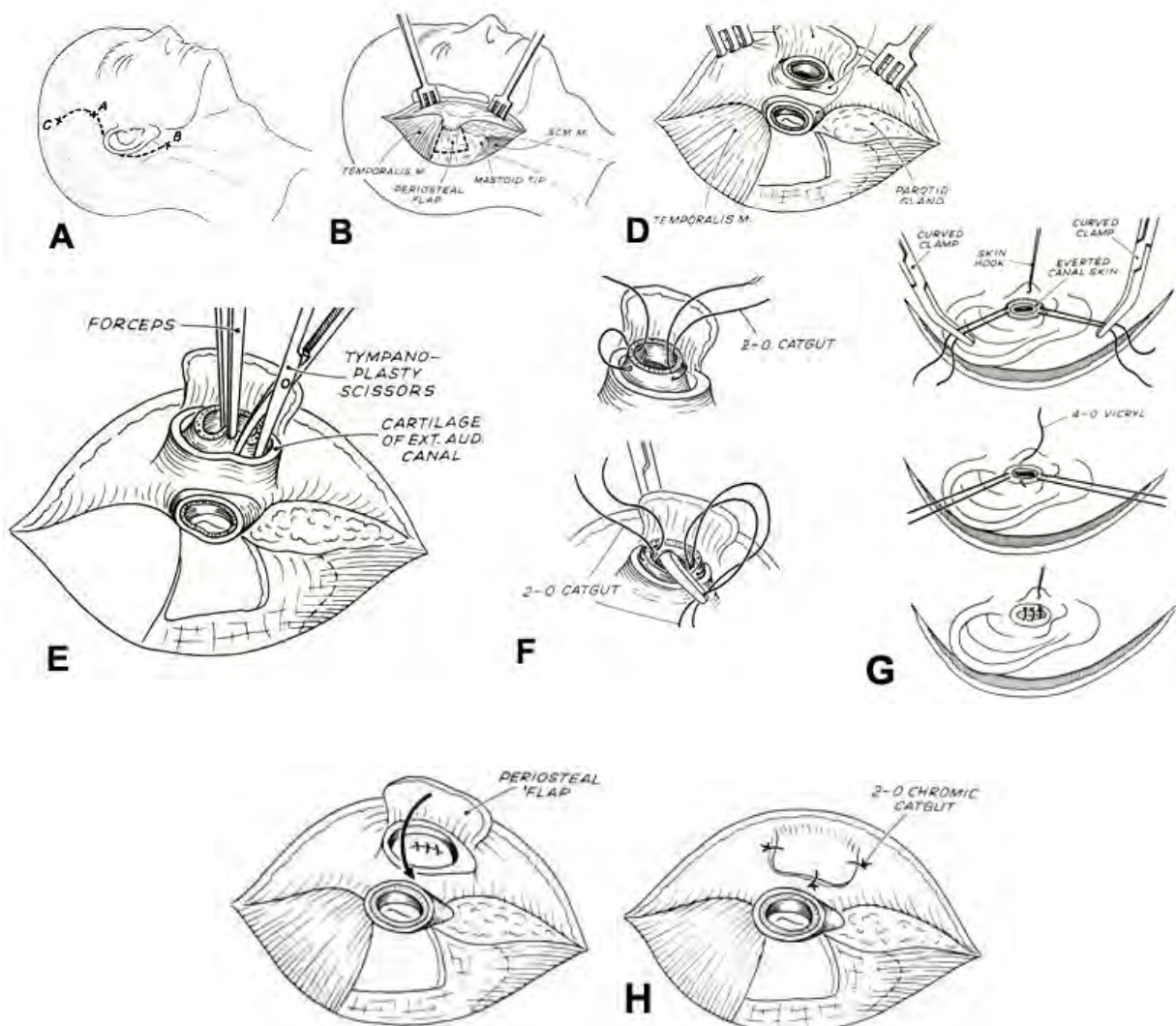
**3. Aire-barrunbetxoaren eta bide guztien exenterazioa:** l) Harraskagailumastoidea erabiliz, mastoide irtengunearen kortexaren gaineko ehun bigun guztiak altxatzen dira eta esternokleidomastoide giharra mastoide irtengunearen puntan duen lotunetik askatu egiten da (2. irudia-J). m) Loki-hezurraren disezioa kanpoko entzumen-kanalaren hezurrezko zatiaren eta epitinpano eta mastoide inguruko hezur kortikalaren erauzketarekin hasten da, barrunbe erradikal bat sortzeko. Hiru egitura eskeletonizatu egiten dira: sigma itxurako zain-zabalgunea, zabalgunearen eta dura-materraren angelutik jugular-erraboilera; aurpegi-nerbioa, belaun-gongoiletik estiloide-mastoideetako foramenera; eta zirkulu erdi-itxurako kanalak (2. irudia-K).n) Mastoide-gelatxo guztiak ongi garbitu eta fresatu behar dira, mukosa guztia kenduz, mastoidektomia ireki baten moduan, hurrengo ordenari jarraituz: sigmoide zabalgune atzeko barrunbea, aurpegi-kanal atzekoa, labirinto atzekoa, labirinto gainekoa, tutu gainekoa, labirinto azpikoa eta karotida-kanal ingurukoa (2. irudia-L). o) Mastoide irtengunearen puntako hezurra, digastriko giharraren alboko aldea estaltzen duena, *rongueur* batekin kentzen da, estiloide-mastoideetako foramena identifikatzean sortu den hausturalerroari jarraituz.

**4. Entzumen-tutuaren eta barrunbe kirurgikoaren obliterazioa:** p) Entzumen-tutuko mukosa kendu eta hezur-argizaria sartzen da istmoraino. Ondoren, loki-giharraren injerto batekin erabat ixten da tutua (3. irudia-M). q) Sortutako barrunbe kirurgikoa abdomeneko beheko ezkerreko koadrantetik lortutako gantzarekin betetzen da (3. irudia-N). r) Belarri atzeko ebakiazabaldut egiten da loki-giharra

hobeto antzemateko. Ondoren, gihar horren atzealdeko bi herenak askatu egiten dira loki-hezurraren ezkatatik beherantz errotatuz zintzilikario gisa mastoide irtenguneko barrunbearen gain kokatzeko. Zintzilikarioa ongi finkatzeko, esternokleidomastoide giharrari josten zaio 2-0 vicryl hariz (3. irudia-O). s) 3 mm-ko xurgatze-drainatze bat uzten da loki-hezurraren atal ezkatatsuan, azalaren azpian. t) Zauri kirurgikoa geruzaz geruza ixten da, azal azpiko plano 2-0 vicryl hariz josiz eta azala grapaz itxiz. Ondoren bendaje konpresiboa aplikatzen da (6,7).

Prozedura kirurgikoaren ostean, pazienteek tratamendu antibiotikoa (amoxizilina etaazido klabulanikoa) astebetetz jasotzen dute. Drainatzearen debitoa 10 ml/24 h baino gutxiago denean kentzen da, PSTaren indikazioa likido zefalorrakideoaren (LZR) jarioa izan denean izan ezik; azken kasu horretan operazio osteko lehen egunean kentzen da drainatzea. Azaleko grapak 10 egun ostean eta jostura-materiala 4 asteren ostean kentzen dira. Jarraipena egiteko OTA edo erresonantzia magnetiko nuklearra (EMN) egingo zaie, kirurgia bultzatu duen arrazoiaren eta beste baldintzatzaileen arabera (6).

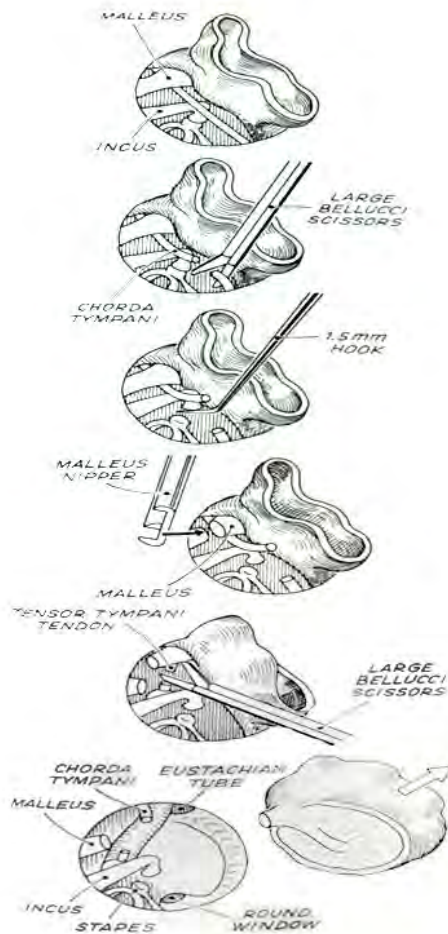
**1. Irudia: Teknika kirurgikoa (I).** Ugo Fisch eta Douglas Mattoxek 1988an argitaratutako *Microsurgery of the skull base*-tik lortutako irudiak (7). a) Belarriatzeko S motako ebakia. b) Zintzilikario periostikoaren sorrera. d) Kanpoko entzumen-kanalaren irekiera. e) Kanpoko entzumen-kanalaren azalararen askatzea. f) Kanpoko entzumi-netik askatutako azalaren ertzen jostura hastea. g) Azalaren barrukoz kanporako tolestura belarritik kanporantz eta josturaren amaitzea. h) Kanpoko entzumen-analaren alde medi-ala zintzilikario periostikoarekin estaltzea.



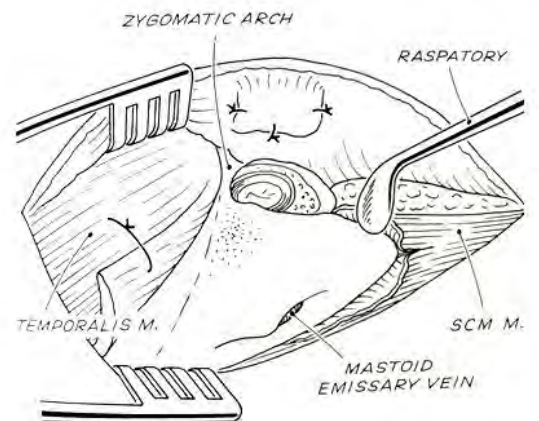


Maitane Alonso Saenz del Burgo

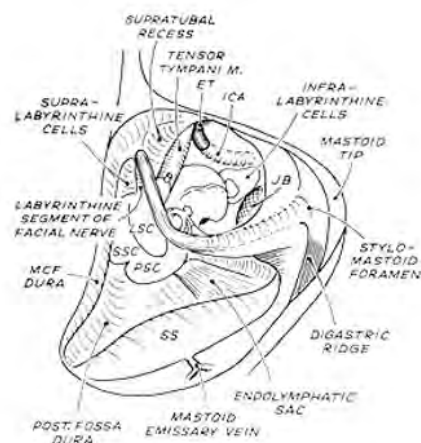
**2. irudia. Teknika kirurgikoa (II):** Ugo Fisch eta Douglas Mattox-ek 1988an argitaratutako *Microsurgery of the skull base*-tik lortutako irudiak (7). I) Kanpoko entzuginaren hezurrezko zatiko azalaren erauzketa, atzeko zutabe tinpanikotik erdiko entzuginera sartu eta tinpano-soka, igude-estribuetako artikulazioa, mailua eta tinpanoaren gihar tinkatzailea banatzea eta tinpano-mintzaren erauzketa. J) Mastoide irtengune inguruko ehun bigun guztien altxatzea. K) Barrunbe erradikalaren sorrera: kanpoko hezurrezko entzumen-kanal, epitinpano eta mastoide inguruko hezur kortikalaren erauzketa eta sigma itxurako zabalgunearen, aurpegi-nerbioaren eta zirkulu erdi-itxurako kanalen eskeletonizazioa. L) Mastoide-gelatxoaren garbitze eta fresatzea: sigmoide atzekoa, aurpegi atzekoa, labirinto atzekoa, labirinto gainekoa, supratubarikoa, infralabirintikoa eta perikarotideoa.



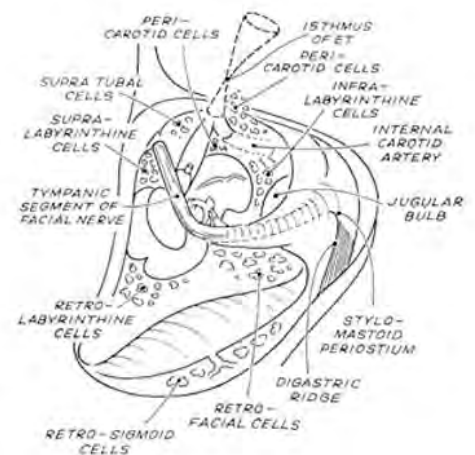
I



J



K



L



### 1.3.2. Entzumen-errehabilitazioa

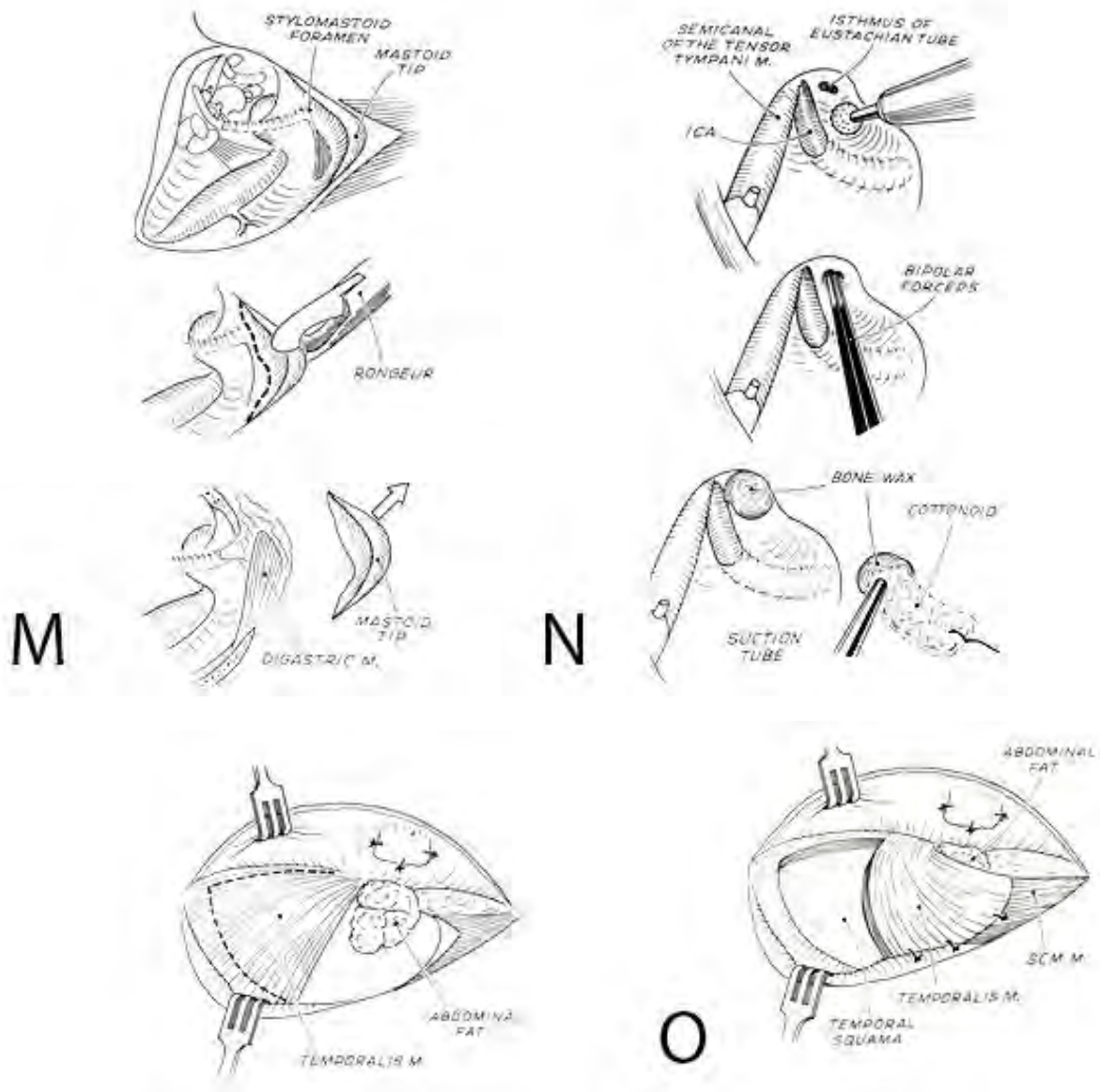
PSTa egitean, transmisiozko hipoakusia nabarmena eragiten da (50-60 dB arte) (8). Horregatik, PSTa egin ostean entzumenaren errehabilitazioa egiteko zenbait aukera daude, pazientearen egoera pre-eta postkirurgikoan oinarrituta. Erabakia hartzeko irizpide garrantzitsuenetakoa pazientearen erreserba koklearra da.

