

Osagaiz

Osasun-zientzien aldizkaria



8. bolumena

1. alea

2024ko ekaina

ISSN 2530-9412

LG: BI-2101-2017



Egileak

OEE Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea

UEU Udako Euskal Unibertsitatea

Laguntzailea

Gipuzkoako Sendagileen Elkargo Ofiziala

Bizkaiko Foru Aldundia

Argitalpen data

2024ko ekainaren 27an

Aurkibidea

Editoriala

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

Jatorrizko artikulak

Gastrektomiaren eragin pronostikoa urdaileko minbizi metastasikoan: Parekatzearen bidezko ikerketa eta pronostikoaren iragarle den nomogramaren sorrera Irene De La Quintana Santacoloma eta Aingeru Sarriugarte Lasarte	7
---	---

Hilekoaren zikloaren eragina ultra-distantziako korrikalarietan. Emakume korrikalariak hilekoaren eraginari buruz dituzten uste, sinesmen, aurreiritzi edo pertzepzioen azterketa Naima Albizu Intxauspe, Haritz Esnal Amundarain, Saioa Martinez de Lahidalga eta Julen Ucin Gurrutxaga	27
--	----

Postmortem esplantatutako bihotzeko gailuen berrerabileraren bideragarritasuna eta horren gaineko iritziak Iñigo Lorenzo Ruiz.....	39
--	----

Ospitaleko farmazialariaren eta medikuaren arteko elkarlana GIBa duten pazienteen tratamenduen eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzeko Idoia Beristain Aramendi, Miren Ercilla Liceaga, Leire Ulacia Epelde, Mikel Urretavizcaya Anton, Aitziber Lizardi Mutuberria, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, June Landa Alberdi eta Larraitx Leunda Eizmendi.....	51
--	----

Lan sarituak

COMGI 2022 Fundazio Sariak. Jose Beguiristain Doktore Saria euskarazko graduondoko lan onenari: Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onberaren Berrikusketak eta Kasu Aurkezpena Garazi Astiazaran Aleman.....	59
--	----

Aurkibidea

IkerGazte 2023 Saria:

Kognitiboki hauskorak diren pertsonengan narriadura kognitiboa eta dementzia prebenitzeko esku-hartze kognitibo eta sozioemozional baten proposamena: "GOIZ ZAINDU"-tik "CITA GO-ON"-era

Naia Ros, Nekane Balluerka, Mirian Ecay-Torres, Arantxa Gorostiaga,
Mikel Tainta, Goretti Soroa, Aitor Aritzeta, Fátima Garcia-Pena 91

Farmazialarien txokoa

Kimioterapiaren ondorengo anemia eta sukar neutropeniaren maneia

June Landa Alberdi, Larraitx Leunda Eizmendi, Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Aitziber Lizardi Mutuberria, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Mikel Urretavizcaya Anton, Idoia Beristain Aramendi, Leire Ulacia Epelde 101

Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak (2023ko urtariletik abendura)

INFAC 107

Dosi Txikitan

Erizaintza Klinikoa I

Marijose Uranga Iturriotz eta Beatriz Pereda Goikoetxea 117

Itzulpenak eta moldaketak

Ateroskleriaren fisiopatologia: disfuntzio endotelialetik plakaren hausturara

Shifa Jebari-Benslaiman, Asier Benito-Vicente, Asier Larrea Sebal, Unai Galicia-García, Kepa B.Urbe, Ane San José Urteaga eta Cesar Martín 119

Editoriala

OSAGAIZ aldizkariak 2023ko azaroan sistemaren bertsioa aldatu zuen eta orain domeinu berria dauka. UEUk gune batean bildu ditu bere kabuz edo elkarlanean argitaratzen dituen aldizkari guztiak eta gune horretan egongo da OSAGAIZ aldizkaria ere. Erabiltzaileak ez du pasahitza aldatu beharrik izango, baina konturatuko da nabigazio-modua aldatu egin dela eta aldaketetara ohitu beharko du. Denok espero dugu berrikuntza hauek onuragarriak izatea.

Ale berrian artikulu interesgarriak jaso ditugu. Horietako batek aztertu du ea emakumeen hilekoaren zikloak zer eragin daukan ultradistantziako korrikalarien kirol-errendimenduan. Alde batetik, literatura medikoaren berrikuspen bat egin dute eta, beste alde batetik, “Ehunmilak” lasterketan parte hartu zuten emakumeei bidalitako galdetegi baten erantzunak aztertu dituzte. Orain arte argitaratu denaren arabera, ez dago kalitazteko ebidentzia zientifikorik emakumeen zikloek kirol-errendimenduan eragiten dutela esateko, izatekotan ere eragin hori oso subjektiboa da. Aldiz, galdetegietan jasotako erantzunen arabera, emakumeen erdiek erantzun zuten hilekoarekin daudenean beren errendimendua baxuagoa dela. Egileek uste dute ikerketa gehiago behar direla.

Beste artikulu baten gaia ezohikoa da. Gaixotasun kardiobaskularren hedapena hain zabala izanik, bihotzarentzako zenbait gailuren erabilera zabalduz doa, taupada-markagailuak direla edo bestelakoak direla. Heriotzaren ondoren gorpua erraustu behar den kasuetan, aurretik gailu horiek esplantatu egiten dira eta artikulu honetan aztertu dute ea gailu horiek berrerabiltzeko seguruak diren eta bidezkoa izan ote daitekeen herrialde behartsuetara bidaltzea. Bolivian egindako ikerketa batean ikusi zuten pazienteek aldeko jarrera agertu zutela eta terapia horietan espezialistak ziren medikuek ere alternatiba etiko eta seguru bezala ikusi zutela. Bihotzarentzako gailuak zituzten pazienteak ere prest zeuden beren gailuak dohaintzan emateko eta tanatorioetan prozedura ondo estandarizatuz gero gailu asko berrerabiltzeko moduan hartu daitezke. Egileek diote ikerketa eta protokoloak landu behar direla praktika hau segurua eta eraginkorra izan dadin.

Urdaileko minbiziarekin lotura dauka beste artikulu batek; gradu-amaierako lan batean aztertu dute gastrektomiak zer eragin eduki dezakeen urdaileko minbizi metastasikoen eboluzio klinikoan. Horretarako Gurutzetako Ospitalean hamar urteko epe batean urdaileko minbizi metastasiduna zuten 348 paziente aztertu ziren. Tratamenduaren barnean gastrektomia ere egin zitzaizen pazienteen multzoak biziraupen hobetua agertu zuen 6 hilabetera, urtebetera eta bi urtera, gastrektomiarik gabe tratatu zirenekin konparatuta. Hala ere, egileak dio pazienteen kopuru handiagoak hartuko lituzketen ikerketa prospektiboerrandomizatuak beharko lirakeela gastrektomiaren onura baieztatzeko.

Farmaziako artikulu interesgarri bat ere jaso dugu aldizkariaren ale berrian. Bertan aztertu dute GIBa duten pazienteetan nolako interakzioak sortu daitezkeen farmako antirretobiralen eta pertsona horiek hartzen ari diren beste farmakoen artean eta interakzio horiek eduki dezaketen arriskua. 100 pazienteren datuak aztertu dira eta ikusi da 68 kasutan GIBaren aurkako tratamenduaz aparte batez beste 3,3 farmako gehiago hartzen ari zirela. Farmako horietatik % 24,9k interakzioak eduki ditzakete eta interakzio horiek oso esanguratsuak izan daitezke % 68,4an. Beraz, egileek uste dute farmazialari

batek paziente horien tratamendua balidatzeak interakzio horiek atzemateko balio dezakeela eta tratamenduaren segurtasuna handitu dezakeela.

Sarituak izan diren bi lan ere argitaratu ditugu ale honetan. Lehenik Gipuzkoako Medikuen Elkargoak gradu-amaierako lanak saritzeko antolatutako 2022. urteko Jose Begiristain Doktoarearen saria jaso zuen lana ekarri dugu. Mesoteliomaperitonealmultistikiko onbera diagnostikatu zitzaion kasu bat aurkezten da. Diagnostiko hori ez da batere ohikoa eta lan honetan kasuaren informazioa biltzeaz gain literatura medikoan patologia horren diagnostikoaz eta tratamenduaz gaur arte argitaratu den informazioa jaso dute.