Alde batetik, “boneconductingimplant” (BCI) sistema erabil daiteke. Horien artean, *BoneAnchoredHearingAid* (BAHA) da ezagunena. BCI sistemek hezuraren bidez hedatzen dituzte soinu-uhinak; mekanismo hori dela eta, kanpoko eta erdiko entzukinen egoerak ez die eragiten, eta barruko entzukinaren erreserba egokia dagoen kasuetan erabil daitezke (9).

Azken urteetan “middleearimplant” sistema ere garatu da. Aurrekoaren mekanismo ezberdinen bidez jotzen du, zuzenean leiho obalaren mintza estimulatuz, baina kasu honetan ere barruko entzukineko erreserbak egokia izan behar du inplantatu ahal izateko (10).

Bestalde, barruko entzukineko erreserba nahikoa ez denean, zuzenean nerbioa estimulatuko duen inplante koklearra jar liteke.

**3. irudia. Teknika kirurgikoa (III):** UgoFisch eta Douglas Mattox-ek 1988an argitaratutako *Microsurgeryoftheskull base*-tik lortutako irudiak (7). M) Mastoide irtengunearen puntaren erauzketa. N) Entzumen-tutua hezur-argizariz betetzea. O) Mastoide-barrunbea abdomeneko gantzarekin bete eta zintzilikario bidezko itxiera.



## 2. Helburuak

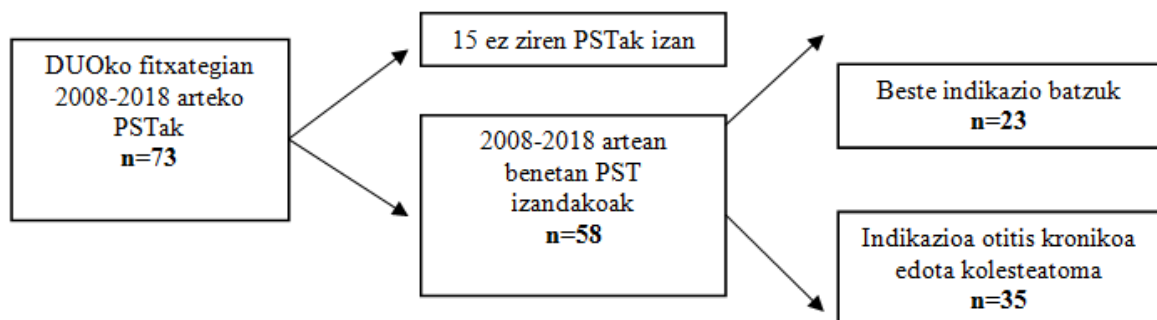
Lan honetan DUOn 2008-2018 artean erdiko otitis kroniko edota kolesteatomaren tratamendurako egindako petrosektomia subtotalen emaitzak erretrospektiboki aztertu eta literaturan aurkitu diren emaitzekin alderatuko dira.

## 3. Material eta metodoak

Lan honen sarrera osatu eta gaiari buruzko informazio orokorra biltzeko UpToDate eta eMedicine orrialdeetan “cholesteatoma” bilaketa egin eta horren inguruko artikulua bana jaso da. PubMed datu-basea ere erabili da hurrengo gako-hitzak erabiliz: “cholesteatoma”, “cholesteatomadefinition”, “subtotal petrosectomy”, “cholesteatomasurgery”, “subtotal petrosectomy AND cholesteatoma”, “mastoidectomy” eta “subtotal petrosectomy technique”. Laburpenak irakurritz, gaiarekin zerikusia zuten artikulua hautatu dira. Bestalde, Lurmutur Hiriko Unibertsitateak (CapeTownUniversity) eskuragarri duen otorrinolaringologia, buruko eta iduneko kirurgiaren atlas irekian mastoidektomia eta petrosektomia subtotalaren prozedurari buruzko artikulua lortu dira.

Donostiako Unibertsitate Ospitalean (DUO) 2008-2018 artean egindako PSTen datuak lortzeko, zerbitzuak duen fitxategian PSTa jasan zuten pazienteen historia klinikoaren zerbakia eskuratu da, guztira 73 lortuz. Ondoren, paziente bakoitzaren datuak lortzeko *Osabide Global* programa erabili da. Historia klinikoen bidez pazienteen fitxategian alde aurretik zehaztutako parametroen bilaketa egin da. Aztertu diren parametroak honakoak izan dira: sexua, adina, komorbilitateak, aurreko kirurgia otorrinolaringologikoak, indikazio kirurgikoa, interbentzio mota, lateralitatea, ospitale-egonaldia, jarraipenerako teknika eta iraupena, konplikazioak, kirurgia aurreko eta ondorengo audiometriak eta inplanteen erabilera. 73 pazienteetatik 15 baztertu dira ez zutelako PSTrik jasan, eta 58 pazienteren datuak bildu dira (1. Eranskina eta 2. eranskina). PST guztien artean, indikazioa kolesteatoma edota erdiko belarriko otitis kronikoa zuten kasuak aukeratu dira emaitzak ateratzeko, guztira 35 paziente izanik.

### 4. irudia. Aztergai diren kasuen aukeraketaren diagrama



Lan hau egin aurretik, DUOko otorrinolaringologia (ORL) zerbitzuak dagoeneko Etika Batzordearen baimena zuen pazienteen historia klinikoan aipatutako datuak aztertzeko. Baimen hori lan hau egin bitartean oraindik indarrean zegoenez, ez da beharrezkoa izan berriro ere eskatzea.

PSTaren emaitzak literaturan zein izan diren balioztatzeko, PubMed datu-basea erabili da honako terminoak bilatuz: “subtotal petrosectomy”, “mastoidectomy with blinds acclosure of external auditory canal” eta “mastoidectomy with total obliteration”. Guztira 160 artikulua aurkitu dira, eta horietatik 18k zeukaten lotura aztertu nahi zen gaiarekin. Bat baztertu da (Altuna, 2016) DUOn eginda zegoelako, ikerketa honetan erabiliko diren datuekin bikoizketak saihesteko. Aurkitutako artikulua bakoitzetik hainbat datu bilduz taula bat osatu da (3. eranskina). Jaso diren datuak hauek izan dira: paziente kopurua, adina, sexua, aurreko kirurgiak, indikazio kirurgikoa, lateralitatea, jarraipena, jarraipenerako teknika, konplikazioak, kirurgia aurreko entzumena zein zen eta inplanteen erabilera. Taulan bildutako serieen datuak DUOko emaitzekin alderatu dira.

## 4. Emaitzak

### 4.1. 2008-2018 arteko PST guztien emaitzak

2008-2018 artean Donostiako Unibertsitate Ospitalean 58 PST egin ziren. Batez besteko adina 56,45 urte (6-89 tartea) izan zen eta 39 gizon (% 67,24) eta 19 emakume (% 32,76) operatu ziren. Paziente horien datu demografikoak 3.taulan bilduta daude.

Egin ziren PST guztiak kontuan hartuta, indikazio kirurgiko ohikoenak erdiko belarriko otitis kronikoa (% 31), kolesteatomarenerrezidiba (% 25) eta prozesu tumoralak (% 29) izan ziren. 4. taulan laburbiltzen dira kasu guztien indikazioak eta maiztasuna.

**3. taula:**2008-2018 artean DUOnPSTa jasotako paziente guztien datu demografikoak

<b>Paziente kopurua</b>		<b>58</b>
Gizonak	39	(% 67,24)
Emakumeak	19	(% 32,76)
<b>Batez besteko adina</b>		56,45 urte
Adin- tartea	6-89	urte
<b>Komorbilitateak</b>		
≤2	23	(% 39,65)
3-5	25	(% 43,1)
≥6	10	(% 17,24)
<b>Aldea</b>		
Eskuin	28	(% 48,28)
Ezker	30	(% 51,72)
<b>Ospitaleko batez besteko egonaldia</b>		<b>7 egun</b>

**4. taula:**2008-2018 artean DUOn egindako PST guztien indikazioak

<b>Indikazio kirurgikoa</b>	<b>Kopurua</b>	<b>%</b>
Erdiko belarriko otitis kronikoa (kolesteatomarekin edo gabe)	18	31,03
Kolesteatomarenerrezidiba	15	25,86
Kolesteatomaz bestelako prozesu tumoralak	17	29,31
Inplante auditiboak	3	5,17
Labirinto gaineko eta ezpiko kolesteatomak	2	3,44
Loki-hezuraren zeharkako hausturak	1	1,72
Loki-hezuraren osteoerradionekrosia	1	1,72
Kanpo entzukinaren estenosi post-traumatikoa	1	1,72
<b>Guztira</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

### 4.2. 2008-2018 artean erdiko otitis kroniko edota kolesteatoma indikazioa zuten petrosektomia subtotalen emaitzak

PST kasu guztiak gaitetik aztertu ondoren, indikazioa erdiko otitis kronikoa edota kolesteatoma duten kasuetan zentratu eta zehatzago aztertu dira. DUOn 2008-2018 artean egin ziren 58 PSTetik, 35ek izan zuten aipatutako indikazio hori (% 60,34). Paziente talde horren ezaugarri demografikoak 5.taulan laburbiltzen dira. Aldez aurreko interbentzio kirurgikoak aztertuz, 24 pazienteek (% 68,57) PSTa egin aurretik entzumen-organoan interbentzioren bat izan zuten eta soilik 11 pazienteren kasuan (% 31,43) izan zen PSTa aurreneko kirurgia.

Maitane Alonso Saenz del Burgo

**5. taula:** 2008-2018 artean DUOn erdiko otitis kronikoagatik edota kolesteatomagatik PSTa jaso zuten pazienteen datu demografikoak.

<b>Paziente kopurua</b>	<b>35</b>
Gizonak	26 (% 74,29)
Emakumeak	9 (% 25,71)
<b>Batez besteko adina</b>	<b>54,2 urte</b>
Adin tartea	6-81 urte
<b>Komorbilitateak</b>	
≤2	13 (% 37,14)
3-5	14 (% 40)
≥6	8 (% 22,86)
<b>Aldea</b>	
Eskuin	19 (% 54,29)
Ezker	16 (% 45,71)
<b>Ospitaleko bataz batez besteko egonaldia</b>	<b>5,74 egun</b>

Kirurgia ostean paziente guztiak izan zuten jarraipena DUOko ORL zerbitzuan denbora ezberdinean zehar. Batez besteko jarraipen-denbora 3,45 urte izan zen, gutxieneko jarraipena sei hilabetekoa izanik, eta gehienekoa hamar urtekoa (mediana: 5,25 urte). Jarraipena egiteko historia kliniko eta esplorazio egokiaz gain, gehienetan proba osagarriak eskatu ziren, ohikoena EMNa izanik (% 48,6). Erabili ziren probak 6. taulan deskribatzen dira maiztasunaren arabera antolatuta.

**6. taula:** DUOn kirurgia osteko jarraipena egiteko erabili diren proba osagarriak, maiztasunaren arabera sailkatuta.

Jarraipen-teknika	Zenbakia	%
EMN	17	48,57
Audiometria	11	31,43
OTA	3	8,57
EMN eta OTA	3	8,57
Gabe	1	2,86

#### 4.2.1. Konplikazioak

Operazio osteko garaian hainbat konplikazio kontabilizatu ziren. Bi taldetan banatuz, alde batetik goiztiarrak eta beste alde batetik berantiarrak, guztira 32 izan ziren (7. taulan deskribatzen dira).

Konplikazio goiztiarren artean lau infekzio zenbatu ziren, horietatik bat fistulizatutako abzesua izanik. Laurek behar izan zuten zain bidezko antibiotikoa eta tratamendu kirurgikoa ebazpena lortzeko. Gune kirurgikoaren infekzio soilaren hiru kasuetan eragileak *Pseudomonasaeruginosa* eta bakterio gram negatiboak izan ziren eta barrunbearen garbiketa kirurgikoa behar izan zuten, loki-eskualdeko zintzilikarioa gehituz aurreko prozedurari. Fistulizatutako abzesuaren kasuan *S. epidermidis* multirresistentea izan zen eragilea, eta drainatze kirurgikoa eta fistularen itxiera egin behar izan zen. Ostera, azken paziente horri, antibiotikoekin ongi sendatu zen abzesu parenkimatoso antolatuta bat sortu zitzaion.

Bi aurpegi-paralisi zenbatu ziren lehen momentuetan: lehenengoa, tratamendurik gabe berez sendatu zen bekoki-aldeko adarraren paresia arina izan zen 62 urteko gizon batengan. Bigarregoa, 15 urteko gizon batengan, House-Brackmann eskalako VI graduko paralisia izan zen eta errehabilitazioarekin IV. gradukoa izatea lortu zen. Hiru kasuetan agertu zen hipofuntzio vestibularra (ezegonkortasuna, bertigo periferiko paroxistiko onbera, akufenoak) eta kasu guztiak sendatzea lortu zen tratamendu farmakologiko eta bertigo-unitateko errehabilitazioaren bidez.

Gainerako konplikazio goiztiarrak (edema palpebrala, flebitisa, laringoespasma eta fibrilazio aurikular sintomatikoa) taulan deskribatuta daude, laurak izan ziren konplikazio arinak eta tratamendu ez-kirurgikoaren bidez sendatzea lortu zen.

Konplikazio berantiarren artean, bost infekzio-kasu agertu ziren. Horietatik lau antibiotikoa behar izan zuten azaleko infekzioak izan ziren, arazo gabe sendatu zirenak. Azkeneko infekzioa abzesu bat izan zen, PSTaren ondoren bi urte igaro ostean agertutakoa, inplante auditiboa ezartzeko bigarren interbentzioaren ondoren, eta PSTarenerrebisio kirurgikoa behar izan zuen. Gerora hematoma agertu eta drainatzea ere behar izan zuen erabat sendatzeko.

Bi pazienteri belarriko fistula sortu zitzaion PSTaren osteko lehen urteko epean: lehena komorbilitate gutxi zuen 25 urteko emakume bat izan zen eta bi aldiz operatu behar izan zen sendatzeko (fistularen itxiera, barrunbearen errebisio eta garbiketa kirurgikoa eta zintzilikarioaren ezarpena). Bigarrenko fistularen kasua 60 urteko gizon bat izan zen; kasu horretan, kirurgikoki fistula ixtea eta esternokleidomastoide-zintzilikarioa ezartzea erabaki zen. Gerora zorne-jario arina izan zuen belarri atzeko zulotik, baina tratamendu medikoarekin eboluzio ona izan zuen.