Bigarren lan sarituak osasun-arloko IKERGAZTE 2023 saria jaso zuen. Dementziaren eboluzioan eragin dezaketen faktore batzuetan modu eraginkorrean esku hartu daitekeela frogatu zuen FINGER metodologiak. CITA-Alzheimer eta UPV/EHUko QUALIKER taldeak elkarlanean burututako GOIZ ZAINDU ikerketa pilotuak erakutsi du FINGER metodologia gure inguruan ere aplika daitekeela. Horregatik proposatzen dute eskala handiagoko CITAGO-ON deituriko ikerketa egitea.

Lehenik nazioarteko aldizkari batean argitaratu zuten artikulu baten moldaketa bat ere ekarri dugu aldizkarira. Bertan arterioesklerosiaren garapena nola gertatzen den deskribatzen da, hasi endotelioaren aktibazioarekin, segi ateroma-plakaren eraketarekin eta plakaren apurtzearekin bukatzeko. Berrikuspen-artikuluaren bukaeran egileek gaixotasun horren tratamenduak aipatu dituzte.

Farmazialarien txokoari dagokionez, lehen artikuluan kimioterapiaren ondorioz ager daitezkeen anemiak eta neutropeniak eragindako infekzioak berrikusi dituzte eta nola tratatu behar diren azaldu digute. Beste alde batetik, ohikoa den bezala INFACetik azken hilabeteetan argitaratu dituzten lanen zerrenda bidali digute.

Bukatzeko uda ona izan dezazuela opa dizuet egile, ebaluatzaile eta irakurle guztiei.

Jose Ramon Furundarena Salsamendi.

Hilekoaren zikloaren eragina ultra-distantziako korrikalarietan Emakume korrikalariak hilekoaren eraginari buruz dituzten uste, si- nesmen, aurreiritzi edo pertzepzioen azterketa

The effects of menstrual cycle on ultra-runners

*Analysis of the belief, prejudice or perception of the effects of menstrual cycle in
women*

Naima Albizu Intxauspe, Haritz Esnal Amundarain, Saioa Martinez de Lahidalga Azkue eta
Julen Ucin Gurrutxaga

EHU. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea

naima.albizu@gmail.com

Laburpena

Sarrera. Azken urteotan, gora egin du kirola egiten duten emakumeen kopuruak, baita maila profesionalean ere. Hilekoaren zikloa emakumezkoen erritmo biologiko garrantzitsuenetariko bat da, erritmo zirkadianoarekin batera. Agerian geratu da gizonezkoen eta emakumezkoen arteko desberdintasun anatomiko eta fisiologikoen inguruan dagoen ezjakintasuna. Hori dela eta, hilekoaren zikloak kirol-errendimenduan daukan eragina aztertu nahi izan dugu ultra distantziako korrikalarietan.

Helburuak. Helburu nagusia hilekoaren zikloaren eragin subjektiboa aztertzea da, kirol-errendimenduari dagokionez, ultra distantziako korrikalarietan.

Material eta metodoak. Behaketazko ikerketa deskriptibo bat burutu dugu. Lehen zatian bibliografia-azterketa bat egin da. Jarraian, galdetegi-inkesta bat sortu da. Galdetegi hori "Ehunmilak" lasterketa multzoaren 2022ko edizioan parte hartu duten emakume korrikalariak helarazi zaie haien erantzunak jasotzeko.

Emaitzak. Eskuragarri dagoen bibliografiaren arabera, hilekoaren zikloaren fase desberdinetan errendimenduan gerta daitezkeen aldaketak subjektiboak dira, eta aldakortasun indibidual handia dago. Orokorrean, ez dago kalitatezko ebidentzia zientifikorik hilekoaren zikloak kirolarien errendimenduan eragina duela esaten duenik. Galdetegia 46 emakumek bete zuten, eta hilekoaren zikloak beren kirol-errendimenduan eragina duen galdetean, 35 emakumezko (% 76,1) baiezkoa erantzun zuten. Eragin hori objektiboki, entrenamendu eta lasterketetako emaitzetan oinarrituta, nolakoa zen galdetean, 23 emakumek erantzun zuten (% 50) hilekoarekin daudenean beren errendimendua baxuagoa dela. Anti-sorgailu hormonalen erabiltzaileen eta ez-erabiltzaileen artean ez da desberdintasun nabarmenik aurkitu errendimendu subjektiboari eta objektiboari dagokienez.

Ondorioak. Ultra distantziako korrikalarien proportzio handi batek esaten du haien errendimenduari hilekoaren zikloaren zenbait fasek erasaten diotela. Hala ere, gaur egun arte dagoen bibliografiak ez du hipotesi hau babesten. Beharrezkoa da ildo honetatik ikertzen jarraitzea.

Naima Albizu, Haritz Esnal, Saioa Martinez de Lahidalga, Julen Ucin

Gako-hitzak: emakumeak, hilekoaren zikloa, errendimendua, kirol-medikuntza, ultra distantzia.

Abstract

Introduction. Over the last years, there has been a rise in the number of women practicing physical exercise, even at the professional level. The menstrual cycle is one of the most important biological rhythms in women, along with the circadian rhythm. It is evident that there is a gap of knowledge on the anatomical and physiological differences between men and women. That is why we wanted to study the effects of menstrual cycle on exercise performance in ultra-marathon runners.

Objectives. The aim of this study is to examine the subjective impact of the menstrual cycle on sports performance on ultra-distance runners.

Methods. We have performed an observational-descriptive study. First, we performed a bibliographic review. Then, we created a survey. This survey was sent to the women who had participated in the 2022 edition of the three modalities of "Ehunmilak" race.

Results. According to available bibliography, changes in performance at different stages of the menstrual cycle are subjective, and there is a considerable individual variability. In general, there is no scientific evidence of quality indicating that the menstrual cycle affects the performance of athletes. The survey was completed by 46 women, and when asked whether the menstrual cycle has a subjective impact on their sports performance, 35 women (76.1%) responded positively. When asked what this influence was like objectively, based on training and race results, 23 women (50%) replied that their performance was lower when they were on menstruation phase. No differences have been found between hormonal contraceptive users and non-users in subjective and objective performance.

Conclusion. A large proportion of ultra-distance runners declare that their performance is affected by different phases of the menstrual cycle. However, the existing bibliography does not support this hypothesis. We must continue to investigate along these lines.

Keywords: Female, menstrual cycle, performance, sports medicine, ultra-running.

Bidalia: 23/03/11

Onartua: 23/12/20

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.511>

1. Sarrera

Azken hiru hamarkadetan, asko aldatu da emakumezkoen kirol-mundua, bai profesionalen mailan, baita parte-hartzaileen kopuruan ere. Orain arte, gizonezkoetan egindako ikerketa guztien emaitzak emakumezkoen populaziora estrapolatu dira, eta hori ez da egokia. Izan ere,

ezin daiteke onartu gizonezkoetan egindako ikerketen ondorioak emakumezkoetan aplikatzea, emakumezkoen eta gizonezkoen arteko desberdintasun anatomiko, fisiologiko eta endokrinologikoak kontuan hartu gabe (1,2). Kirol-medikuntzako artikuluen % 4-13an soilik hartu dituzte emakumezkoak parte-hartzaile moduan(2). Emakumezkoetan soilik aurkitzen diren elementu fisiologikoak, hala nola hilekoaren zikloaren fase desberdinetan gertatzen diren emakumezkoen sexu-hormonen gorabeherak, garrantzi handikoak izan daitezke etorkizuneko ikerketetan, emakume kirolari eta atleten emaitzak optimizatzen eta osasuna mantentzeko garaian (3).

Guk dakigula, ultra distantziako korrikalarietan ez da kirol-errendimenduaren eta hilekoaren zikloaren arteko elkarrekintza aztertzen ikerketarik burutu, eta emakumeen parte-hartzea esponentzialki hazten ari den garai honetan, interesgarria iruditu zaigu gai honen inguruan ikertzea eta emakumezko kirolariei baliabideak ematea beren errendimendua hobetzeko, gizonezkoekin egiten den moduan.