Hiru kasuetan aurkitu zen kolesteatomarenerrezidiba, PSTtik lau, bost eta sei urte igaro ostean. Errezidiba irudi-proben bidez aurkitu zen bi kasutan eta zorne-jario kronikoaren klinikagatik bestean. EMN bidezko urteroko jarraipena egitea erabaki zen bi pazienteetan, eta hirugarrenogari mastoidektomiaren errebisioa egin zitzaion.

Gainontzeko konplikazio berantiar arinak (otorrea, seroma, orbaina, mareoa eta artikulazio tenporomandibularren disfuntzioa) taulan deskribatuta daude, eta berez edo tratamendu medikuaren laguntzaz konpondu ziren.

**7. taula.** PSTaren osteko konplikazio goiztiar eta berantiarrak, eta haien maneia eta ebazpena

Konplikazioak	Kopurua	%	Maneia	Emaitza
<b>Goiztiarrak</b>	<b>16</b>	<b>45,71</b>		
Infekzioa	4	11,43	Zain barneko ATB/ prozedura kirurgikoa	2 kasuetan sendaketa zuzenean. Bestean ATB mantendu behar izan zen sendaketa lortu arte
Aurpegi-paralisia	2	5,71	RHB	Hobekuntza/sendaketa
Hipofuntzio bestibularra	3	8,57	Tratamendu farmakologikoa eta bertigo unitateko RHB	Hobekuntza
Odoljarria/ belarri atzeko hematoma	3	8,57	Konpresioa	Sendaketa
Betazaleko edema	1	2,86	Tratamendu medikoa	Sendaketa
Flebitisa	1	2,86	Kateterra kendu	Sendaketa
Laringoespasmoa	1	2,86	Anestesistaren tratamendua	Sendaketa
FA sintomatikoa	1	2,86	Errebertsioa	Kontrolatua
<b>Berantiarrak</b>	<b>15</b>	<b>42,86</b>		
Infekzioa	5	14,29	ATB/prozedura kirurgikoa	Sendaketa
Belarri-fistula	2	5,71	Prozedura kirurgikoa (fistularen itxiera eta zintzilikarioa ezarri)	Sendaketa/supurazio arina mantendu
Kolesteatomarenerrezidiba	3	8,57	Irudi-proba bidezko jarraipena/mastoidektomia	Kontrola/sendaketa
Aldizkako otorrea	1	2,86	Kontrol medikoa	Berezko etetea
Seroma	1	2,86	Konpresioa	Sendaketa
Orbain hipertrofikoa	1	2,86	Dermatologiara deribatua	Ezegarria
ATMaren disfuntzioa	1	2,86	AIEE	Sendaketa
Zorabioa eta akufenoak	1	2,86	Tratamendu gabe	Berezko hobekuntza
<b>Guztira</b>	<b>32</b>			

Maitane Alonso Saenz del Burgo

**4.2.2. Emaitza audiologikoak**

Egoera audiologikoari dagokionez, 9 pazientek kofosia zuten interbentzio aurretik (% 25). Gainontzekoen artean hipoakusia mistoa, transmisiozko hipoakusia eta hipoakusia neurosentsoriala % 23an, % 20an eta % 17an aurkitu ziren, hurrenez hurren. PSTa egin ondoren pazienteen egoera audiologikoa okertu egin zen % 34,29an (8. taula).

**8. taula.** Pazienteen kirurgia osteko egoera audiologikoa, kirurgia aurreko egoera audiologikoaren arabera banatuta.

Kirurgia aurreko egoera audiologikoa	Kirurgia osteko egoera audiologikoa				Guztira	%
	Mantendu	Okertu	Hobetu (inplantea)	Zehaztu gabe		
Kofosia	9	0	-	-	9	25,71
Hipoakusiamixtoa	1	3	2	2	8	22,86
Transmisiozko hipoakusia	2	4	1	-	7	20
Hipoakusia neurosentsoriala	-	3	2	1	6	17,14
Zehaztu gabeko hipoakusia	-	2	-	1	3	8,57
Normala	-	-	1	-	1	2,86
Ezezaguna	-	-	-	1	1	2,86
<b>Guztira</b>	<b>12</b> (% 34,29)	<b>12</b> (% 34,29)	<b>6</b> (% 17,14)	<b>5</b> (% 14,28)	<b>35</b> (% 100)	100

Entzumen-errehabilitazioaren ikuspegitik, 16 pazientek jaso zuten inplantea entzumena hobetzeko asmoarekin: zortzik PST interbentzio berean eta zortzik bigarren denbora batean. Gailu ezberdinak erabili ziren horretarako: alde batetik, hamar pazienterentzat inplante osteointegratuak (Ponto edo Superpower, besteak beste) erabili ziren; bestetik, bost pazienteek inplante koklearra jaso zuten eta, azkenik, paziente bati erdiko entzukineko inplante aktiboa ezarri zitzaion.

**9. taula:** Inplanteen erabilera pazientearen kirurgia aurreko egoera auditiboaren arabera banatuta.

Kirurgia aurreko egoera audiologikoa	Kopurua	Inplanteen erabilera	PST kirurgian bertan ezarritako inplante kopurua	PST kirurgian bertan ezarritako inplante mota
Kofosia	9	1	0	-
Hipoakusia mistoa	8	3	2	2 IK
Transmisiozko hipoakusia	7	5	1	IOI
Hipoakusia neurosentsoriala	6	4	3	1 EBIA, 2 IK
Zehaztugabeko hipoakusia	3	2	1	1 IOI
Normala	1	1	1	1 IK
Ezezaguna	1	0	0	-
<b>Guztira</b>	<b>35</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	

EBIA= erdiko entzukineko inplante aktiboa; IOI= inplante osteointegratua; IK= inplante koklearra.

**5. Eztabaida**

Literaturan aztertu diren PST serieetako indikazioak DUOkoen antzekoak izan dira; kirurgia honetara jotzeko arrazoi ohikoenetarikoa erdiko belarriko otitis kronikoa izanik (9,11,12,13).



Erdiko belarriko otitis kronikoak edota gaixotasun kolesteatomatosoek zenbait egoeratan ez diete lehen lerroko aukera terapeutikoei ongi erantzuten eta pazientearen egunerokotasuna asko mugatzen dute, bai zorne-jario kronikoa sortzen dutelako baita aurrera egin eta hainbat konplikazio ager daitezkeelako ere. Hori dela eta, askotan, PSTa egoera jasanezin baten azken urratsa da, kasu zehatz batzuetan lehen aukera terapeutikoa izan daitekeen arren. Errealitate honen isla pazienteen profila da: DUOko kasuen % 68,57k ebakuntza-aurrekaria zeukan, literaturan aurkitutako emaitzekin bat eginez (4,9,11,12,14,15). Gainera, ebakuntza egiteko garaian, pazienteen % 60k entzumenaren narriadura zeukan (transmisiozko hipoakusia, hipoakusia neurosensorial edo hipoakusia misto moduan) eta % 25,7 zuzenean kofosiarekin joan zen interbentzioa egitera. Oro har, aztertutako serieetan ebakuntza aurreko egoera audiologikoa antzekoa izan da, hipoakusia larri sakona pazienteen % 46-% 100ek aurkezten zuen (4,16) eta kofosia pazienteen % 39-60 artean (11,12,17). PSTaegitearekin 50-60 dB-erainoko transmisiozko hipoakusia eragiten zaie pazienteei (7). Hori dela eta, oinarrizko patologia izateaz gain, egoera audiologikoa ere indikazioan eragiten du, dagoeneko transmisiozko hipoakusia moderatua duten gaixoentzat kirurgia egokiagoa izanik, PSTak eragingo lukeen entzumen-narriadura dagoeneko badutelako.

Bestalde, hipoakusia neurosensoriala edo kofosia duten gaixoetan ere egokia izan liteke, inplante koklearra ezartzeko asmoarekin egiten bada. Izan ere, PSTarekin barrunbe itxi eta esteril bat sortzen da, inplante koklearra kanpo-ingurunetik guztiz isolatuko duena, eta infekzio- eta estrusio-arriskua gutxitu egiten da. Besteak beste, DUOko seriean inplante koklearra eta erdiko otitis mukoso iraunkorra zuen paziente batean esplantea, PSTa eta berrinplante koklearra egitea erabaki zen barrunbe segurua ziurtatzeko.

PSTarekin ez da konplikazio intraoperatoriorik deskribatu eta, alde horretatik, ebakuntza segurutzat har daiteke. Ez da hala gertatzen kirurgia ostean; izan ere konplikazio goiztiarrak edota berantiarrak deskribatu dira pazienteen portzentaje batean. Larritasun-maila jakin bat duten konplikazioei erreparatuz, DUOko serie erretrospektiboan infekzio-portzentajea % 25,7koa izan da, literaturan aurkitutako balioak baino altuagoa; literaturako balioak % 5-% 10 inguruan dabilta eta (11,14,15). Infekzioak goiztiarrak izan ziren kasuen % 44,4an, eta eragileak *Pseudomonas*, bakterio gram negatiboak eta *S. epidermidis* multirresistentea izan ziren. Bi abzesu kasu deskribatu ziren (% 22,2): bat goiztiarra eta bestea berantiarra. Infekzioa garatu zuten gaixoetatik % 55,56k ebakuntza kirurgikoa behar izan zuen tratamendu modura antibiotikoaz gain. DUOn deskribatutako infekzio-tasa altuagoaren atzetik, kontuan hartu behar da infekzio guztiak kontabilizatu direla, larritasunari erreparatu gabe, eta baliteke beste ikerketetan infekzio arinak ez zenbatu izana. Hala ere, kausa zehatza zein den ez da aztertu ikerketa honetan eta interesgarria izan liteke jatorria ezagutu eta prebenitzea, tasa murriztearen alde. Aurpegi-nerbioaren paralsiari dagokionez, gure seriean % 2,7an agertu da, eta bestelako serieetan % 0,4-% 5,8 tartean deskribatu denez, espero zitezkeen portzentaje gisa kontsideratu dugu (4,12,13,18). DUOn agertutako bi paralsi kasuetatik, bat berez hobetu zen, eta bestea errehabilitazio bidez VI gradukoa izatetik IV. graduko paralsia izatera pasa zen. Kolesteatomarenerrezidiba % 8,6an gertatu da DUOn, ebakuntza ostean gutxienez lau urte igaro ondoren. Errezidibaren diagnostikoa irudi bidez egin zen bi kasuetan, eta hirugarrengoa klinika gailendu zen. Serie ezberdinetako errezidibaren portzentajeak oso aldakorrek direla ikusi da, % 1,1 izatetik % 3,8, % 6, edo % 19 izatera hel daitezkeelako (4,17,19,20). Belarri atzeko fistula pazienteen % 5,7an deskribatu da DUOn, kasu guztietan konplikazio berantiarra izan zen eta denek behar izan zuten ebazpen kirurgikoa arazoa konpontzeko (paziente batek bi aldiz behar izan zuen ebakuntza fistularen itxiera lortzeko). Literaturan antzeko portzentajea deskribatu da fistularen sorrera (4,16). Hipofuntzio vestibularra konplikazio gisa deskribatu da DUOko pazienteen % 8,6an eta errehabilitazioarekin kasuen % 100 lortu zuten hobekuntza. Serieei erreparatuz, bakar batean deskribatzen da “zorabioa” konplikazio modura, bertan % 1,9an agertzen delarik (18).

PSTa egin ondoren jarraipena funtsezkoa da batez ere kolesteatomarenerrezidiba-kasuei begira. Ebakuntzaren ezaugarriak direla eta, ezinezkoa da barrunbearen zuzeneko ikuskapena (erabat itxita dago gantzarekin); hori dela eta, funtsezkoak dira irudi bidezko probak detekzio goiztiarra egiteko, eta aukerako probak EMNa edo OTA dira (7). Irudi-proba hautatzeko garaian aukerakoa EMNa da, ehun bigunak aztertzeko, baina zenbaitetan OTA erabiltzen da: erdiko entzukineko inplante aktiboa

Maitane Alonso Saenz del Burgo

dagoenean, inplante koklearra dagoenean edo EMNarentzako kontraindikazioak daudenean, besteak beste (9,16). DUOnEMNa erabili da kasuen % 48,6an, EMNa eta OTA batera % 8,6an, OTA % 8,6an, eta ez da irudi bidezko jarraipenik egin % 34,3an. Azken talde horretan bi egoera ezberdin azpimarra daitezke: alde batetik, ebakuntzatik denbora gutxi igaro izana eta oraindik irudi-proba egiteko momentuaren zain egotea, eta, bestetik, inplante koklearra zuten zenbait pazientetan OTA erabili beharrean, kontrolerako audiometria besterik ez dela erabili. Literaturari erreparatuz, proba-aukeraketa berbera mantentzen da: EMNa da aukerako teknika, (4,17) baina inplante koklear edo erdiko entzukineko inplante aktiboen kasuetan OTA gailentzen da (9,20,21).

DUOn batez besteko jarraipen-denbora 3,45 urte izan da, gutxieneko jarraipena sei hilabetekoa eta gehienekoa hamar urtekoa izanik (mediana: 5,25 urte). Serie ezberdinetako jarraipen-denborak aldakorak dira, baina gutxieneko eta gehieneko jarraipen-denborak hurrenez hurren 8 eta 120 hilabete inguruan dabilta, eta batez besteko jarraipena 28-40 hilabete ingurukoa da (4,16,18,22).

Errehabilitazio audiologikoari dagokionez, PSTaren ostean aukera ezberdinak daude pazientearen arabera. Aipatu bezala, transmisiozko hipoakusia eragiten da, hori delaeta inplante osteointegratuak edo erdiko entzukineko inplante aktiboak aukera ona izaten dira. Beste egoera batzuetan, alde aurretik kofosia edo hipoakusia neurosensoriala dagoenean, inplante koklearra jotzen da. DUOnPSTa jasan zuten pazienteen % 45,7ri ezarri zitzaion inplante bat, eta horietatik % 50ek ebakuntza berean jaso zuten. Erabili diren gailuak honakoak izan dira: % 62,5 inplante osteointegratuak (Ponto edo Superpower), % 31,25 inplante koklearra, % 6,25 erdiko entzukineko inplante aktiboa. Literaturari erreparatuz, orokorrean serie bakoitzean inplante mota bakarra erabili da aztergai ziren paziente guztietan, baina serie guztien artean gehien erabili duten inplantea koklearra izan da (12,14,15,16,18,20,22,23).

### 5.1. Puntu ahulak

Pazienteen jarraipenak gutxienez bost urtekoa izan beharko luke konplikazioen inguruko emaitza guztiak jaso ahal izateko, baina 2018 arteko datuak jaso direnez, azken urteetan egindako ebakuntzen jarraipena nabarmen laburragoa izan da.

Bestalde, lagina 35 pazienteek osatzen dutenez, ez du tamaina handiegirik; nahiz eta gaiaren inguruko beste serie batzuen antzekoa izan alderdi horretan.

## 6. Ondorioak

DUOko 2008-2018 arteko ikerketa erretrospektiboko emaitzak literaturaren emaitzekin alderatuta, zenbait ondorio azpimarra daitezke:

- PSTaren indikazio orokorrak mantendu egiten dira.
- PSTra heltzen den pazienteak ebakuntza-aurrekariak eta entzumenaren narriadura nabarmena izaten ditu.
- Larritasun aldetik konplikazio esanguratsu ohikoak (aurpegi-nerbioaren paralisia, kolesteatomarenerrezidiba, hipofuntzio vestibularra edota belarri atzeko fistula) antzeko maiztasunarekin gertatzen dira, baina infekzioa kopuru altuagoan deskribatu da DUOn. Ikerketa sakonago bat proposatzea egokia izan daiteke horren zergatia aztertzeko.
- Jarraipena egiteko aukerako irudi-proba EMNa da, baina egoera batzuetan OTA gailentzen da (inplanteak daudenean, besteak beste).
- Jarraipen-denbora minimo eta maximo egokiek zein izan behar duten ez dago batere adostua.
- Entzumenaren errehabilitaziorako aukera ezberdinak daude pazientearen alde aurreko entzumenaren arabera: kirurgia bakarrean ezarri behar bada, inplante koklearra da erabiliena; aldiz, bigarren denbora batean kokatzen bada, inplante osteointegratua.

Lan honek Gipuzkoako Medikuen Elkargoak antolatutako 2020. urteko Jose Begiristain Doktorearen saria jaso du.

## 7. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Lustig, L. R., Limb, C. J., Baden, R. & LaSalvia, M. T. Chronic otitis media, cholesteatoma, and mastoiditis in adults. UpToDate [Internet]. [Kontsulta: 2018-03]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
2. Roland, P. S., Meyers, A. D., Gianoll, G. J., McClay, J. E., Petry, P. D., Shohet, J. A., Talavera, F., & Windle, M. L. Cholesteatoma. Medscape.com [internet]. [Kontsulta: 2018-03]. Eskuragarri: <https://emedicine.medscape.com/>
3. Harris ET, Linder T. Mastoidectomy & Epitympanectomy. Open access atlas of otolaryngology, head and neck operative surgery [Internet]. [Kontsulta: 2018-03]. Eskuragarri: <http://www.entdev.uct.ac.za>
4. Prasad SC, Roustan V, Piras G, Caruso A, Lauda L, Sanna M. Subtotal petrosectomy: Surgical technique, indications, outcomes, and comprehensive review of literature: Subtotal Petrosectomy. Laryngoscope. 2017;127(12):2833-42.
5. Altuna X, Navarro JJ, Goiburu M, Palicio I. Utilidad de la petrosectomía subtotal en el tratamiento de la otitis media crónica. Acta Otorrinolaringol Esp. 2016;67(5):249-53.
6. Harris T, Linder T. Subtotal petrosectomy. Open access atlas of otolaryngology, head and neck operative surgery. [Internet]. [Kontsulta: 2018-03]. Eskuragarri: <http://www.entdev.uct.ac.za>
7. Fisch, U., & Mattox, D. Microsurgery of the skull base. Thieme. 1988.
8. Coker NJ, Jenkins HA, Fisch U. Obliteration of the middle ear and mastoid left in subtotal petrosectomy: indications, technique, and results. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1986 Jan-Feb;95(1 Pt 1):5-11.
9. Cass, S. P., Tringali, S., Talavera, F., Meyers, A. D., & Li, J. C. Surgical Placement of Bone-Anchored Hearing Systems. Medscape.com [internet]. [Kontsulta: 2018-03]. Eskuragarri: <https://emedicine.medscape.com/>
10. Linder T, Schlegel C, DeMin N, vanderWesthuizen S. Active middle ear implants in patients undergoing subtotal petrosectomy: New application for the vibrant sound bridge device and its implication for lateral cranium base surgery. Otol Neurotol. 2009;30(1):41-7.
11. Parikh, A. A., & Brookes, G. B. Subtotal petrosectomy with external canal occlusion in the management of chronic suppurative otitis media. J Laryngol Otol. 1994;108(3), 197-201.
12. Leung, R., & Briggs, R. J. (2007). Indications for and outcomes of mastoid obliteration in cochlear implantation. Otol Neurotol. 2007;28(3), 330-334.
13. Verhaert, N., Mojallal, H., & Schwab, B. Indications and outcome of subtotal petrosectomy for active middle ear implants. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(4), 1243-1248.
14. Barañano, C. F., Kopelovich, J. C., Dunn, C. C., Gantz, B. J., & Hansen, M. R. Subtotal petrosectomy and mastoid obliteration in adult and pediatric cochlear implant recipients. Otol Neurotol. 2013; 34(9).
15. Vashishth, A., Fulcheri, A., Prasad, S. C., Dandinarasaiah, M., Caruso, A., & Sanna, M. Cochlear Implantation in Chronic Otitis Media With Cholesteatoma and Open Cavities: Long-term Surgical Outcomes. Otol Neurotol. 2018;39(1), 45-53.
16. Casserly, P., Friedland, P. L., & Atlas, M. D. The role of subtotal petrosectomy in cochlear implantation. J Laryngol Otol. 2016;130(S4), S35-S40.
17. Muzaffar, S. J., Dawes, S., Nassimzadeh, A. K., Coulson, C. J., & Irving, R. M. Blind sac closure: a safe and effective management option for the chronically discharging ear. Clin Otolaryngol. 2017;42(2), 473-477.
18. Polo, R., Del Mar Medina, M., Arístegui, M., Lassaletta, L., Gutierrez, A., Aránguez, G., Prasad, S. C., Alonso, A., Gavilán, J., & Sanna, M. Subtotal petrosectomy for cochlear implantation: lessons learned after 110 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2016;125(6), 485-494.

Maitane Alonso Saenz del Burgo

19. Senn, P., Haeusler, R., Panosetti, E., & Caversaccio, M. Petrous bone cholesteatoma removal with hearing preservation. *Otol Neurotol.* 2011;32(2), 236-241.
20. Vincenti, V., Pisanisi, E., Bacciu, A., Bacciu, S., & Zini, C. Cochlear implantation in chronic otitis media and previous middle ear surgery: 20 years of experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014;34(4), 272.
21. Henseler, M. A., Polanski, J. F., Schlegel, C., & Linder, T. Active middle ear implants in patients undergoing subtotal petrosectomy: long-term follow-up. *Otol Neurotol.* 2014;35(3), 437-441.
22. Szymański, M., Ataide, A., & Linder, T. The use of subtotal petrosectomy in cochlear implant candidates with chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(2), 363-370.
23. Free, R. H., Falcioni, M., Di Trapani, G., Giannuzzi, A. L., Russo, A., & Sanna, M. The role of subtotal petrosectomy in cochlear implant surgery—a report of 32 cases and review on indications. *Otol Neurotol.* 2013;34(6), 1033-1040.

## QT luzearen sindromea, bat-bateko heriotzaren atzean

### *Long QT syndrome, behind sudden death*

Beñat de Alba Iriarte<sup>1</sup>

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

*benat.dealbairiarte@osakidetza.eus*

#### Laburpena

---

QT luzearen sindromea kanalopatia larria da. 2.500 pertsonatik bati eragiten dio, bereziki gazteei. Bihotzeko bentrikuluen zelulen birpolarizazio-fasearen luzatzea du ezaugarri eta, ondorioz, elektrokardiograman QT tartearen luzapena ageri da. Horrek gaixoei sinkopea eta fibrilazio bentrikularrak eragindako bat-bateko heriotza izateko arriskua handitzen die.

Sindrome hau kirolarien bat-bateko heriotzaren arrazoietakoa bat da. Gaixo sintomatikoen edo elektrokardiograma patologikoa dutenen maneia aski ezaguna da, baina azken urteotan gaixotasun hau eragiten duten hainbat mutazio genetiko deskribatu dira, oraindik adierazpen fenotipikorik ez duten zenbait pertsonatan. Gero eta hedatuago dagoen proba genetikoaren erabilera mutazio mota horien eramaile asko diagnostikatzea erraztu du.

Gako-hitzak: bat-bateko heriotza, bihotza, sindromea, sinkopea, *torsades de pointes*, QT luzea

#### Abstract

---

*Long QT syndrome is a channelopathy that affects approximately one in 2,500 people, mainly young people. It is characterized by a prolongation of ventricular repolarization that is manifested by an increase in the QT interval on the electrocardiogram. This exposes patients to syncope and sudden death from ventricular fibrillation.*

*This syndrome is one of the possible causes of sudden death in sports. The management of symptomatic patients or those with electrocardiographic expression is known. However, in recent years, genetic mutations have been described, predisposing people to suffer from this pathology even without phenotypic manifestation. The increasingly widespread application of genetic testing has allowed discovering many carriers of this type of mutations.*

*Keywords: sudden death, heart, syndrome, syncope, torsades de pointes, long QT*

#### 1. Deskribapen orokorra

---

QT luzearen sindromea (Long QT Syndrome, LQTS) (1, 2) taupada azkar eta kaotikoak eragin ditzakeen bihotz-erritmoaren nahasmendua da, eta taupada horiek bat-bateko zorabioak edo konbultsioak eragin ditzakete. Kasu batzuetan, bihotzak modu erratikoan egin ditzake taupadak denbora luzez, bat-bateko heriotza eragin arte.

Litekeena da QT luzearen sindromearekin jaiotzeko arriskua handiagotzen duen mutazio genetiko bat izatea (herentziazko LQTSa edo familiarra). Gainera, sendagai batzuek, elektrolitoen gorabeherak eta zenbait gaixotasunek QT luzearen sindromea eragin dezakete (hartutako LQTSa).

Tratamendua du: bihotz-erritmo erratikoa prebenitzeko medikamentuak, kirurgia, gailu bat ezartzea eta sindrome hori eragin lezaketan zenbait sendagai saihestea.

Beñat de Alba Iriarte

Tratamenduaren ondoren, gaixotasun honekin bizi eta haz daiteke, baita, beharbada, jolas-kiroletan aktibo bizi ere, eta, kasu bakanetan, lehia-kiroletan ere bai.

## 2. Sintomak

---

LQTSa duten pertsona askok ez dute zeinurik edo sintomarik (1, 2).

Honako arrazoi hauengatik ohar gaitzke gaixotasunaz:

- Erlaziorik ez duen arrazoi batengatik egindako elektrokardiograma baten emaitzagatik.
- LQTSaren familia-aurrekariengatik.
- Analisi genetikoaren emaitzengatik.

LQTSaren zeinuak eta sintomak dituzten pertsonen kasuan, hauek dira arruntenak:

- Zorabioak: zeinu ohikoena da. LQTSak eragindako zorabioak (sinkopeak) bihotzak aldi mugatu batez dituen taupada erratikoen ondorioz gertatzen dira. Zorabio horiek hunkidura-, haserre- edo beldur-une batean edo kirola egitean gerta daitezke.
- Konbultsioak: bihotzak modu erratikoa taupadaka jarraitzen badu, garunak ez du behar adina oxigeno jasoko eta konbultsioak gertatuko dira.
- Bat-bateko heriotza: Normalean, bihotza bere erritmo normalera itzultzen da. Hori berez gertatzen ez bada edo erritmoa normalizatzeko kanpoko desfibriladore bat erabiltzen ez bada, bat-bateko heriotza gerta daiteke.

Familiari lotutako LQTS zeinuak eta sintomak fetuan, jaio ondorengo lehen asteetan edo hilabeteetan, helduaroan edo zahartzaroan identifika daitezke, edo gerta liteke inoiz ez antzematea. Loaldian edo esnatzeko unean ere gerta daitezke. Pertsona gehienek 30-40 urterekin izaten dute gaixotasunaren lehen agerraldia.

## 3. Kausak

---

LQTSa bihotz-erritmo irregular eta larriak (arritmiak) eragin ditzakeen nahasmendua da (1, 2).

Normalean, bihotzak odola zirkularazten du gorputz osoan taupada bakoitzarekin. Odola ponpatzeko, bihotzaren barrunbeak uzkuritu eta erlaxatu egiten dira. Ekintza horiek bihotzean garraiatzen diren eta taupadak sortzen dituzten bulkada elektrikoaren bidez kontrolatzen dira. Taupada bakoitzaren ondoren, bihotzaren sistema elektrikoa hurrengo taupadarako prestatzeko kargatzen da.

LQTSan, bihotz-giharrak ohi baino denbora gehiago behar du taupada batetik hurrengora arte birkargatzeko. Elektrokardiograman ikusi ohi den alterazio elektriko horri "QT luzea" deitzen zaio.

### QT luzearen familia-sindromea

Orain arte, 700 mutazio baino gehiago identifikatu dira LQTSarekin lotutako 13 genetean, eta horietatik % 75 inguru 3 genetean daude: KCNQ1 (1. motako LQTSa) eta KCNH2 (2. motako LQTSa), zeinek potasio-kanalei eragiten baitiete, eta SCN5A (3. motako LQTS), zeinak sodio-kanalak kodetzen baititu. Hain ohikoak ez diren beste geneetako mutazioek kasuen ehuneko txiki bat osatzen dute.

Jaiotzean LQTSa duten pertsonen % 20 inguruk emaitza negatiboa ematen du proba genetikoan. Bestalde, LQTSa genetikoki ezarria duten familietan, proba genetikoan emaitza positiboa duten senideen % 10-33k QT tarte normala du.

Familiari lotutako bi LQTS mota daude:



- **Romano-Warden sindromea.** Ohikoena da, eta gurasoetako baten aldaera genetiko bakarra heredatu duten pertsonetan gertatzen da.
- **Jervell eta Lange-Nielsen sindromea.** Ez da hain ohikoa, adinez goiz agertzen da eta larriagoa da. Sindrome honetan, hurrek bi gurasoen aldaera genetikoak heredatzen dituzte. LQTSa dute eta jaiotzez gorrak dira.

#### **Hartutako QT luzearen sindromea**

Zenbait medikamentuk, anomalia elektrolitikoek edo gaixotasunek eragin dezakete. 100 medikamentuk baino gehiagok —horietako asko arruntak dira— QT tarte luza dezakete pertsona osasuntsuetan, eta hartutako LQTSa eragin dezakete; medikamentu horien artean daude, besteak beste, antiaritmikoak, antibiotikoak, antipsikotikoak eta antihistaminikoak.

#### **4. Arrisku-faktoreak**

Familiari lotutako LQTSa edo hartutakoa izateko arrisku handiena izan dezaketen pertsonak hauek dira (2):

- Itxuraz arrazoirik gabe konortea galtzen duten haur, nerabe eta heldu gazteak, itotzetik hurbil dauden egoerak edo arrazoi ezagunik gabeko bestelako istripu batzuk, arrazoi jakinik gabeko konbultsioak edo bihotz-gelditzearen aurrekariak dituztenak.
- Diagnostikatutako LQTSa duten pertsonen lehen mailako senideak.
- QT tarte luzea sortzen duten sendagaiak hartzen dituzten pertsonak.
- Odolean potasio-, magnesio- edo kaltzio-maila baxuak dituzten pertsonak, hala nola nerbio-anorexia deritzon elikadura-nahasmendua dutenak.

Askotan, LQTS familiarra ez da diagnostikatzen edo gaizki diagnostikatzen da, konbultsio-nahasmendu gisa (epilepsia, adibidez). Hala ere, haurren eta heldu gazteen heriotza batzuen erantzule izan daiteke LQTSa.

#### **5. Konplikazioak**

Gehienetan, sindrome hau duten pertsonen QT tarte luzeek ez dute inoiz arazorik sortzen. Haatik, estres fisiko edo emozionalak QT tarte luze bultzatzen dezake horretarako joera duen bihotz bat. Horren ondorioz, bihotz-erritmoa deskontrolatu eta bizitza arriskuan jar dezaketen aritmiak sor daitezke, hala nola:

- *Torsades de pointes* (takikardia bentrikular bihurrikatua) (2). Arritmia mota honetan, bentrikuluek modu azkar eta kaotikoan egiten dituzte taupadak, eta beraz, elektrokardiogramaren monitoreko uhinek okerrak dirudite. Bihotzak odol gutxiago ponpatzen du, horregatik garunera odol gutxiago iristen da eta bat-bateko konortegalera gertatzen da, oro har, alde aurretiko sintomarik gabe.
- Bentrikuluaren fibrilazioa. Nahasmendu honetan bentrikuluek taupadak hain azkar egiten dituztenez, bihotza dardarka hasten da eta ez du odola ponpatzen. Bihotzari talka egiten ez bazaio, desfibriladore baten bidez erritmo normalera itzul dadin, fibrilazio bentrikularrak garuneko kaltea eta bat-bateko heriotza eragin ditzake.