1.1. Kirolean garrantzia duten emakumeen eta gizonezkoen arteko desberdintasun fisiologikoak

Emakumezkoak batez beste gizonezkoak baino 13 cm laburragoak eta 14-18 kg arinagoak dira, 3-6 kg gantz gehiago eta % 6-10 gorputz-gantz erlatibo ('relative body fat') gehiago daukate ⁽⁴⁾.

Indarrari dagokionez, indarra masa muskularrekiko doituz gero, ikusi da ez dagoela desberdintasunik emakumezkoen eta gizonezkoen artean, nahiz eta emakumezkoek masa muskular gutxiago eta muskulu-zuntzen zeharkako atal txikiagoak izan ^(1,5).

Aparatu kardiobaskularri dagokionez, emakumezkoek ariketa fisikoaren intentsitate submaximoan bihotz-maiztasun altuagoa dute, eta bihotz-gastu maximoa, aldiz, berdina da. Horrez gain, emakumezkoek hemoglobina-kontzentrazio baxuagoa dutenez, odol-unitate bakoitzeko O₂ gutxiago barreiatzen da haien muskulu aktiboetara ⁽⁵⁾, eta horrek erresistentziarekiko eragin zuzena du.

Esfortzu-maila berdina egitean, emakumezkoen arnas maiztasuna handiagoa da, beren VO₂ maximo altuagoan ari direlako lanean. Esfortzu submaximo berdinean, emakumezkoak beren VO₂ maximoaren portzentaje handiagoan ari dira lanean ^(5,6).

Laktatoari dagokionez, ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitu laktatoaren atalasean emakumezkoen eta gizonezkoen artean, baina laktato-kontzentrazioaren pikoak orokorrean altuagoak dira gizonezkoetan ⁽⁶⁾. Horrela, gizonezkoek gaitasun handiagoa dute energia metabolismo anaerobikoari esker lortzeko, eta horrek kirolerako erresistentzia handiagoa izatea azaltzen du ⁽⁵⁾.

1.2. Hilekoaren zikloa eta kirola

Hilekoaren zikloa eta kirola lotzen dituzten ikerketen berrikuspen sistematiko bat egin zen 2018an ⁽⁷⁾, pazienteen kopuru totala 455 izanik. Berrikuspen horren gomendioa da ikerketetan parte-hartzaileen baztertze-irizpidea izatea ziklo anobulatoriorik eta fase luteorik eza, eta kontuan hartzea fase folikular berantiarreko estrogenoaren pikoak. Odol-galtze erregularrak izateak ez du konfirmatzen hilekoaren ziklo normala duenik, eta, beraz, gomendagarriena da odolean estrogeno- eta progesterona-mailak neurtzea ⁽⁷⁾.

Eskuragarri dagoen literaturaren arabera, hilekoaren zikloaren fase desberdinetan errendimenduan gerta daitezkeen aldaketak subjektiboak dira, eta aldakortasun indibidual handia dago. Orokorrean, ez dago kalitatezko ebidentzia zientifikorik hilekoaren zikloak kirolarien errendimenduan eragina duela esaten duenik. Bilaketa bibliografiko sakona egin arren, ez dugu aurkitu hilekoaren zikloa ultra distantziako korrikalarietan aztertu duen lanik edo aipamenik.

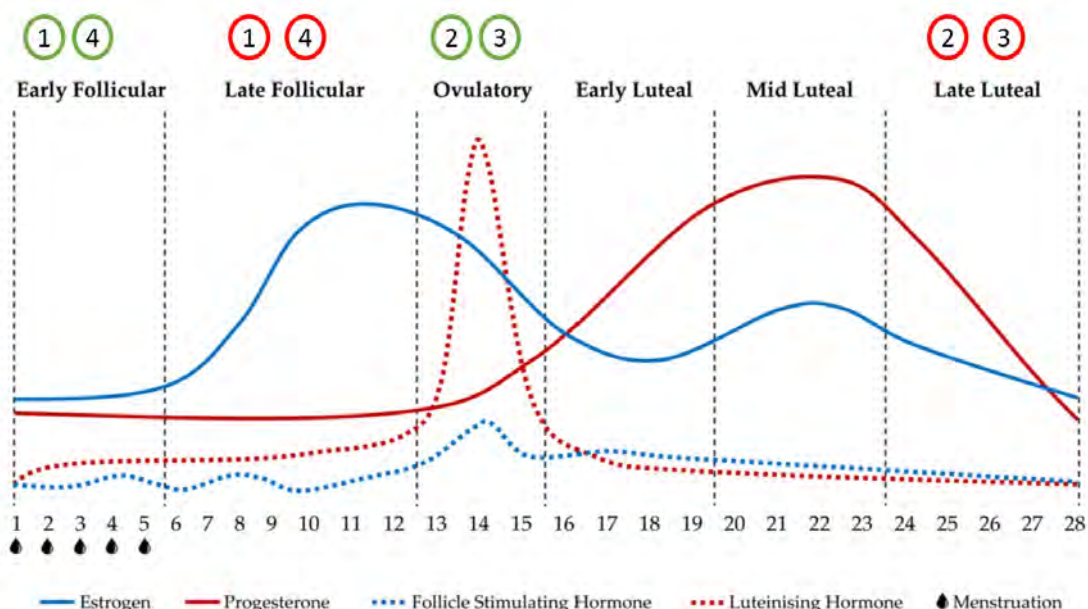
2020an argitaratutako berrikuspen sistematiko batean ⁽²⁾ diote atleten proportzio handi batek pentsatzen duela haien errendimendua aldatuta dagoela hilekoaren zikloaren fasearen arabera, baina emakumezko eumenorreikoetan egin diren ikerketa objektiboek ez dutela erakutsi hilekoaren zikloaren faseek errendimenduan eragin argirik dutenik. 35 ikerketatik 20k ondorioztatu dute errendimendua ez dela aldatzen hilekoaren zikloaren fasearen arabera ⁽²⁾. Aldaketak ikusi dituzten 15 ikerketetan, berriz, fase luteo berantiarrean narriadura handiena jaso dutenak indarra eta errendimendu aerobikoa dira; fase folikular berantiarrean, berriz, errendimendu anaerobikoa da erasan handiena jasan duena ⁽²⁾. Badirudi erresistentziako ariketa fisikoaren (>2 ordu) errendimendua hobea dela hilekoaren zikloaren hasieran, eta errendimendu aerobikoa eta indarra, berriz, hobek direla obulazio-garaian ⁽²⁾. Emaidak **1. taulan** eta **1. irudian** adierazita daude. Entrenamenduak hilekoaren zikloaren faseen arabera aldatu behar izanez gero, kontuan izan behar da zer aldagai (indarra, errendimendu aerobikoa edo errendimendu anaerobikoa) hobetu nahi den, eta entrenamendu-saioen helburua zein den.

Naima Albizu, Haritz Esnal, Saioa Martinez de Lahidalga, Julen Ucin

1. taula. Hilekoaren zikloak errendimenduan eragina duela ondorioztatu duten ikerketen laburpena.

	Aldagaia	Abantaila	Desabantaila
1-	Erresistentzia	Fase folikular goiztiarra	Fase folikular berantiarra
2-	Indarra	Obulazioa	Fase luteo berantiarra
3-	Errendimendu aerobikoa	Obulazioa	Fase luteo berantiarra
4-	Errendimendu anaerobikoa	Fase folikular goiztiarra	Fase folikular berantiarra

1. irudia. 28 eguneko hilekoaren ziklo eumenorreiko baten aldaketa hormonalak eta faseak (2) moldatuta. Grafikoaren goialdean berdez adierazita daude fase horretan abantaila erakusten duten aldagaiak, eta gorritz desabantaila erakusten duten aldagaiak.