Gaur egun jakina da LQTSa itxuraz osasuntsuak ziren gazteen bat-bateko heriotza-kasu batzuen arazoia izan zela.

#### **6. Diagnostikoa**

LQTSa diagnostikatzeko, medikuak sintomak ebaluatzen ditu, historia klinikoa eta familia-aurrekariak aztertzen ditu, eta miaketa fisikoa egiten du (3).

Diagnostikoa baieztatzeko, hainbat proba egin daitezke (4, 5):

- Elektrokardiograma.
- Holter azterketa.
- Estres-proba farmakologikoa adrenalinarekin.
- Análisi genetikoa.

Beñat de Alba Iriarte

LQTSaren kausa genetikoa duen analisi genetiko baten bidez zehazten bada, azterketa egitea gomenda diezaieke medikuak gaixoaren senitartekoei ere, mutazio genetiko bera heredatu ote zuten zehazteko.

## 7. Tratamendua

---

Tratamenduaren helburuak QT luzea duen bihotzak kontrolik gabeko taupadak egitea edo bat-bateko heriotza saihestea dira (1).

LQTS familiarraren tratamenduak hainbat neurri ditu:

- Sendagaiak: beta-blokeatzaileak; ez dira paziente guztientzat egokiak, kasuaren eta sindrome motaren arabera baizik. Estimulazio sinpatiko bortitz baten (esfortzua, beldurra, etab.) ondorioz takikardia bentrikularra pairatzen duten mutazio jakin batzuk dituzten pazienteetan dira eraginkorrak; beste mutazio batzuk dituzten pertsonetan takikardia bentrikularra egoera lasaieran agertzen da eta beta-blokeatzaileak kaltegarriak izan daitezke.
- Prozedura kirurgikoak: bihotzeko ezkerreko nerbio sinpatikoa kentzeko kirurgia, taupada-markagailua edo barne-kardiobertsio elektrikoa.

Hartutako LQTSaren kasuan, sendagai jakin batzuen ondoriozkoa bada, gaixotasuna eragin duten medikamentuak hartzeari utzi behar zaio, eta beste batzuegatik aldatu.

## 8. Prebentzioa

---

Baliteke pertsona batzuek, batez ere denbora luzean gaixotasunaren zeinurik edo sintomarik izan ez duten LQTSdun adineko helduek, prebentzio-neurriak hartu baino behar ez izatea. Oro har, paziente horiek esfortzu handirik ez egiteko aholkua dute. Agian ez da beharrezkoa kirola egiteari uztea, baina ariketa nekagarria egitea arriskutsua izan daiteke eta ez da gomendagarria LQTSa duten pertsona batzuentzat. Hala ere, beste pertsona batzuek konplikazio-arrisku txikiagoa izan dezakete eta lehia-kiroletan parte hartzeko oniritzia dute.

Azken urteotan, hainbat mutazio genetiko erlazionatu dira LQTSarekin, eta mutazio horiek gaixotasunaren adierazpen klinikorik eta elektrokardiografikorik gabeko pazienteek izan ditzakete. Larriak izan daitezkeen bihotzeko patologien azterketa genetikoak eragin berezia du kirol-medikuntzan, eta oso tresna garrantzitsua izan daiteke gaixotasun kardiobaskularren baheketan. Bere aplikazioari esker, horrelako mutazioak dituzten paziente asko identifikatu dira, eta azterketa genetikoa lehen mailako senideei zabaldu zaie, gaixotasuna eta sintomak prebenitzeko.

## 9. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Goldenberg I, Moss A. Long QT Syndrome [Internet]. J Am Coll Cardiol. 2008 [Kontsulta: 2020-12-05]; 51:2291-2300. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.068>
2. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes [Internet]. Lancet. 1999 [Kontsulta: 2020-12-05]; 354:1625-1633. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02107-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02107-8)
3. Schwartz P, Moss A, Vincent M, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update [Internet]. Circulation. 1993 [Kontsulta: 2020-12-05]; 88:782-796. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782>
4. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome [Internet]. Hearth Rhythm. 2004 [Kontsulta: 2020-12-05]; 1:276-283. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2004.04.021>
5. Medeiros-Domingo A, Iturralde Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo [Internet]. Rev Esp Cardiol; 2007 [Kontsulta: 2020-12-05]; 60:739-752. Eskuragarri: [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60010-9](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60010-9)

## Daniels eta Worthingham-en muskulu-probak. Eskuzko miaketarako eta funtzionamendua balioesteko teknikak

*Daniels and Worthingham's muscle testing. Techniques of manual examination and performance testing*

Iker Villanueva Ruiz

Fisioterapia Saila. Psikologia eta Hezkuntza Fakultatea. Deustuko Unibertsitatea

*iker.villanueva@deusto.es*

### Laburpena

---

Artikulu hau *Daniels eta Worthingham-en muskulu-probak. Eskuzko miaketarako eta funtzionamendua balioesteko teknikak* liburuaren aurkezpen bat da eta bertan liburuaren edukiak deskribatzen dira.

Gako-hitzak: fisioterapia, muskulua, diagnostikoa

### Abstract

---

*This article is a presentation of the book Daniels and Worthingham's muscle testing. Techniques of manual examination and performance testing, where the contents of the book are described.*

*Keywords: physiotherapy, muscle, diagnosis*

### 1. Sarrera

---

Hirurogeita hamar urte inguru igaro dira Lucille Daniels eta Catherine Worthingham-ek *Muscle Testing. Techniques of Manual Examination* liburua argitaratu zutenetik eta, moldaketa eta hainbat argitaraldirer esker, aberastuz joan da beraien lana. Jatorriz ingelesez idatzita dago eta bere edizioetan zehar hainbat hizkuntzatarat itzuli izan da, besteak beste, gaztelaniara eta frantsesera.

Bederatzigarren argitaraldiaren itzulpena den liburu honek berrikuntzak ditu, aurrekoekin alderatuz: hainbat adinetako pazienteen gaitasun funtzionalari buruzko kapitulu berria du, baita eskuzko proba muskularren adierazgarritasunari, mugei eta alternatibei buruzko atal gehigarria ere. Horrez gain, klinikarekin harreman estuagoa duten atalak ere baditu, hala nola kasu klinikoak eta aurkezpen kliniko desberdinetan erabiltzeko muskulu-probak.

### 2. Edukiak

---

Indar muskularraren miaketarako gida bat da, fisioterapiaren eguneroko praktika klinikoan oso erabilia den prozedura, eta gainerako osasun-jakintzagaietan ere erabilgarria. Fisioterapia-diagnostikorako ezinbestekoa den muskuluen miaketarako probak azaltzen ditu, eskuekin egindakoak.

Proba horiek muskuluak ezik giltzaduren mugimenduak aztertzen dituzte, probak eta mugimendu bakoitzaren atalean inplikatur dauden muskulu nagusien xehetasun anatomikoak aipatzen dira, hala nola muskuluaren jatorria, lotunea eta inertzakia.

Iker Villanueva

Liburuak giltzadura bakoitzaren mugimenduak miatzeko prozedurak zehatz eta argi deskribatzen ditu, pazientearen eta fisioterapeutaren jarrerari, proba egiteko jarraibideei eta muskuluen indarraren mailaketari buruzko deskribapenarekin (Otik 5era bitartean graduatzen da muskuluen indarra). Muskulu bakoitza erreferentzia-zenbaki batekin identifikatzen du, bilaketetan berehala identifikatzeko lagungarria dena.

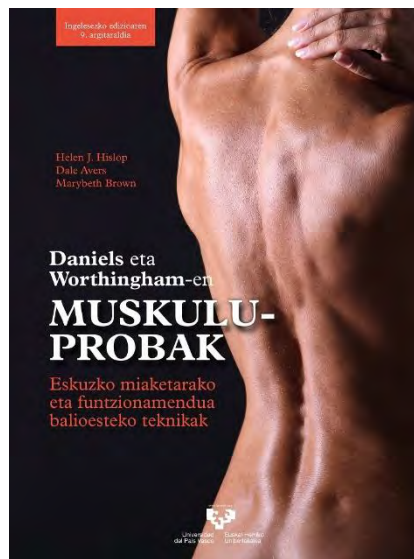
600 irudi inguru ditu, bai egitura anatomikoei buruzko informazioarekin, bai mugimendu bereziei buruzko xehetasunekin eta bai probak gauzatzeko pausoekin. Azken horietan geziak agertzen dira, terapeutak egin behar duen indarraren norabidea azaltzen dutenak eta pazienteak egin beharreko mugimenduak ulertzen laguntzen dutenak. Pazienteari eman beharreko jarraibideak ere aipatzen ditu, miaketa era egoki batean egiteko lagungarriak direnak. Egoera zehatzetan proba moldatzeko jarraibideak ere aipatzen dira, pazientearen beharrei egokitzeko baliagarriak direnak.

### 3. Ondorioak

Oro har, praktika klinikoan erabilgarriak diren gako ugari eskaintzen ditu liburuak era simple eta argi baten emandako azalpenekin. Ikasleak eta profesionalak erraz laguntzen ditu muskuluen miaketarako probak ulertu eta aplikatzen, irudi simple eta gezi lagungarriekin.

### 4. Informazio gehiago

<https://web-argitalpena.adm.ehu.es/listaproductos.asp?IdProducts=UCH00202338&titulo=Daniels%20eta%20Worthingham-en%20muskulu-probak.%20Eskuzko%20miaketarako%20eta%20funtzionamendua%20balioesteko%20teknikak>



Izenburua: *Daniels eta Worthingham-en muskulu-probak. Eskuzko miaketarako eta funtzionamendua balioesteko teknikak.*

Autoreak: Hislop, Helen J.; Avers, Dale; Brown, Marybeth

Gaiak: fisioterapia, anatomia, fisiologia, osasuna.

Jakintza-arloa: fisioterapia

ISBN/ISSN: 978-84-1319-233-8

Argitalpen-urtea: 2020

Orrialdeak: 534

## Koltxizina eta gaixotasun kardiobaskularra

Ohiko tratamenduari koltxizina gehitzea eraginkorra izan daiteke kardiopatia iskemikoaren bigarren mailako prebentzioan

Gako-hitzak: koltxizina, kardiopatia iskemikoa, 2. mailako prebentzioa

### *Colchicine and cardiovascular disease*

*Adding colchicine to normal treatment may be effective in secondary prevention of ischemic cardiopathy*

Key words: colchicine, ischemic cardiopathy, secondary prevention

#### **Jatorrizko erreferentzia**

Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5; 383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.

#### **Kritikoki aztertutako testuaren egileak**

Mikel Moreno. Irurtzungo Osasun Zentroa. mikel.bakedano@gmail.com  
Ana Gorroño goitia. Bizkaiko Irakaskuntzako Unitatea. aigorrono@gmail.com  
Idoia Alcorta. Bidasoa Ospitalea. mirenidoia.alcortamichelena@osakidetza.eus  
Ina Idarreta. Tolosako Osasun Zentroa. ina.idarretamendiola@osakidetza.eus

#### **Galdera, 3 osagaiekin**

Pazienteak: 35-82 urteko adinekoak, gaixotasun koronarioa dutenak (angiografia edo kaltzio koronarioa >400 AgatstonTAKean) klinikoki egonkorak >6 hilabete. Giltzurruneko gutxiegitasun moderatu-larria, gaixotasun balbular larria eta bihotzeko gutxiegitasun larria duten pertsonak baztertzen dituzte. Esku-hartzea/konparazioa: koltxizina 0,5 mg/egunean behin vs plazebo berdina.

#### **Aztertutako aldagaiak**

- Aldagai nagusia : hilkortasun kardiobaskularra eta miokardio-infartua eta iktus ez-hilgarria edo birbaskularizazio koronarioa konbinatuta. Analisi nagusia aldagai konposatuaren edozein osagairen 1. gertakarira arteko denboran oinarritu zen.
- Bigarren mailako aldagaiak, aurrez zehaztutakoak, bai eta azpitaldeak ere.

Mikel Moreno, Ana Gorroñoigoitia, Idoia Alcorta, Bidasoa, Ina Idarreta

### Azterlanaren analisisia

Entsegu klinikoa; koltxizina plazeboarekin kontrolatuta. Ausazkotua. Ausazko sekuentzia ezkutatua. Tratatzeke asmoaren araberako analisisia. Jarraipenaren batez bestekoa, 28,6 hilabete. Pazienteen % 10,5eko galera talde bakoitzean.

Laginaren tamaina, % 90eko potentziarako kalkulatua, gertaeretan % 30eko aldea hautematea, jarraipena egiteko % 10eko galerak onartzea eta kontrol-taldean aldagai konbinatuaren % 2,6ko gertakari-tasa izatea.

Ez dago alde nabarmenik bi taldeen oinarritzko ezaugarrietan.

Baztertutakoak: giltzurruneko gaixotasun moderatu-larria, bihotzeko gutxiegitasun larria eta patologia balbular larria, bai eta koltxizina gisa ezagutzen diren kontrako efektuak dituzten pertsonak ere.

Biziraupenaren azterketa egin da.

Pazienteak

- Kontrol-taldea ( n = 2760)
- Talde esperimentala (n = 2762)

### Emaitzak

	Jarraipena	CER	EER	HR	TBK	P
Aldagai nagusia	28,6 hilabete	0,096	0,068	0,69	35	<0,001
	% 95eko konfiantza-tartea			0,57-0,83	25-64	
Ondorio kaltegarriak	Bihotz-hodietakoez besteko hilkortasuna	0,5	0,7			EE
	Digestio-aparatuko arazoengatiko ospitaleratzeak	0,7	0,7			

CER kontrol-taldeko arriskua, EER esperimentu-taldeko arriskua, TBK tratatu beharreko kopurua HR *Hazard* ratioa, EE ez esanguratsua

### Iruzkinak

Azterketaren kalitatea ona da (Jadad 5). Bi taldeetan, % 84k gertaera koronario akutua izan zuen aleatorizazioaren aurreko 24 hilabeteetan.

Aipatu behar da azterketaren aurreko fasean, egileek baztertu egin zituztela koltxizina onartzen ez zuten pazienteak.

Koltxizina 0,5 mg/egunean behineko dosian, kardiopatia iskemiko egonkorren tratamenduari gehituta, murriztu egiten du hilkortasun kardiobaskularraren, infartuaren edo iktus ez-hilgarrien aldagai konbinatua. Emaitzak sendoak dira aldagai konposatuaren osagai bakoitzean, bai eta adinaren, tabakoaren, HTAren, diabetesaren, giltzurruneko gaixotasunaren, estatina-dosiaren edo ezetimibaren erabileraren arabera aurrez zehaztutako azpitaldeetan ere. Estatistikoki aldeak esanguratsuak izan ez baziren ere, hilkortasun ez-kardiobaskular handiagoa eta digestio-aparatuko nahasmenduen ondoriozko ospitaleratze gehiago izan ziren koltxizina-taldean.

Egileek adierazi dute koltxizina paziente horiengan duen onura bigarren mailako prebentzioan (estatinak, antihipertentsiboak edo antiagregatzaileak) beste farmako batzuk erabiltzeak dakarrenaren baliokidea dela. Halaber, azpimarratu dute onura horrek ez duela behera egiten 5 urtean jarraipena egin izan zieten pazienteengan.