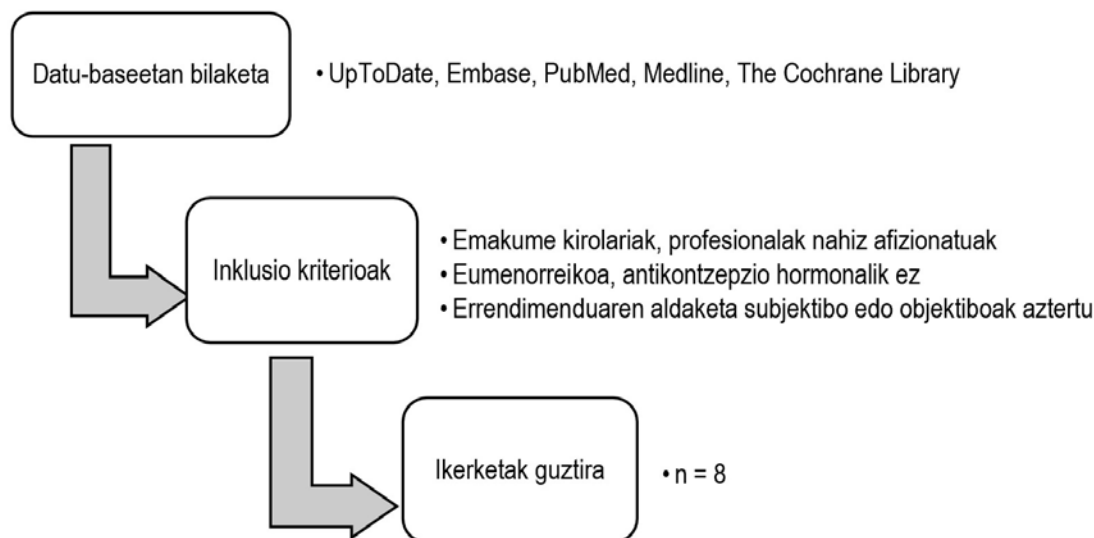
2. Helburuak

Ikerketa honen helburu nagusia da hilekoaren zikloaren eragin subjektiboa aztertzea, kirol-errendimenduari dagokionez, ultra distantziako korrikalarietan. Hilekoaren zikloak kirolarien errendimenduan duen eragina ikertzearen garrantzia argitara eraman nahi izan dugu.

3. Material eta metodoak

Behaketazko ikerketa deskriptibo bat egin dugu. Ikerketa hau burutzeko, zeina M10/2022/345 kodearekin erregistratuta dagoen, Gizakiekin eta hauen lagin eta datuekin egindako Ikerketei buruzko Etika Batzordearen GIEB-UPV/EHU (2014/2/17ko 32. EHAA) oniritzia jaso zen 2022ko azaroaren 28an. Jarraian, egindako bilaketa bibliografikoari buruzko xehetasunak 2. irudian zehaztu dira.

2. irudia. Bilaketa bibliografikoaren prozedura modu eskematikoan.



Ikerketaren bigarren fasean, galdetegi-inkesta bat sortu genuen “Microsoft Forms” plataforman. Galdetegia bi zatitan banatu genuen: hasteko, hilekoaren zikloari buruzko zortzi galdera orokor; eta jarraian, hilekoaren zikloak ultra distantziako korrikalarien errendimenduan daukan eraginari buruzko hamabi galdera.

2022ko uztailearen 8, 9 eta 10ean jokaturako "Ehunmilak" ultra-lasterketaren modalitate desberdinetan parte hartu zuten emakume korrikalariak izan dira gure lagina. Guztira, 87 dira aipaturako edizioan parte hartu duten emakumezkoak: 24 “ehunmilak” modalitatean (168 km), 29 “G2haundiak” modalitatean (88 km) eta 34 “marimurumendi” modalitatean (42,195 km). Inklusio-irizpideak “Ehunmilak” ultra-lasterketan parte hartzea, emakumea izatea eta hilekoa izatea izan dira. Baztertzeko-irizpidea hilekoa ez izatea izan da. Lasterketako zuzendaritzaren bidez, parte-hartzaileen zeharkako erreklutamentua egin zen, posta elektronikoaren bidez ikerketaren inguruko informazioa helarazi, prozedura azaldu eta galdetegira sartzeko esteka bidaliz. Galdetegia 2022ko abenduaren 1etik 31ra izan zuten eskuragarri. 87 partaideetatik 46k erantzun zuten galdetegia, eta batez beste bost minutu behar izan zituzten.

Emaitzen analisia Microsoft Excel programaren bidez burutu genuen, estatistika deskriptiboa erabiliz; batezbestekoa, desbiderapen estandarra eta ehunekoak.

4. Emaitzak

Galdera gehienak aukera anitzekoak baina erantzun bakarrekoak ziren, bi izan ezik, non erantzun bat baino gehiago marka zitezkeen. Guztira 46 emakumek bete zuten galdetegia. 2. taulan bildu ditugu galdetegiaren bidez jasotako erantzunak.

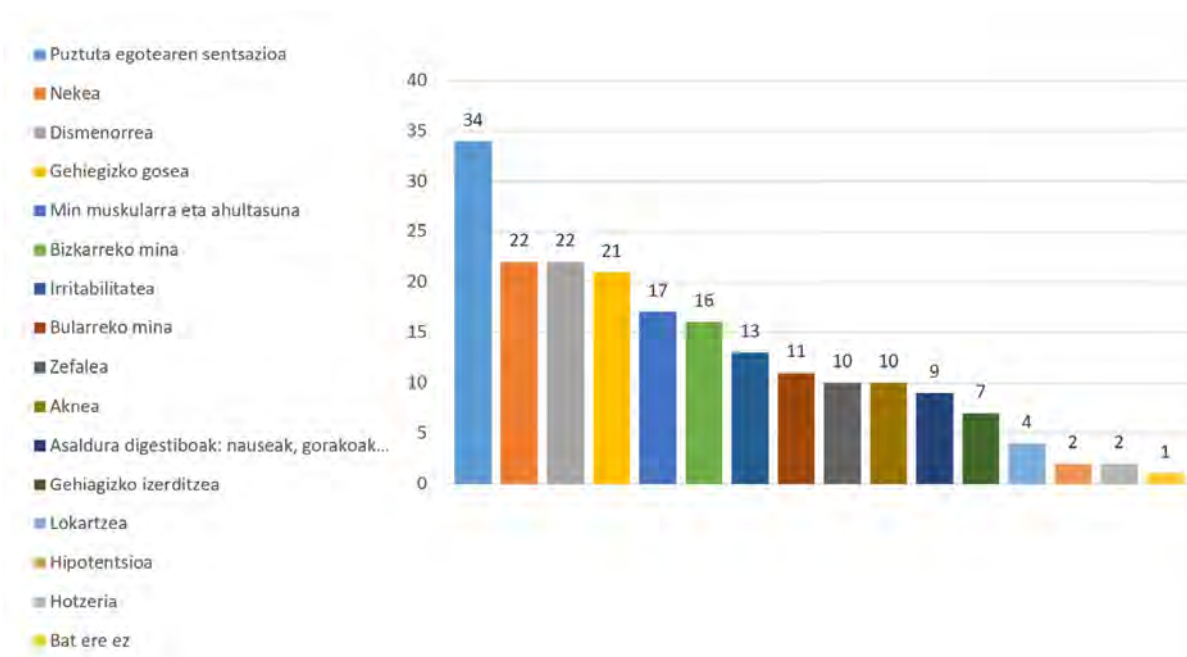
2. taula. Galdetegian jasotako erantzunak.

Galdera	Erantzuna	n=46	%
1- Hileko erregularrak	Bai	31	67,4
	Ez	15	32,6
2- Menarkia-adina	<8	0	0
	8-10	1	2,1
	10-12	13	28,3
	12-14	23	50,0
	>14	9	19,6
3- Haurrak	Bai	28	60,8
	Ez	18	39,1
4- Antisorgailu hormonalak	Bai	14	30,4
	Ez	32	69,6
5- Asko edo denbora luzez odoldu	Bai	14	30,4
	Ez	29	63,0
	Zalantza	3	6,5
6- Burdina hilekoarekin	Bai	12	26,1
	Ez	34	73,9
7- Hilekoaren sintomak	Nekea	22	47,8
	Dismenorrea	22	47,8
	Min muskularra eta ahultasuna	17	36,9
	Bizkarreko mina	16	34,8
	Bularreko mina	11	23,9
	Buruko mina	10	21,7
	Puztuta egotearen sentazioa	34	73,9
	Hotzeria	2	4,3
	Gehiegizko izerditzea	7	15,2
	Suminkortasuna	13	28,3
	Asaldu digestiboak	9	19,6
	Gehiegizko gosea	21	45,6
	Aknea	10	21,7
	Lokartzea	4	8,7
Hipotentsioa	2	4,3	
8- Hileko aurreko sindromea	Bat ere ez	1	2,1
	Buruko mina	9	19,6
	Bularreko mina	20	43,5
	Umore-aldaketak	24	52,2
	Pisua irabaztea	20	43,5
9- Irakurri/entzun gai honi buruz	Bat ere ez	6	13,0
	Bai	31	67,4
10- Modalitatea	Ez	14	30,4
	Ehunmilak	14	30,4
	G2haundiak	20	43,5
11- Zenbat kirol-ordu/aste	Mmm	12	26,1
	<5	1	2,1
	5-10	19	41,3
	10-15	16	34,8
12- Elikadura aldatu hilekoarekin	>15	10	21,7
	Bai	5	10,9
	Ez	39	84,8
13- Entrenamenduak aldatu hilekoarekin	Zalantza	2	4,3
	Bai	10	21,7
	Ez	29	63,0
14- Errendimendua aldatu subjektiboki	Zalantza	7	15,2
	Bai	35	76,1
	Ez	5	10,9
	Zalantza	6	13,0

15- Errendimendua aldatu odol-galtze fasean: objektiboki	Altuagoa	1	2,1
	Berdina	8	17,4
	Baxuagoa	23	50,0
	Zalantza	14	30,4
16- Dismenorrearen tratamendua	Bai	16	34,8
	Ez	30	65,2
17- Baietz bada, zein?	Nolotil /Paracetamol	3	6,5
	Ibuprofeno / Naproxeno	12	26,1
	Besteak	2	4,3
18- Dismenorrea lasterketan	Lasterketa utzi	3	6,5
	Nolotil/Paracetamol hartu	3	6,5
	Ibuprofeno/Naproxeno hartu	17	36,9
	Ez	23	50,0
19- Kontzentrazioa aldatu	Bai	15	32,6
	Ez	16	34,8
	Zalantza	15	32,6
20- Motibazioa aldatu	Bai	29	63,0
	Ez	10	21,7
	Zalantza	7	15,2

Hilekoak eragindako sintomen inguruko erantzun anitzeko galderan jasotako emaitzekin **3. irudian** azaltzen den grafikoa osatu da. Sintoma nagusien artean, puztuta egotearen sentsazioa (% 73,9), nekea (% 47,8), dismenorrea (% 47,8) eta gehiegizko gosea (% 45,6) nabarmendu ziren. Aipagarriak dira, halaber, min muskularra eta ahultasuna (% 36,9), suminkortasuna (% 28,3), aknea (% 21,7), bizkarreko mina (% 34,8) eta asaldura digestiboak (% 19,6). Hotzeria, lokartzea eta hipotentsioa proportzio askoz baxuagoan agertu ziren. Minaren tratamendu farmakologikoari dagokionez, 16 emakumek (% 34,7) dismenorrearen kontrolerako farmakoak erabiltzen zituztela erantzun zuten.

3. irudia. Erantzun anitzeko galdera. Hilekoaren sintomak: nekea, dismenorrea, min muskularra eta ahultasuna izterretan, bizkarreko mina, bularreko mina, puztuta egotearen sentsazioa, hotzeria, gehiegizko izerditzea, suminkortasuna, asaldura digestiboak, gehiegizko gosea, aknea, lokartzea, hipotentsioa.



Hilekoaren zikloak beren kirol-errendimenduan eragin subjektiborik duen galdetzean, 35 emakumez-

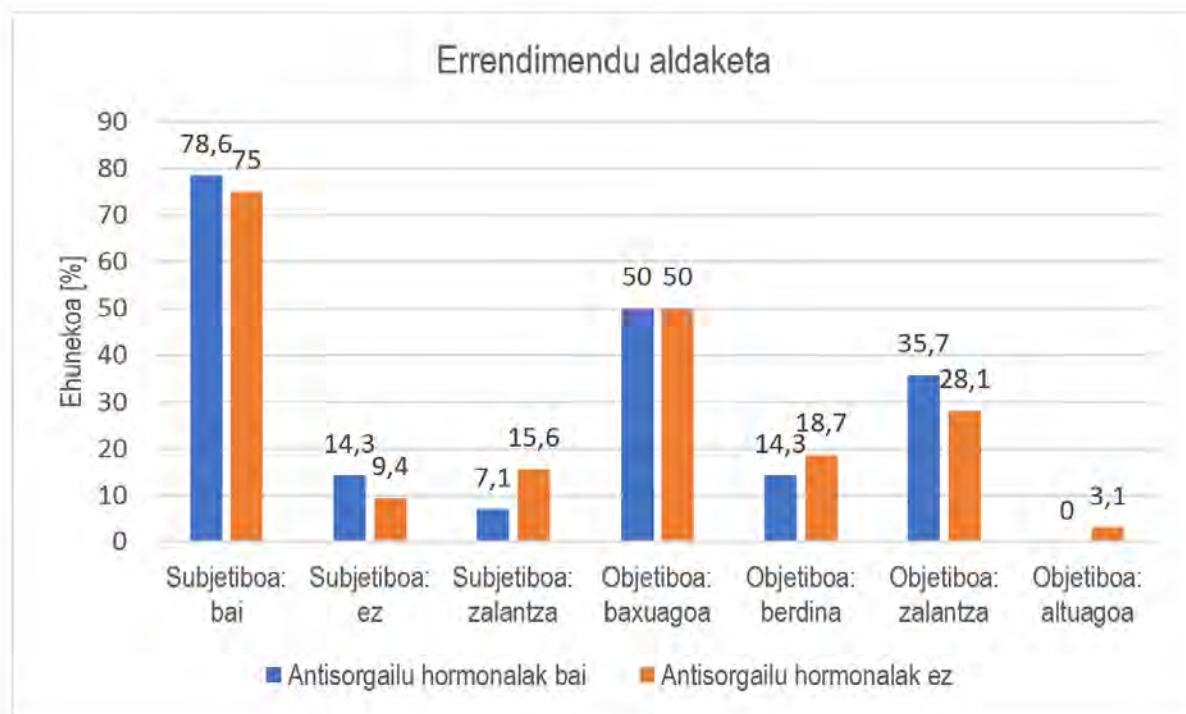
Naima Albizu, Haritz Esnal, Saioa Martinez de Lahidalga, Julen Ucin

kok (% 76,1) baiezkoa erantzun zuten. Eragin hori objektiboki, entrenamendu eta lasterketetako emaitzetan oinarrituta, nolakoa zen galdetzean, 23 emakumek (% 50) hilekoarekin daudenean beren errendimendua baxuagoa zela erantzun zuten. Zehazki lasterketetako errendimenduan fokua jartzean, 20 emakumek (% 43,4) dismenorrea aritzeko tratamendu farmakologikoa hartu zuten noizbait, eta 3 emakumek (% 6,5) lasterketa amaitu gabe utzi behar izan zuten noizbait dismenorrea dela eta. Eragin subjektiboekin jarraituz, 15 emakumek (% 32,6) lasterketan kontzentratzeko arazoak izaten dituzte hilekoarekin daudenean, eta 29 emakumek (% 63,0) motibazio-arazoa aipatzen dute.

Hilekoaren zikloak ultra distantziako korrikalarien errendimendua aztertzeko garaian, parte-hartzaileak bi taldetan banatu genituen: antisorgailu hormonalak hartzen zituztenak eta antisorgailu hormonalik hartzen ez zutenak. Bi talde horiek sortzearen helburua hilekoaren zikloan antisorgailu hormonalen eragina aztertzea izan zen. Análisi horren emaitzak 4. irudian bildu ditugu. Errendimendu subjektiboari dagokionez, antisorgailu hormonalen erabiltzaileen taldean % 78,6k aldaketak nabaritzen dituela dio, eta ez-erabiltzaileen taldean, berriz, %75ek. Beraz, ez dago desberdintasun nabarmenik errendimendu subjektiboari dagokionez. Errendimendu objektiboari dagokionez, hau da, lasterketen emaitzetan izandako eraginei dagokienez, antisorgailu hormonalen erabiltzaileen taldean % 50ek baxuagoa dela dio, eta ez-erabiltzaileen taldean ere % 50ek adierazten du errendimendu baxuagoa. Beraz, ez dago desberdintasun nabarmenik errendimendu objektiboari dagokionez.