Azpimarratu nahi genuke azterlan bat besterik ez dela, eta interesgarria izango litzatekeela ondorengo saiakuntzetan efektuaren sendotzea.



## Tozilizumab erabilgarria izan daiteke zelula erraldioen arteritisa tratatzeko kortikoideekin batera

Tozilizumab eta prednisonaren tratamenduak erremisio-tasa altuagoak ditu 52 astera prednisona eta plazeboarenak baino: % 56 prednisona (26 aste) eta tozilizumab astero hartuz gero, % 53 prednisona (26 aste) eta zitikumab bi astean behin hartuta, % 18 prednisona eta plazeboarekin (52 asteko tratamendua) eta % 14 prednisona eta plazeboarekin (26 asteko tratamendua).

Gako-hitzak: autoimmunitatea, arteritisa, zelula erraldioen arteritisa, tozilizumab, antigorputz monoklonala.

*Tocilizumab can be useful to treat giant cell arteritis combined with prednisone*

*Tocilizumab combined with prednisone was superior to prednisone and placebo with regard to sustained glucocorticoid-free remission: 56% with weekly tocilizumab and prednisone (26 weeks); 53% with biweekly tocilizumab and prednisone (26 weeks); 18% with prednisone and placebo (52 weeks) and %14 with prednisone and placebo (26 weeks).*

*Keywords: autoimmunity, arteritis, giant cell arteritis, tocilizumab, monoclonal antibody*

### Erreferentzia

Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarini C, Schett G, Schulze-Koops H, Spiera R, Unizony SH, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017 July 377:317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849.

### Kritikoki aztertutako testuaren egileak

Asier Mitxelena Bengoetxea. Donostia Unib. Ospitalea. asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus  
Beñat Zubeltzu Sese. Donostia Unibertsitateko Ospitalea. beñat.zubeltzuse@osakidetza.eus

### Galdera

Pertsona (nori): zelula erraldioen arteritisa duen pertsona eta prednisona jaistean gaixotasunaren okertzea duena edo prednisonak eragindako albo-kalteak dituena.

Interbentzioa (zer): prednisona eta tozilizumab.

Konparazioa (zer): prednisona eta plazeboa.

Helburua (zertarako): hilkortasuna; erremisioa; prednisonaren albo-kalteak; infekzioak; minbizia.

### Bilaketa

Giant cell arteritis AND tocilizumab.

UpToDate; Dynamed; TripDataBase; Cochrane; Pubmed.

### Ikerketaren ezaugarriak

Ausazko saiakuntza kontrolatua. Hirugarren fasea. Urtebeteko iraupena. 251 gaixo denera. 4 talde egin dira. 2:1:1:1 moduan banatu dira gaixoak tratamenduetara. Estatu Batuetan egin da ikerketa.

**Balorazio kritikoa**

- 1) Galdera argia? BAI
  - a) Gaixoak: 50 urte baino gehiagokoak. Zelula erraldoien arteritis aktiboa azken 6 asteetan (sintomak + inflamazioa analitikan). Diagnostikoa biopsia edo irudi-proba bidez egina. Diagnostikatu berriak edo gaixotasuna okertu zaienak. Ikerketatik at utzi dira aurreko 6 asteetan 100 mg metilprednisolona baino gehiago hartu dutenak.
  - b) Interbentzioa: goiburuan aipatutako lau taldeak.
  - c) Konparazioa: plazeboak.
  - d) Helburua: prednisonarik gabeko erremisio-tasa 52. astetik aurrera; prednisona kantitatea; segurtasuna.
- 2) Ausazko banaketa? BAI: ahots/web-erantzun interaktibo bidez.
- 3) Gaixoen jarraipena bukaeraraino? BAI. Eraitzen analisia tratatzeko asmoarekin egin da. Gaixoen % 85ek bukatu du tratamendua. Galerak nahiko simetrikoak dira, baina zerbait handiagoak tozilizumaben taldeetan.
- 4) Tratamenduaren aldetik itsu? BAI: gaixoak eta medikuak.
- 5) Taldeak antzekoak ziren hasi aurretik? BAI.
- 6) Interbentzioaz gain beste desberdintasunik? EZ: gaixotasuna okertu den kasuetan prednisona-dosia igo da behar adina.

**Emaitzak**

	TCZ astero	TCZ bi astean behin	Plazebo 26 aste	Plazebo 52 aste
Erremisio-tasa	% 56	% 53	% 14	% 18
Prednisona-dosia denera (teorikoa)	1.337	1.442	1.337	2.608
Prednisona-dosia denera (hartutakoa)	1.862	1.862	3.296	3.818
Edozein infekzio	75	36	38	33
Infekzio larriak	7	2	2	6
Minbizia	0	0	1	1
Albo-kalteengatiko ikerketa uztea	6	3	2	0

TCZ: tozilizumab

**Iruzkina**

Enpresa farmazeutikoak finantzaturako ikerketa.

Enpresa farmazeutikoak parte hartu du ikerketaren diseinuan, datu-bilketan, analisian eta artikulua idazten.

Gaixo kopuru txikia: 251.

Albo-kalte antzekoak izan dira lau taldeetan, baina neutropenia gehiago gertatu da tozilizumaben taldean (% 4), eta gaixo gehiagok utzi dute ikerketa albo-kalteengatik.

Tozilizumabek C proteina errektiboa jaisten du eta, beraz, ezin da erabili gaixotasunaren eboluzioa baloratzeko.

## Astean behineko intsulina egunean behineko intsulina bezain erabilgarria izan daiteke bigarren motako diabetesean

Icodec intsulinak (astean behin) Glargina intsulinarekin antzeko hobekuntza lortzen du hemoglobina glikosilatuan ( $-1,33$  vs  $-1,15$ ) hipogluzemia larrien tasa antzekoarekin (0,53 vs 0,46 hipogluzemia pertsonako eta urteko), baina hipogluzemia esanguratsu gehiagorekin (% 16 vs % 10).

Gako-hitzak: diabetesa; intsulina; egunean behin; astean behin; hemoglobina glikosilatua; hipogluzemia; icodec; Glargina.

### *Once-weekly insulin can be as useful as once-daily insulin to treat Type 2 Diabetes*

*Icodec insulin (once-weekly) comparing to Glargine insulin has a similar glycosylated hemoglobin mean change ( $-1.33$  vs  $-1.15$ ) with a similar rate of severe hypoglycemic events (0.53 vs 0.46 events per patients-year), but with more clinically significant hypoglycemia (% 16 vs % 10).*

Keywords: diabetes; insulin; once-weekly; once-daily; glycosylated hemoglobin; hypoglycemia; Icodec; Glargine

#### Erreferentzia

Rosenstock J, Bajaj HS, Janez A, Silver R, Begtrup K, Melissa VH, Jia T, Goldenberg R. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. N Engl J Med. 2020 November 383:2107-2116. doi: 10.1056/NEJMoa2022474.

#### Kritikoki aztertutako testuaren egileak

Asier Mitxelena Bengoetxea. Donostia Unib. Ospitalea. asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus  
Beñat Zubeltzu Sese. Donostia Unibertsitateko Ospitalea. beñat.zubeltzuse@osakidetza.eus

#### Galdera

Pertsona (nori): bigarren motako diabetesa duen pertsona.

Interbentzioa (zer): astean behineko intsulina.

Konparazioa (zer): egunean behineko intsulina.

Helburua (zertarako): bizi-itzaropena; bizi-kalitatea; hemoglobina glikosilatua; hipogluzemia.

#### Bilaketa

Once-weekly insulin AND type 2 diabetes.

UpToDate; Dynamed; TripDataBase; Cochrane; Pubmed.

Asier Mitxelena Bengoetxea, Beñat Zubeltzu Sese

### Ikerketaren ezaugarriak

Ausazko saiakuntza kontrolatua. Bigarren fasea. 26 asteko iraupena. 247 gaixo guztira. 2 talde egin dira. 1:1 moduan banatu dira gaixoak tratamenduetara. Nazioarteko ikerketa da.

### Balorazio kritikoa

- 1) Galdera argia? BAI
  - a) Gaixoak: 18-75 urte bitartekoak. Inoiz iraupen luzeko intsulina hartu gabeak. Azkeneko 180 egunetan 2. motako diabetesaren diagnosis egin zaienak.
  - b) Metforminaren dosi egonkorra dutenak; eta DPP4 inhibitzailea hartzen dutenak edo ez. Hemoglobina glikosilatua 7,0-9,5 artean dutenak.
  - c) Interbentzioa: Icodec intsulina astean behin, 70 unitaterekin hasita.
  - d) Konparazioa: Glargina intsulina egunean behin, 10 unitaterekin hasita.
  - e) Helburua: hemoglobina glikosilatuaren aldaketa hasieratik 26. astera; gluzemia baraualdian; pisua; azken bi asteetan jasotako intsulinarene unitate kopurua; albo-kalteak; hipogluzemiak.
- 2) Ausazko banaketa? BAI: hala dio artikulua, baina ez da adierazten nola egin den (gehigarrietan ere ez).
- 3) Gaixoen jarraipena bukaeraraino? BAI. Eraitzen analisia tratatzeko asmoarekin egin da.
- 4) Tratamenduaren aldetik itsua? BAI: gaixoak eta medikuak.
- 5) Taldeak antzekoak ziren hasi aurretik? BAI.
- 6) Interbentzioaz gain beste desberdintasunik? EZ: intsulina egokitzeko algoritmoari jarraitu zaio.

### Emaitzak

	Icodec	Glargina
HG hasieran	% 8,09	% 7,96
HGaren diferentzia 26. astera	-1,33	-1,15
HG <% 7 duten gaixoak	% 72	% 68
HG <% 6,5 duten gaixoak	% 49	% 39
Intsulina kopurua denera	229 UI	284 UI
Albo-kaltea	% 52	% 51
Albo-kalte esanguratsua	% 1,6	% 2,5
Albo-kalte larria	% 0	% 0,8
Hipogluzemia (edozein)	% 54	% 38
Hipogluzemia esanguratsua	% 16	% 10
Hipogluzemia larria	% 0,8	% 0

HG: hemoglobina glikosilatua

### Iruzkinak

Enpresa farmazeutikoak finantzaturako ikerketa.

Enpresa farmazeutikoak parte hartu du ikerketaren diseinuan, datu-bilketan, analisian eta artikulua idazten.

Gaixo kopuru txikia: 247 (bigarren fasea). Hirugarren fasea egiteke dago.

## Odoleko serumeko IgG4a eraginkortasun apaleko markagailua da IgG4arekin erlazionatutako gaixotasunak diagnostikatzeko garaian

Odolean IgG4 altua izateak (135-144 mg/dL) IgG4arekin erlazionatutako gaixotasuna egon zitekeela adierazi zuen % 87,2ko sentsibilitatearekin (% 95 KT, % 85,2-89,0) eta % 82,6ko espezifikotasunarekin (% 95 KT, % 81,6-83,6). Horren auresate-balio positiboa, auresate-balio negatiboa eta diagnostikorako odds ratioa (DOR) 6,48 (% 95 KT, 3,98-10,57), 0,14 (% 95 KT, 0,09-0,21) eta 45,15 (% 95 KT, 23,41-87,06) ziren, hurrenez hurren. Era berean kurba azpiko area 0,94 (0,92-0,96) zen.

Gako-hitzak: IgG4, IgG4 gaixotasuna, sentsibilitatea, espezifikotasuna, efektibitatea.

### *Serum IgG4 is a modestly effective marker to diagnose IgG4-Related Disease*

*The pooled estimate, for a cut-off value ranged from 135 to 144 mg/dL, produced a sensitivity of 87.2% (95% CI, 85.2-89.0%) and a specificity of 82.6% (95% CI, 81.6-83.6%). The positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), and diagnostic odds ratio (DOR) were 6.48 (95% CI, 3.98-10.57), 0.14 (95% CI, 0.09-0.21), and 45.15 (95% CI, 23.41-87.06), respectively. The area under the curve (AUC) of the summary receiver operating characteristic curve (SROC) was 0.94 (0.92-0.96).*

*Keywords: IgG4, IgG4-Related disease, sensitivity, specificity, effectiveness*

### Erreferentzia

Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(21):e3785.

### Kritikoki aztertutako testuaren egileak

Maialen Atin Carrion. Donostia Unibertsitate Ospitalea  
maialen.atincarrion@osakidetza.eus

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

### Galdera

Pertsona (nori): IgG4arekin erlazionatutako gaixotasuna eduki dezakeen pertsona.

Interbentzioa (zer): Serumeko IgG4a neurtu.

Konparazioa (zer): biopsia bidez konfirmatutako IgG4 gaixotasuna.

Helburua (zertarako): Odoleko IgG4 maila altua ea IgG4arekin erlazionatutako gaixotasunaren markagailu zehatza den jakiteko: sentsibilitatea, espezifikotasuna, kurba azpiko area.

### Bilaketa

IgG4 AND diagnosis

UptoDate. TripDataBase. Pubmed.

Maialen Atin Carrion, Asier Mitxelena Bengoetxea

### Ikerketaren ezaugarriak

Meta-analisia. Bilaketa elektronikoko bat eginez 1.514 erregistro eskuratu ziren hasiera batean, 321 *EMBASE*etik, 304 *PUBMED*etik, 640 *SCOPUS*etik, 247 *Web of Scinet*etik eta 2 eskuzko ikerketa bidezko erreferentzia-zerrendatik. 504 artikulua baztertu ziren ordenagailuz ezabatutako bikoizketen ondoren. Izenburu eta laburpenen bahetzea egin ostean, beste 993 artikulua baztertuak izan ziren. Ondoren, beste 8 artikulua ere baztertu ziren, bikoizketak zirelako. Azkenik, 9 kasu-kontrolak lortu zuten inklusio-irizpide guztiak biltzea.

Guztira 6.931 pertsona biltzen zituzten ikerketak aztertu ziren, 1.235 paziente IgG4arekin erlazionatutako gaixotasunarekin eta 5.696 kontrol.

Ikerketa barneko azterketak 2011. urtetik aurrera egindakoak dira.

Ikerketa internazionala da, 2 ikerketa Estatu Batuetan, 1 Holandan, 3 Japonian eta 3 Txinan eginak.

Balorazio kritikoa:

- 1) Erreferentzia-proba batekin konparazio egokirik egin da? Bai.
  - Egokia da urre-patroia? Bai, urre-patroia biopsia egitea delarik eta jada zehaztuta dauden ezaugarri histo-patologikoak betetzea.
- 2) Paziente kantitate nahikoa aztertu da? 6.931 paziente aztertu dira, ikerketak benetako kanpobalioa izateko paziente gehiagoko ikerketak egitea gomendagarria izango litzateke.
  - a) Pazienteak ongi deskribatuta daude? Bai, nahiz eta azterketa batzuetan adina eta generoa ez dagoen guztiz argi.
  - b) Osasuntsu/kontrol eta gaixoak ondo desberdinduta daude? Bai, osasuntsuak IgG4arekin erlazionatutako gaixotasuna ez dutenak, gaixoak gaixotasuna dutenak.
- 3) Proba ongi deskribatuta dago? Bai.
  - a) Emaidza positiboa eta negatiboa ondo definituta daude? Bai.
  - b) Proba erreproduzitu daiteke? Bai.
- 4) Emaidzak modu "itsuan" ebaluatu ziren? Ez dago argi azaldua.
- 5) Urre-patroia erabiltzea emaitzaren independentea izan zen? Bai.