4. irudia. Errendimendu-aldaketa antisorgailu hormonalen erabiltzaileetan eta ez-erabiltzaileetan.

Urdinez, antisorgailu hormonalak hartzen dituzten korrikalarien ikuspegia errendimendu subjektiboari eta objektiboari dagokienez. Laranja, antisorgailu hormonalik hartzen ez duten korrikalarien ikuspegia errendimendu subjektiboari eta objektiboari dagokienez.



5. Eztabaida

Hilekoaren zikloa emakumezkoen erritmo biologiko garrantzitsuenetariko bat da, erritmo zirkadiano-arekin batera, non sexu-hormona endogenoen fluktuazio ziklikoak gertatzen diren, hala nola progesterona eta estrogenoenak (2).

Hainbat ekintza-mekanismo iradoki dituzte estrogenoen eta progesteronaren gorabeherak errendimenduan duten eragina arrazoitzeko. Zehazki, estrogenoak muskulu eskeletikoan efektu anaboliko bat izan dezakeela pentsatzen da, eta horrek substratuen metabolismoan aldaketak eragin ditzake, muskuluetako glukogeno-erreserbak eta gantzaren erabilera handituz (8). Gainera, progesteronak estrogeno-aurkako efektua daukala uste da. Egun, eztabaidagarria da estrogenoak eta progesteronak kirol-errendimenduan izan dezaketen eragina; izan ere, azterlan batzuek aipatzen dute fase folikular goiztiar, obulazio eta fase luteoaren erdialdean errendimendua hobea dela, eta beste ikerketa batzuek, berriz, ondorioztatzen dute ez dela fase desberdinen artean errendimenduan aldaketarik antzematen.

Kirolaren eta hilekoaren zikloaren arteko elkarrekintza jorratzen duten artikulua bilatzeko egindako bilaketa bibliografikoaren arabera, hilekoaren zikloaren fase desberdinetan errendimenduan gerta daitezkeen aldaketak subjektiboak dira, eta aldakortasun indibidual handia dago. Orokorrean, ez dago kalitatezko ebidentzia zientifikorik hilekoaren zikloak kirolarien errendimenduan eragina duela esaten duenik.

Ikerketek iradokitzen dute emakumezko eumenorrekoen errendimendua ez dela aldatzen hilekoaren zikloaren fase desberdinetan, indar maximoa edo ariketa esplosiboa eskatzen duten kirolean (2). Fase luteo berantiarrean narriadura handiena jaso dutenak indarra eta errendimendu aerobikoa dira; fase folikular berantiarrean, berriz, errendimendu anaerobikoa da erasan handiena jasan duena. Beste hainbat ikerketak iradokitzen dute erresistentziako ariketa fisikoaren (>2 ordu) errendimendua hobea dela hilekoaren zikloaren hasieran, eta errendimendu aerobikoa eta indarra, berriz, hobek direla obulazio-garaian (1).

Beraz, agerikoa da ez dagoela hilekoaren zikloak kirol-errendimenduan izan dezakeen eraginaren inguruko adostasunik. Ondorioz, ez dago protokolo estandarizaturik edo gidalibururik emakume kirolarien entrenamendua eta elikadura hilekoaren zikloaren fasearen arabera antolatzen laguntzeko. Indarrezko ondorioak ateratzeko beharrezkoa da parte-hartzaileen kopuru handiagoa lortzea; izan ere, gaur egun arte dagoen bibliografia berrikustean ikusi dugu “n” oso baxua dagoela (bibliografia guztia batuta n=1.193) emaitzak emakume kirolari guztietara estrapolatu ahal izateko. Gutxi dira hilekoaren zikloaren eraginak kirol zehatzetan aztertzeko egindako ikerketak, eta ultra distantziako korrikalarietan, guk egin dugun bilaketa bibliografikoan behintzat, ez zen egin horrelako ikerketarik.

Hilekoaren zikloa identifikatzeko metodoari dagokionez, ikerketa gehienetan egutegian oinarritutako metodoa (metodo ez-zuzena) erabili da, non odol-galtze fasearen 1. eguna kontuan hartuta, hilekoaren zikloaren iraupena eta fase guztiak kalkulatu diren. Gure galdetegia adibidetzat hartuta, emakumezkoen % 67,4k hileko erregularrak dituen arren, gainerako % 32,6ak hileko irregularrak ditu; beraz, kasu horietan egutegian oinarritutako metodoa ez da erabilgarria hilekoaren zikloaren faseak identifikatzeko. Gaur egun gomendatzen den metodoa odolean estrogeno- eta progesterona-mailak neurtea da (3).

Ultra distantziako emakume korrikalarietan hilekoaren zikloaren eragina aztertzeko galdetegia erabili dugu. Parte-hartzaileen % 97,9k hilekoaren sintomaren bat edo beste jasaten du hilabetero, soilik % 2,1 dira aldaketarik igartzen ez dutenak, eta, beraz, aipatutako ehuneko handi horrek beren egunerokotasunean sintomak izaten ditu fase folikular goiztiarrean. Zehazki dismenorreari buruz galdetzean, % 34,8k tratamendu analgesikoa hartu behar izaten du dismenorreari aurre egiteko, eta, beraz, pentsa dezakegu populazio-talde horren entrenamenduak dismenorreak baldintzatuta egongo direla.

Errendimenduari dagokionez, galdetegiaren bidez jakin dugu ultra distantziako korrikalarien % 76,1ek

Naima Albizu, Haritz Esnal, Saioa Martinez de Lahidalga, Julen Ucin

errendimendu-aldaketa subjektiboa nabaritzen duela hilekoarekin, benetan kontuan hartzeko datua. Errendimendu objektiboari dagokionez, lasterketen emaitzetan oinarrituta, % 50ek adierazi du errendimendua baxuagoa dela hilekoaren zikloaren odol-galtze fasean.

Gure hipotesia zen antisorgailu hormonalen erabiltzaileen artean, ziklo anobulatorioak izanik, hilekoaren sintoma gutxiago jasango zituztela eta, ondorioz, errendimendu subjektiboan nahiz objektiboan aldaketa txikiagoa nabarituko zutela. Antisorgailu hormonalen erabiltzaileak eta ez-erabiltzaileak alderatzean, ez dugu desberdintasunik aurkitu, ez errendimendu subjektiboari dagokionez ezta errendimendu objektiboari dagokionez ere. Horrek pentsarazten digu obulazioak berak ez daukala eraginik errendimenduan, hormonon gorabeherekin eta horiek sortzen dituzten sintomekin lotuta egon daitekeela kirol-errendimenduaren aldaketa.

Lanaren mugei dagokienez, alde batetik, hilekoaren zikloaren fase desberdinak zehazteko ez zen gold standard metodoa erabili (odolean estrogeno- eta progesterona-mailak neurtzea), ez genuelako korrikalariekin elkartu eta odol-analisirik egiteko aukerarik izan. Bestalde, finantzaketarik eza eta baliabide falta direla eta, ezin izan dugu galdetegiaz gain beste probarik egin, hala nola esfortzu-proben bidez harreman objektiboa neurtzea. Etorkizuneko ikerketa-lerro berrien harira, interesgarria izango litzateke lasterketa desberdinetan hilekoaren fasea eta emaitza (helmugan lortutako postua) konparatzea, baina lagin handiagoa eta ikerketako denbora-tarte handiagoa beharko litzateke "n" adierazgarria lortzeko. Interesgarria izango litzateke berrikuspen sistematiko bat gauzatzeko PRISMA metodoa erabiltzea.

6. Ondorioak

Ultra distantziako korrikalarien proportzio handi batek esaten du haien errendimenduari hilekoaren zikloaren faseek erasan diotela. Hala ere, gaur egun arte dagoen bibliografiak ez du hipotesi hori babesten, desadostasun handiak baitaude ikerketen artean eta ezin baita ondorio argirik atera.

Entrenamendua hilekoaren fase desberdinetara egokitu nahi bada, zehaztu egin behar da zer errendimendu hobetu nahi den eta zein den entrenamenduen helburua.

Agerian geratu da sendotasunik gabeko ikerketa asko daudela, "n" txikidunak, emakume kirolariak eta sedentarioak nahasten dituztenak, eta metodologia desegokia erabiltzen dutenak. Emakume kirolariaren proportzioak gora egin duen bezala, garrantzitsua da ildo honetatik ikertzen jarraitzea, aipatu ditugun gomendioei jarraituz, ikerketen kalitate akademikoa hobetzeko. Interesgarria izango litzateke ikerketa-proiektu honetatik ateratako informazioa emakume kirolariei helaraztea, entrenamenduak hilekoaren zikloaren arabera moldatzeko, kontuan hartuz aldagai bakoitza (indarra, erresistentzia aerobikoa edo erresistentzia anaerobikoa) modu desberdinean aldatzen dela, eta ikertzea ea desberdintasunik dagoen entrenamenduak egokitu dituztenen taldearen eta egokitu ez dituztenen taldearen artean. Modu horretan, hilekoaren zikloak kirol-errendimenduan duen eragina indartzea lortuko balitz, ikerketetan emaitza esanguratsuak lortzeko aukera handiagoa litzateke.

7. Erreferentziak

1. Carmichael MA, Thomson RL, Moran LJ, Wycherley TP. The Impact of Menstrual Cycle Phase on Athletes' Performance: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1667. doi: 10.3390/ijerph18041667.
2. McNulty KL, Elliott-Sale KJ, Dolan E, Swinton PA, Ansdell P, Goodall S, Thomas K, Hicks KM. The Effects of Menstrual Cycle Phase on Exercise Performance in Eumenorrheic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2020;50(10):1813-1827. doi: 10.1007/s40279-020-01319-3.
3. Janse DE Jonge X, Thompson B, Han A. Methodological Recommendations for Menstrual Cycle Research in Sports and Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(12):2610-2617. doi: 10.1249/MSS.0000000000002073.
4. Devries MC. Sex-based differences in endurance exercise muscle metabolism: impact on exercise and nutritional strategies to optimize health and performance in women. *Exp Physiol*. 2016;101(2):243-9. doi: 10.1113/EP085369.
5. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of Sport and Exercise*. Champaign, Illinois: Human Kinetics; 2015. 627 or.
6. Farreras Valenti P, Domarus A, Rozman C, Cardellach F. *Medicina Interna Volumen II*. Barcelona: Elsevier; 2016. 1378 or.
7. Janse de Jonge XA. Effects of the menstrual cycle on exercise performance. *Sports Med*. 2003;33(11):833-51. doi: 10.2165/00007256-200333110-00004.
8. Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM. Mechanisms behind estrogens' beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev*. 2010;38(2):61-7. doi: 10.1097/JES.0b013 e3181 d496bc.
9. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol*. 2018;9:634. doi: 10.3389/fphys.2018.00634.
10. Welt CK. Normal menstrual cycle. 2023 [Eguneratuta: 2023-01-09; Kontsulta: 2023-04-14]. Hemen: Uptodate [Internet]. Waltham (MA): Uptodate. c2018-. [17 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
11. Blagrove RC, Bruinvels G, Pedlar CR. Variations in strength-related measures during the menstrual cycle in eumenorrheic women: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport*. 2020;23(12):1220-1227. doi: 10.1016/j.jsams.2020.04.022.
12. Ehunmilak UltraTrail - G2H – MMM [Internet]. Beasain: Beasaingo Arrastaka Mendi Kirol Taldea; c2022 [Kontsulta 2022-11-16]. Eskuragarri: <https://www.ehunmilak.com/eu/>
13. Lendinez A. Ehun milia, bidaia bat. Berria [Internet]. 2014 [Kontsulta: 2022-12-06]. Eskuragarri: https://www.berria.eus/paperekoa/1882/020/001/2014-07-11/ehun_milia_bidaia_bat.htm
14. Esnal H. Esfortzu proba laktato mailen neurketarekin. Erronka kirol medikuntza, datu pribatuak. [Kontsulta 2023-01-31].



Naima Albizu, Haritz Esnal, Saioa Martinez de Lahidalga, Julen Ucin

15. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol.* 2018;9:634. doi: 10.3389/fphys.2018.00634.
16. RunRepeat [Internet]. Frederiksberg, Denmark; RunRepeat; c2023. Andersen JJ. Research: Women are better runners than men; 2021-09-21 [Kontsulta 2021-09-21]. Eskuragarri: <https://runrepeat.com/research-women-are-better-runners-than-men>.

Ospitaleko farmazialariaren eta medikuaren arteko elkarlana GIBa duten pazienteen tratamenduen eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzeko

Collaboration between pharmacist and doctor to ensure the efficacy and safety of treatments in patients with HIV

Idoia Beristain Aramendi¹, Miren Ercilla Liceaga², Leire Ulacia Epelde¹, Mikel Urretavizcaya Anton³, Aitziber Lizardi Mutuberría⁴, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran¹, Maitane Umerez Igartua², June Landa Alberdi¹ eta Larraitz Leunda Eizmendi¹

¹Donostia Unibertsitate Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

²Mendaro Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

³Onkologikoa Fundazioko Farmazia Zerbitzua

⁴Elizondoko Lanbide Eskola

idoiaberistain7@gmail.com

Laburpena

Ikerketa honen helburua da farmako antirretobiralen eta pazienteak preskribatuta dituen gainerako medikamentuen arteko interakzioak aztertzea eta arrisku-farmakoak identifikatzea, interakzio horiek karga biralarekiko eta bestelako tratamenduekiko duten eragina aztertuz eta, horrela, eraginkortasuna eta segurtasuna bermatuz, betiere medikuarekin elkarlanean.

Material eta metodoak: 2021eko apirilean eta maiatzean gaixotasun infekziosoen kanpo-konsultan mediku batek eta farmazialari batek artatutako paziente guztiak barne hartuta burututako atzera begirako ikerketa da. Jasotako datuak historia kliniko elektronikoaz baliatuta: adina, sexua, karga birala, tratamendu antirretobirala eta gainerako tratamenduak. Pazienteak talde ezberdinetan banatu dira tratamendu antirretobiralaren hirugarren farmakoaren arabera. Interakzioak (Lexicomp®, Liverpool eta Micromedex erabiliz), interakzioen larritasuna eta antirretobiralek odol kontzentrazioan duten eragina ere jaso dira.

Emaitzak: 100 pazienteren tratamendua aztertu da. Adinaren mediana 52 urtekoa da (P25: 36; P75: 59) eta pazienteen % 72 gizonezkoa da. Karga biralari dagokionez, pazienteen % 95ek 50 kopia/ml baino gutxiago ditu. Hirugarren farmako bezala integrasaren inhibitzailea 33 pazienteek dute, alderantziko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoa 26 pazienteek, proteasaren inhibitzaile potentziatua 23 pazienteek, eta bestelako konbinazioak 17 pazienteek. Paziente guztietatik 68, GIBa tratatzeko ez diren bestelako medikamentuekin daude tratamenduan. Guztira 229 farmako dira, 3,3 farmako pazienteko. 229 farmako horietatik 57k (% 24,9) interakzioen bat daukate, 39 (% 68,4) oso esanguratsuak dira, 17 (% 29,8) ez oso esanguratsuak eta 1 (% 1,8) kontraindikaturatuta dago. Medikamentu talde zehatz batzuek interakzioak izateko prebalentzia handiagoa dute.

Idoia Beristain, Miren Ercilla, Leire Ulacia, Mikel Urretavizcaya, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Maitane Umerez, June Landa eta Larraitz Leunda

Ondorioa: Farmakoen % 24,9k interakzioak ditu eta horietatik erdiak baino gehiago (% 68,4) oso esanguratsu bezala sailkatzen dira. Farmazialari baten balidazioak interakzioen detekzioa hobetzen du segurtasuna bermatuz.