6) Emaidzak:

	Gaixoak	Ez gaixoak
Testa +	% 87,2	% 17,4
Testa -	% 12,8	% 82,6

IgG4 135-144 mg/dL positibo dela kontuan hartuz:

- Sentsibilitatea % 87,2 (% 95 KT, % 85,2-89,0;  $Q=56,2$ ,  $P<0,01$ ;  $I^2=%85,8$ )
- Espezifikotasuna % 82,6 (% 95 KT, % 81,6-83,6;  $Q=390,57$ ,  $P<0,01$ ;  $I^2=%98$ )
- Benetako positiboen ratioa 6,48 (% 95 KT, 3,98-10,57;  $Q=311,3$ ,  $P<0,01$ ;  $I^2=%97,4$ )
- Benetako negatiboen ratioa 0,14 (% 95 KT, 0,09-0,21;  $Q=50,77$ ,  $P<0,01$ ;  $I^2=%84,2$ )
- Kurba azpiko area 0,94 (0,92-0,96)

Positibo moduan IgG4 maila altuagoa (270-280 mg/dL) jarriz espezifikotasun altuagoa lortu zen: % 92,17 baina sentsibilitatea jaitziz (% 63).

Iruzkina:

Ikerketa kopuru nahiko txikia aztertu da eta heterogeneotasun nahiko handia agertu da (nahiz eta sentsibilitate-azterketa eginez, ikerketa bat kentzeak ez duen emaitza orokorretan eragin). IgG4aren mozketak-balioa igotzeak espezifikotasuna hobetu du eta sentsibilitatea gutxitu du.

Horrez gain, ikerketa honetan pankreatitis autoimmune 1 edo 2 mota zuten ondo adierazita ez bazegoen, baztertu egin dira. Horrek beste ikerketa batzuen emaitzekin konparatzean aldatetako ekarri ditu.

Ikerketa berriak gomendagarriak dira nahaste-faktoreak identifikatzeko.



## Zer egin paziente baten behar klinikoak asetzeko sendagaiak osasun-sistema publikoko farmazia-prestazioaren barruan ez badaude?

*What can we do when the pharmaceutical-provision of the public health system doesn't include the medications for our patient clinical needs?*

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

<sup>1</sup> Donostia Unibertsitate Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

<sup>2</sup> Mendaro Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

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

*josune.garciadeandoin@osakidetza.eus*

### Laburpena

Pazientearen behar kliniko konkretu baten aurrean osasun-sistema publikoko farmazia-prestazioaren barruan ez dagoen sendagaien baten beharra egon daiteke. Behar hori betetzeko hainbat aukera daude: fitxa tekniko kanpoko erabilera (FTKE), atzerriko sendagai gisa eskuratzea, ikerketan aztergai dauden sendagaien erabilera errukiorraedo saiakuntza kliniko batean parte hartzea. Kasu horietan, eskaera berezi bat luzatu behar zaio Sendagai eta Osasun Produktuen Espainiar Agentziari (SOPEA) edo/eta ospitaleko agintariei. Aurkeztu beharreko txostenetan garbi azalduko da sendagaiaren behar ezinbestekoa eta gaixoaren baimen informatua lortzea ere derrigorrezkoa da.

*Gako-hitzak: fitxa tekniko kanpoko erabilera, atzerriko sendagaia, sendagaien erabilera errukiorra*

### Abstract

*There may be situations where the clinical needs of a patient can not be covered with a drug included in the pharmaceutical-provision of the public health system. There are different options for obtaining it: off-label use, acquisition of a foreign medicine, compassionate use of research drug or participation in a clinical trial. In these cases, a special request must be made to the Spanish Agency for Medicines and Health Products and/or to the hospital authorities. The reports to be submitted will clearly state the essential need for the drug and it is also mandatory to obtain informed consent from the patient.*

*Keywords: off-label use, foreign medicine, compassionate use drug*

### 1. Sarrera

Batzuetan osasun-sistema publikoko farmazia-prestazioaren barruan dauden sendagaiak ez dira nahiko behar kliniko konkretu baten aurrean eta beste aukera bat bilatu beharko da.

Pazienteen behar kliniko horiek asetzeko hainbat aukera daude:

1. Sendagaien erabilera onartutako baldintzetatik kanpo: sendagaia onartuta eta merkaturatuta dago, baina pazienteak behar duen indikazioa ez dago baimenduta edo/eta fitxa teknikoak ez du erabilera hori jasotzen. Egoera honi maiz fitxa tekniko kanpoko erabilera (FTKE) deitzen zaio eta aurrerantzean terminologia hori erabiliko dugu.
2. Baimendu gabeko sendagaien eskuratzea Espainian: estatuan eskuragarri egon ez arren, pazientearen premiari erantzuteko sendagaia baimenduta dagoen lurralde batetik ekar daiteke atzerriko sendagai gisa.

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

3. Ikerketan dauden sendagaien erabilera errukiorra: saiakuntza klinikoko fasean dagoen edota merkaturatzeko baimen-eskaera egin duen sendagaia eskuragarri egon daiteke saiakuntzan sartuta ez dagoen gaixo batentzat oso egoera berezi batean.
4. Gaixoak saiakuntza kliniko batean parte hartzea: sendagaia eskuragarri dago saiakuntza kliniko baten barruan, pazienteak behar duen indikazioa ikerketa- fasean aurkitzen baita.

Espainiar estatuan lehen hiru kasuak egoera berezietan dauden sendagaien eskuratzeko-prozeduren barruan sartzen dira eta ekainaren 19ko 1015/2009 Errege Dekretuak arautzen ditu (1). Saiakuntza klinikoak, ordea, abenduaren 4ko 1090/2015 Errege Dekretuaren arabera arautzen dira (2).

Ondoren egoera bakoitzean sakonduko dugu.

## **2. Sendagaien erabilera onartutako baldintzetatik kanpo: fitxa teknikoak kanpoko erabilera (FTKE)**

Gaixoak duen egoera klinikoari aurre egiteko baimendutako aukera hobearik ez badago, baimena eskatu beharra dago sendagai hori fitxa teknikoan onartu gabeko indikazioan erabili ahal izateko. Aukera hau betiere salbuespenezkoa izango da baimendutako alternatibarik ez dagoen kasuetara mugatuz.

Egoera honetako adibide asko izaten dira ospitaleetan. Gaixo askok sendagaia "Sendagai eta Osasun Produktuen Espainiar Agentziak" (SOPEA) bere fitxa teknikoan baimendutako indikazioetatik kanpo erabiltzeko beharra dute. Nahiz eta indikazio konkretu baten efektibitateari buruz bibliografia asko egon, sendagaia merkaturatzen duen laborategiak ez du beste indikazio horren baimena eskatzeko beharra ikusten. Indikazioa baimendu ahal izateko, saiakuntza kliniko konkretu bat abian jarri beharko luke eta horrek eragiten duen kostu handiari aurre egiteak ez dio konpentsatzen. Adibidez, mikofenolato eta takrolimus immunozabatzailak ez dute indikaziorik transplante hematopoietikoa hartzen duten gaixoetan; bai, ordea, organo solidoen transplanteetan. Hala ere, botika horiek transplante hematopoietikoa egiten zaien gaixo gehienetan erabiltzen dira. Transplante solido bat egin zaien gaixoei sendagai hori farmazia komunitarioan jaso dezakete inongo arazorik gabe, indikazio hori finantzatuta baitago. Transplante hematopoietikoa egin zaien gaixoei, aldiz, FTKEtik kanpo dagoelako, ospitaleko farmazietan jaso behar dute sendagai hau, bertako arduradunak tratamendua baimendu eta gero.

Bi egoerarenaurrean aurkitu gaitzke:

- Batzuetan, FTKEa gaixo konkretu batentzat bakarrik tramitatu beharra dago. Haren egoera klinikoari aurre egiteko medikuak ez du baimendutako aukerarik, baina ebidentzia zientifikoari helduta, sendagai konkretu baten erabilera eskatzen du. Kasu horietan, ospitaleko arduradunen esku dago tratamendu hori baimentzea. Horretarako, ospitaleetan diziplina anitzeko komisioak egon daitezke. Adibidez, Donostia Unibertsitate Ospitalean "Egoera Berezietarako Sendagaien" batzorde bat dago, zeinean farmazialari batzuek eta arlo ezberdinetako medikuek parte hartzen duten. Batzorde horrek FTKE eskaera guztiak ebaluatzen ditu eta tratamendu berezi hauek baimentzeko edo atzera botatzeko erabakia hartzen du, beti ebidentzia zientifikoan oinarrituta eta legediak esaten duenari jarraituz. Bertan hartzen diren erabakiek ospitaleko zuzendari medikoaren azken onspena behar dute. Beste kasu batzuetan azken erabakia Osakidetzako Farmaziako Batzorde Korporatiboaren esku egongo da(3).
- FTKEa paziente askotan erabiltzen denean, beharrezko tramitazioak errazteko "Ospitaleko Farmaziako Batzorde Farmakoterapeutikoan" edo "Egoera Berezietarako Sendagaien" batzordean barne-protokolo kliniko bereziak aurkeztu eta baimentzen dira ebidentzia zientifikoari helduta. Protokolo horiek ospitaleko agintarien oniritzia jaso behar dute gaixoei beren erabilera eskaini ahal izateko.

Gogoratu behar dugu, kasu guztietan derrigorrezkoa dela gaixoaren baimena dokumentatuta edukitzea, "baimen informatua" deritzona. Ezin dugu ahaztu hau guztia gaixoak onartu behar duela lehenik eta behin (4).

Sendagai bat fitxa teknikoak kanpo erabiltzen denean, ezin dugu ahaztu ager daitezkeen ondorio kaltegarri posibleak farmakozaintzako sare nazionalaren bidez jakinarazi behar direla (5).

Euskal Autonomia Erkidegoan inspektoreek FTKEko preskripzioak ez dituzte baimentzen. Horren ondorioz, egoera honetan onartutako tratamendua gaixoak ospitaleko farmazietan jaso behar izaten du.

### **3. Espainian baimendu gabeko sendagaien eskuratzeari: atzerriko sendagaia**

---

Sendagaia ez dago eskuragarri estatuan, baina behar dugun indikazio horretarako eskuragarri dago legalki beste herrialde batean. Honenbestez, salbuespen gisa Sendagai eta Osasun Produktuen Espainiar Agentziak (SOPEA) Espainian merkaturatzen ez den sendagai hori eskuratzeko aukera eman dezake.

Horretarako honako egoeraren baten aurrean egon behar dugu:

- Espainian, pazienteak behar duen sendagaia konposizio konkretu horretan ez egotea edo gaixoaren tratamendua aurrera eramateko beharko litzatekeen forma farmazeutikoan. Adibidez, leuzemia batzuetan merkaptopurina sendagaia erabili behar da. Merkaptopurina 50 mg konprimatu sendagaia Espainian merkaturatuta dago, baina ume txikiengan erabili ahal izateko soluzio bezala beste herrialde batzuetan merkaturatzen den Xaluprine® lortzeko aukera dago.
- Gaixoaren tratamendurako egokia eta ezinbestekoa den printzipio aktiboa Espainian eskura ez izatea. Adibidez, tioguanina sendagaia leuzemia mota batzuk tratatzeko protokolo terapeutikoetan dago. Espainian eskuragarri ez dagoen arren, beste herrialde batzuetan merkaturatuta dagoen Lanvis® 40 mg konprimatuak lortzeko aukera dago tramitazio honen bidez.

Sendagai hauek lortu ahal izateko derrigorrezkoa da gaixoaren baimena eta medikuak adierazi beharko du pazienteak beste tratamendu-aukerarik ez duela. Ospitaleko farmaziaren ardura da SOPEAra eskaera egitea, baldin eta sendagaia ospitalean erabiltzeko beharra badago. Beste batzuetan, berriz, sendagaiak ez dira ospitalean erabili beharrekoak eta kasu horietan medikuak eskaera Osasun Saileko Lurralde Ordezkaritzara bidali behar du eta gaixoak han eskuratu dezake sendagaia. Edozein kasu dela, medikuak txosten klinikoa aurkeztu behar du, non argi agertu behar den gaixoak ez duela beste aukerarik egoera kliniko horretan.

Hornidura-gabetze kasuetan, sendagai bat Espainian merkaturatua egon arren, laborategia merkaturatu beharrik asetzeko gai ez bada, bide honi jarraitu behar zaio. Azken aldian, egoera hau geroz eta gehiago gertatzen ari da eta merkaturatze-murrizketa hauen aurrean SOPEAK sendagaia atzeritik ekartzeko ahaleginak egiten ditu.

### **4. Ikerketan dauden sendagaien erabilera errukiorra**

---

Ikerketa-fasean dagoen sendagai bat onartua izan aurretik, saiakuntza klinikoan parte hartzen ez duen gaixo batentzat, farmakoa eskuragarri egon daiteke “erabilera errukior” deritzonaren arabera. Aukera honetaz baliatu ahal izango dira gaixotasun kroniko bat edo beren bizitza arriskuan jartzen duen gaitz bat edo gaitz larri ahulgarri bat duten pazienteak, baldin eta ezin bazaie behar bezala tratatu baimendutako sendagai batekin.

Egoera hau askotan gertatzen da sendagaiak SOPEAren baimena eskuratzeko prozesua irekita duenean. Modu horretan, sendagaiaren erabilera haren merkaturatzeari aurreratu dakioke. Espainian merkaturatu aurretik sendagai bat erabiltzeko aukera ematen duegoera honek. Kasu hauetan, saiakuntzaren promotoreak edo merkaturatzeko eskaera egiten duenak sendagaia dohainik eskaintzen du gehienetan.

Bi prozedura mota aurki genitzake:

- Banakako eskaera: gaixo konkretu batentzat derrigorrezkoa bada saiakuntza kliniko batean murgilduta dagoen sendagai bat, baina gaixoa ezin bada saiakuntzan sartu (adibidez, errekrutamendua itxita badago). Egoera honetan baimena indibidualki eskatu beharra dago saiakuntza kliniko aurrera eramaten ari den promotoreari. Horretaz gain, SOPEAK ere baimena

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

eman behar du. Kasu guztietan bezala tratamendu hauek tramitzeko ospitaleko aginteen baimena eta gaixoaren onespina derrigorrezkoak dira.

- Aldi baterako erabilera-baimena: denbora murriztu baterako SOPEAk ikerketan dagoen sendagai baten erabilera baimendu dezake, saiakuntza oso fase aurreratu batean badago edota komertzializaziorako eskaera abiarazita badago. Kasu honetan gaixo kopurua dezente handiagoa izan daiteke eta SOPEAk baimendu dezake sendagai hori erabiltzea denbora murriztu batean (normalean sendagaiak finantzazioa lortu arte). Horrela gaixok sendagai horren erabileraz aprobeztatzeko aukera du. Onkologia-mailan egoera hau maiz gertatzen da. Modu honetan gaixoei sendagai berri hori lortzeko aukera aurreratzen zaie.

## 5. Saiakuntza kliniko batean parte hartzea

---

Batzuetan pazienteak tratatzeko aukera egokiena saiakuntza kliniko batean sartzea da. Pazientearen egoera kliniko konkretu horretarako irekita dagoen saiakuntza kliniko batean sartzeko aukera badugu, pazienteari aukera hori eskaini behar zaio, betiere aurrez parte hartzeko ezaugarriak betetzen dituela ziurtatuta. Gero gaixoaren esku egongo da saiakuntzan sartu nahi duen ala ez aukeratzea.

## 6. Ondorioak

---

Hauetako edozein egoera gertatzen bada, medikuak baimen berezi bat eskatu beharko dio ezinbestean Sendagai eta Osasun Produktuen Espainiar Agentziari (SOPEA) edo/eta ospitaleko aginteari. Horretarako, medikuaren txostena aurkeztu behar da, non argi azaldu behar den sendagai horren beharra ezinbestekoa dela. Horretaz gain, medikuak gaixoaren baimen informatua jaso beharko du tratamendu hauek aurrera eramateko, eta, beraz, gaixoa izango da azken finean sendagaia egoera berezi honetan jasotzeko azken erabakia hartuko duena. Ezin dugu ahaztu ager daitezkeen ondorio kaltegarri posibleak farmakozaintzako sare nazionalaren bidez jakinarazi behar direla beti.

## 7. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2009 [Kontsulta 2021-02-25]; 174: 60904-60913. Eskuragarri: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/06/19/1015>
2. España. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2015 [Kontsulta 2021-02-25]; 307: 121923-121964. Eskuragarri: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090>
3. EAE. ERABAKIA, 2010eko maiatzaren 13koa, Osakidetza-Euskal Osasun Zerbitzuko Administrazioako Kontseiluarena, Osakidetza-Euskal Osasun Zerbitzuan farmaziako batzorde korporatibo bat eratu eta berari eginkizunak esleitzeko eta bere kideak izendatzeko dena [Internet]. Euskal Herriko Agintaritzaren Aldizkaria. 2010 [Kontsulta 2021-03-17]; 113: 4. or. Eskuragarri: 1003005a.pdf (euskadi.eus)
4. España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2002 [Kontsulta 2021-03-17]; 274: 40126-40132. Eskuragarri: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41>
5. España. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2013 [Kontsulta 2021-04-03]; 179: 55066-55092. Eskuragarri: [BOE.es - BOE-A-2013-8191 Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.](https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577)

## INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak (2020ko abendutik 2021eko apirilera)

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 beren web orrialdean.

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

Honexek dira azken hilabeteetan argitaraturiko aleak:

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

### 1. Gliflozinak berrikustea: ebidentzia berriak eta terapeutikan duten tokia

---

Gliflozinak 2 motako diabetes mellitusaren (DM2) tratamendurako ahoko antidiabetikoak dira. Gliflozinek modu selektiboan eta itzulgarrian inhibitzen dute 2 motako sodio-glukosa kogarraiatzailea eta, beraz, murriztu egiten dute glukosaren birxurgapena giltzurrunetan, gerneru bidez kanporatzea areagotzen dute eta gluzemia murrizten dute. Gliflozinen eraginkortasun hipogluzemiatzailea giltzurrun-funtzioa egoki mantentzearen arabera da.

Nahiz eta urte batzuetatik merkaturatua egon, azken urteotan segurtasun-azterlan berri batzuk argitaratu dira eta derrigorrezkoa da azterlanen emaitzak tentuz aztertzea.

Agentzia arautzaileek 2008az geroztik, frogatzea exijitzen dute merkaturatzen diren antidiabetiko ez-intsuliniko berriek ez dutela arrisku kardiobaskularra maila onartezinean handitzen. Segurtasun kardiobaskularreko azterlanek erakusten dute gliflozinak seguruak direla ikuspegi kardiobaskularretik. Gliflozinek erakutsi dute DM2 eta arrisku kardiobaskular handia duten pazienteen kasuan, bihotzeko gutxiegitasunak (BG) eragindako ospitalizazioak murrizten dituztela, BGaren aurrekariak edozein direla ere. BG eta eiekzio-frakzio murriztua duten pazienteei dagokienez, gliflozinek BGak eragindako ospitalizazioak murrizten dituzte, bai DM2 duten pazienteen bai ez dutenen kasuan. Gainera, erakutsi dute DM2 eta arrisku kardiobaskular handia duten pazienteen giltzurrun-narriadura murrizten dutela.

Ebidentzia ahulagoa den arren, eta ahoko beste antidiabetiko batzuekin onura horiek ikusi ez direnez, zentzuzkoa dirudi arrisku kardiobaskular handiko pazienteek gliflozinak hartzeak—metforminaz gain—, kontrol gluzemiko desegokia badut. Horrela, bihotz-gutxiegitasunak eragindako ospitalizazioak eta giltzurruneko gaitzak murriztu litezke. Pisan duten eragina dela eta, gliflozinak —metforminaz gain— lehentasunezko tratamendurako aukera izango lirateke (arGLP1ak bezala), DM2 eta obesitatea duten pazienteen kasuan.

## 2. arGLP-1ak berrikustea, saiakuntza kliniko kardiobaskularren argitan

Glucagon-Like-Peptide-1 hartzailearen agonisten (arGLP-1) antidiabetiko ez-intsulinikoen ekintza-mekanismoa «inkretinen» ekintza glukoregulatzaileetan oinarritzen da. Inkretinak heste meharreko zelulek jariatzen dituzten hormona endogenoak dira; pankreako beta zelulen ganean jarduten dute, intsulina jariatzea estimulatu. Farmakoak inkretina-efektuarekin garatzeko, bi bideri jarraitu zaie: degradatzen dituen entzima inhibitzea (DPP-4), edo entzima horrek metabolizatzen ez dituen GLP-1en analogoak bilatzea.

Beste antidiabetiko ez-intsuliniko berri batzuk bezala eta agentzia arautzaileek eskatuta, segurtasun kardiobaskularraz egin diren azterlanek erakusten dute arGLP-1 guztiak seguruak direla ikuspegi kardiobaskularretik. Hala ere, kontuan hartu behar da azterlan horiek mugak dituztela. Gainera, liraglutidak eta dulaglutidak, beste hipogluzemiatzaile batzuei gehituta (batez ere metforminari), frogatu dute ondorio onuragarriak izan ditzaketela DM2 eta arrisku kardiobaskular oso handia duten pazienteen gertaera kardiobaskularrak murrizteko, giltzurruneko gaixotasun kronikoa (GGK) duten pazienteak barne.

arGLP-1 batzuek, duela denbora asko merkaturatu ziren arren, praktika klinikoan kontsumo mugatua dute eta oraingoz ez dakigu zer segurtasun duten epe luzera. arGLP-1en kontrako ondorioen (nagusiki gastrointestinalen) ondorioz tratamendua bertan behera uztea oso ohikoa da.

arGLP-1ak ez dira lehen aukerako farmakoak DM2 duten paziente gehienentzat. Pazientearen lehentasunak ahaztu gabe, onuraren eta arriskuaren arteko erlazioa ezartzerakoan, onura kardiobaskularrez gain, hainbat alderdi hartu behar dira kontuan, besteak beste, eraginkortasuna, efektu kaltegarrien maiztasuna eta epe luzeko segurtasuna, larruzalpetik eman beharra, GGK-ko kasuetan —IGe > 15 ml/min— liraglutida, semaglutida eta dulaglutida erabiltzeko aukera; kostua (gliflozinak baino 2-3 aldiz gehiago) eta finantzatzeko murrizketak.

## 3. Tabakoa erretzeari uzteko farmakoak finantzatzea

Tabakismoa mendekotasuna sortzen duen gaixotasun kronikoa da eta saihestu daitekeen morbimortalitatearen kausa nagusia da. Tabako-kontsumoaren prebalentzia murrizteko eraginik handiena duten neurriak honako hauek dira: prezioak igotzea, kerik gabeko espazioak sortzea, publizitatea debekatzea, osasun-kanpainak egitea eta, era sinergikoan eta osagarrian, tabakismoaren tratamendu farmakologikoa finantzatzea.

Tabakoa erretzeari uzteko farmakoak aspalditik daude merkatuan, baina ez dira Osasun Sistema Nazionalen finantzatuak egon. Egoera horrek murriztu egin du, neurri batean, haien erabilgarritasuna. Paziente gehiagok farmako hauek erabil ditzaten 2020ko urtarrilaren 1etik aurrera, Osasun Sistema Nazionalaren finantzaketan Champix® (Bareniklina) eta Zyntaba® (Bupropiona) medikamentuen zenbait aurkezpen sartu dira.

Medikamentuaren preskripzioa finantzatuta egoteko, pazienteek tabako-mendekotasuna gainditzeko laguntza-programa batean sartuta egon behar dute (banakakoa eta/edo taldekoa), eta, Osakidetzan beteta eduki behar dituzte tabakoari uzteko esku hartzeko formulario korporatiboak Osabide Globalean (hasierako balorazioa eta hurrengoa).



Bupropionaren kontrako efektu ohikoena insomnioa da (% 11-40). Zehaztu behar da zer arteria-presio zuen pazienteak tratamenduaren hasieran eta ondoren jarraipena egin. Tratamenduan zehar alkohol-kontsumoa saihestu edo ahalik eta gehien murriztu behar da.

Bareniklinaren ondorio kaltegarri ohikoenak goragaleak (% 25-30), loaren nahasmenduak (insomnioa eta amets arraroak), nasofaringitisa eta zefalea dira. Askotan gertatzen ez badira ere, larruzaleko erreakzio larriak antzeman dira, Stevens-Johnson sindromea eta eritema multiformea eta angioedema barne. Egungo ebidentziak ez du kontraindikatzten bareniklina erabiltzea gaixotasun kardiobaskularra edo psikiatrikoa duten pazienteetan.

#### **4. Hartz-prozesuetan antibiotikoak zentzuz erabiltzea**

---

Bakterioek antibiotikoei aurre egitea da gaur egun osasun publikoko arazo handiena, neurri batean, gainera, antibiotikoen erabilera desegokiagatik sortua. Azken hamarkadetan aldaketak izan dira odontologiaren arloko gidetan, oro har, antibiotiko gutxiago erabiltzera bideratuta. Hala ere, baliteke praktika klinikoan aldaketarik eragin ez izana, neurri batean profesionalek antibiotikoak agintzeko duten inertiaren ondorioz, bai eta pazienteen presioaren ondorioz ere.

Antibiotikoak tratamendu odontologikoari laguntzeko terapia gisa erabiltzea egokia da baldin eta, soilik, barreatze-zantzuak badaude edo infekzioa zabaltzeko arrisku handia badago, sintoma sistemikoak badaude eta immunitate-egoera ahula duten pazienteak badira.

Infekzio odontogenikoak eragiten dituzten mikroorganismo nagusiak betalaktamikoekiko sentikorrak dira. Oro har, amoxicilina izaten da aukerako antibiotikoa. Amoxicilina-azido klabulanikoa asko erabiltzen bada ere, espektro zabala duelako, amoxicilinarekin hobera egiten ez den kasuetarako gomendatzen da.

Hartz-prozeduren aurretiko profilaxi antibiotikoa endokarditis bakterianoa izateko arrisku handia duten pazienteei bakarrik eman behar da litzaieke bakteremia izateko arrisku handia duten hartz-prozeduren aurretik (sustrai-arraspatzea eta lisatzea, exodontzia, hortzoiaren azpian zuntz antibiotikoak jartzea, infektatutako ehunetan anestesiko lokalak injektatzea, garbiketa profesionala edo tartrektomia, kirurgia periodontala eta hartz-inplantea jartzea).

Hala ere, prozesu guztietan ez da tratamendu antibiotikorik erabili behar, hain zuzen ere: txantxarra, pulpitis, gingibitisa, periimplantitisa eta periodontitis kronikoetan.

#### **5. Bihotz-gutxiegitasunarekin lotutako berriak**

---

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

Peptido natriuretikoaren determinazioa hasierako proba diagnostiko gisa erabili daiteke, BGa baztertu ahal izateko, baina horrek ez du diagnostikoa zehaztea ahalbidetzen.

Gatz-kontsumoa eta likidoen murriztea eztabaidatua egon denez berrikusi da. Eguneroko gatz-kontsumoa murrizteko gomendioa, ohikoa den arren, emaitza biribilik eman ez duten kalitate txikiko azterlanetan oinarritzen da. Ez da frogatu BG kronikoa duten pazienteei likidoak murrizteak ospitaleratze-tasak gutxiagotzea ekartzen duenik, ezta edozein kausaren ondoriozko hilkortasuna ere. Likidoen kontsumoa indibidualizatzea eta, deskonpentsazio akutuko aldietan, egokitzea bakarrik gomendatzen da.

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

Ezkerreko bentrikularen eiekzio-frakzioa murriztuko (<% 40) BGa (EFm-BG)aren tratamendu farmakologikoak AEBlak barne hartzen ditu, beta-blokeatzaileekin eta/edo aldosteronaren antagonistekin konbinatuta, pazientearen onargarritasunaren arabera.

Sakubitriloa/balsartana (SAK/BAL) neprilisinaren inhibitzaile baten (sakubitriloa) eta AHB-II baten (balsartana) dosi finkoko elkarketa bat da, EFm-BG sintomatikoan baimendua. BGa duten pazienteen artean SAK/BAL uztartu dituzten argitaratutako 3 ASK berrikusi dira. Arrazoizkoa dirudi sakubitrilo/balsartanaren erabilera EFm-BGa eta peptido natriuretiko maila handiak dituzten pazienteetara mugatzeak, tratamendu optimoarekin gaizki kontrolatuta badaude, kontrol txarrak terapia ez betetzearekin zerikusirik ez duela baloratu ondoren.

Deskompentsazioetan lakioko diuretikoekin paziente bakoitzarentzat gutxieneko dosi eraginkorra aurkitu behar da, kontuan izanda sabai terapeutikora iristean ez dela eraginkorra dosia handitzea eta egokiena 6 orduan behin hartzea izango litzatekeela.

## 6. Probiotikoak: urrutiko intxaurrak hamalau, gerturatu eta zenbat?

---

Azken urteotan, probiotikoen interesa hedatu egin da. Hala ere, haien balizko onurei buruzko azterketak heterogeneoak dira metodologiari dagokionez, eta emaitzak askotarikoak dira, maiz are kontraesankorrek ere.

Kasu gehienetan, askotariko patologiei aurre egiteko probiotikoak erabiltzea defendatzen duen ebidentzia kalitate txikikoa edo oso txikikoa izaten da, eta, beraz, azterketa gehiago egin behar dira horien erabilera gomendatu ahal izateko. Andui jakin batzuek dakarten onurari, tratamenduen iraupenari edo babes-mekanismoei buruzko azterketak egin beharko lirateke.

Oro har, segurutzat jotzen dira probiotikoak. Baina ez dira erabili behar gaixo larriekin edo paziente immunodeprimituekin, eta kontuz erabili behar dira haurdunekin, haurtxoekin —prematuroak, batez ere—, nahi ez diren albo-ondorioak eragin baititzakete paziente kalteberengan.

Gaur egun, probiotikoak barne hartzen dituen estrategia bakar bat ere ezin da jo tratamendu estandartzat inongo patologiarri aurre egiteko.

## 7. i-Botika

---

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

Azken hilabeteetan honako fitxa hauek argitaratu dira herritarrei zuzenduta:

- Gernu-inkontinentziarako xurgatzaileak.
- Opioideak, zer jakin behar duzun.

03];179: 55066-55092. Eskuragarri: [BOE.es - BOE-A-2013-8191 Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.](https://www.boe.es/boe/A-2013-8191-Real-Decreto-577-2013-de-26-de-julio-por-el-que-se-regula-la-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano)

**Zuzendaria**

Jose Ramon Furundarena

**Erredakzio Batzordea**

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

**Batzorde Zientifikoa**

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

**Terminologia Adituak**

Itziar San Martin  
Jabier Agirre  
Jon Jatsu Azkue

**Euskara Zuzentzailea**

Ander Altuna

**Idazkaritza Teknikoa**

Iberba

**OJS Kudeatzailea**

Emilio Delgado  
Marije Bidaguren

**Maiztasuna**

Urtean bi ale

**Harremanetarako**

info@osagaiz.eus  
944 00 11 33

**Babeslea**

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