Gako-hitzak: GIBa, interakzioak, eraginkortasuna, segurtasuna.

Abstract

The goal is to analyze the interactions between antiretroviral drugs and other medications prescribed for patients with HIV and identify pharmaceutical risks, analysing the influence they have on viral load and other types of treatments, and thus ensuring their efficacy and safety, all in collaboration with the doctor.

Material and methods: it is a retrospective study conducted in April- May 2021, including all the patients attended by a doctor and a pharmacist in the outpatient infectious diseases clinic. Data were collected using electronic clinical record: age, gender, viral load, antiretroviral treatment, and other treatments. Patients have been divided into different groups according to the third antiretroviral treatment drug. Interactions, the interaction level, and the influence of antiretrovirals on blood concentration have also been collected.

Results: 100 patients have been analysed. The median age is 52 (P25: 36; P75: 59); 72 % are male. The 95 % have less than 50 copies/ml. As third drug, 33 patients have an integrase inhibitor, 26 a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 23 the potentiated protease inhibitor and 17 other combinations. Of all patients, 68 are taking medicines other than HIV. In total, there are 229 drugs, 3.3 drugs per patient. Of these 229 drugs, 57 (24.9 %) had some interaction: 39 (68.4 %) are very relevant, 17 (29.8 %) not relevant and 1 (1.8 %) is contraindicated. Some therapeutic groups had higher prevalence of interactions.

Conclusion: 24.9 % of drugs have interactions, of which 68.4 % are very relevant. Validation by a pharmacist improves the detection of interactions and therefore ensures safety.

Keywords: HIV, interactions, efficacy, safety

Bidalia: 23/04/21

Onartua: 24/06/14

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.514>

1. Sarrera eta helburuak

Giza immunoeskasiaren birusa (GIB) immunitate-sistemari erasotzen dion birus bat da. Tratamendurik jaso ezean, hiesa eragin dezake (1). Hiesa GIBak eragindako infekzioaren egoera aurreratua da. Pertsona bat infektatzen denean, GIBa haren sistema immunologikoko zeluletan sartzen da, bereziki T4 linfuzitoetan, eta pixkanaka horiek suntsitzen ditu. Infekzioaren hasieran, immunitate-sistema gai da defentsarako nahikoa zelula produzitzeko eta birusaren erreplika kontrolatzeko, baina une batean birusek defentsak gainditzen dituzte, sistema immunitarioak okerrera egiten du eta immunoeskasia gertatzen da. Gorputzak jada ezin die aurre egin normalean kalterik egiten ez duten infekzioei eta "infekzio oportunistak" deiturikoak agertzen dira (pneumonia eta tuberkulosia esaterako) (2).

GIBa hiru modutara kutsa daiteke: sexuaren bidez, odolaren bidez eta amaren eta umearen arteko kontaktuaren bidez (haurdunaldian, erditzean eta edoskitzean). Hala ere, GIBa duten pertsonen, tra-

tamendu antirretobirala hartuz gero eta birusa maila baxuan mantenduz gero, birusa transmititzeko aukera txikia da (2). Birusaren karga odolean detektaezina bada, ez da transmititzen.

Gaur egun GIBak ez du sendabiderik, infekzio kroniko bat da (1). Antirretobiralak erabiltzen dira tratamendu gisa eta, zenbait mekanismoren bidez, GIBa organismoan garatzea eta zabaltzea eragozten dute. Tratamendua ahal bezain azkar hastea gomendatzen da eta bizitza osoan zehar jarraitu behar da. Farmakoen posologia asko erraztu da azken urteetan. Aurrerapen hauei esker, kutsatuta dauden pertsonen bizi-kalitate ona eta gainerako pertsonen bizi-itxaropen antzekoa izatea lortu da (2).

1984az geroztik, 6.033 hies kasu berri diagnostikatu dira, eta tratamendu antirretobiralak nagusiki erabiltzeari esker laurogeita hamarreko hamarkadan hasitako murrizte-joerarekin jarraitzen dugu. 2020an, 18 hies kasu berri diagnostikatu dira, eta ehun mila biztanle bakoitzeko tasa 0,8koa da (3).

Hainbat taldetan sailkatzen dira farmako antirretobiralak: alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile nukleosidoak, alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoak, proteasaren inhibitzaile potentziatuak, integrasaren inhibitzaileak eta zelularen sarreraren inhibitzaileak. Hasierako tratamendu antirretobirala bi edo hiru farmako antirretobiralen konbinazioan oinarritzen da. Hiru farmakoren konbinazioz osatutako terapiak bi alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile nukleosido barne hartu behar ditu eta integrasaren inhibitzaile bat, alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosido bat edo proteasaren inhibitzaile potentziatu bat gehitu. Gaur egun onartuta dagoen hasierako terapia bikoitz bakarra Lamivudina-ren (alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile nukleosidoa) eta Dolutegrabir-en (integrasaren inhibitzailea) konbinazioa da. Konbinazio hauei esker, tratamendua hasi eta 48 astera, % 85ek baino gehiagok 50 kopia/ml baino gutxiago ditu (4).

Farmako antirretobiralak gaixotasun infekziosoen kanpo-kontsultako medikuak preskribatzen ditu eta tratamendu hauen zaintza ospitaleko farmaziak dauka, hau da, ospitaleko farmazialariak dira farmako horiek erosi eta tratamenduen arreta farmazeutikoa emateko arduradunak. Hori dela eta, behin medikuak tratamendua preskribatzen duenean, ospitaleko farmazialariaren betebeharra da tratamendu hori egokia dela baieztatzea egoera jakin bakoitzean. Gainera, GIB birusaren aurkako tratamenduek interakzio asko izaten dituzte eta batzuetan beharrezkoa da pazientearen medikazioan aldaketak egitea. Beraz, pazienteek ospitaleko farmaziara joan behar dute tratamendu antirretobirala jasotzera.

GIBaren tratamenduaren lehen aldian, farmazialariak interakzio guztiak begiratzeko, farmazialariaren ardura baita tratamenduaren segurtasuna bermatzea. Arazoa, ordea, denbora luzez tratamenduan dauden pazienteekin gertatzen da. Izan ere, haien ohiko tratamenduan aldaketak izaten dituzte eta gaur egungo egoeran, ezinezkoa da paziente bakoitzaren tratamendu osoa aldiro aztertzea.

Gure helburua izan da farmako antirretobiralaren eta pazienteak preskribatuta dituen gainerako medikamentuen arteko interakzioak aztertzea eta arrisku-farmakoak identifikatzea, interakzio horiek karga biralarekiko eta bestelako tratamenduekiko duten eragina aztertuz eta, modu horretan, eraginkortasuna eta segurtasuna bermatuz, betiere medikuarekin elkarlanean.

2. Material eta metodoak

2021eko apirilean eta maiatzean gaixotasun infekziosoen kanpo-kontsultan mediku batek eta farmazialari batek artatutako paziente guztiak (lehen kontsulta zutenak zein jarraipeneko kontsulta zutenak) barne hartuta burututako atzera begirako ikerketa obserbazionala da.

Artatutako pazienteen hainbat datu jaso dira historia kliniko elektronikoz baliatuta. Zehazki mediku baten pazienteak soilik aztertu dira. Paziente horiek filtratu ahal izateko, historia klinikoan gaixotasun infekziosoen kanpo-kontsultan mediku horrekin zita zuten pazienteak aztertu dira astean bi egunetan. Paziente horien ondorengo datuak bildu dira: adina, sexua, karga birala, tratamendu antirretobirala, gainerako tratamenduak eta azken horien arteko interakzioak. Interakzio horien maila eta antirretobiralaren odol-kontzentrazioan duten eragina ere jaso da.

Idoia Beristain, Miren Ercilla, Leire Ulacia, Mikel Urretavizcaya, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Maitane Umerez, June Landa eta Larraitz Leunda

Pazienteak talde ezberdinetan banatu dira haien tratamendu antirretobiralaren hirugarren farmakoaren arabera: hirugarren farmako bezala alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoa dutenen taldea, proteasaren inhibitzaile potentziatua dutenen taldea (barne hartzen ditu monoterapia eta biterapia ere), integrasaren inhibitzailea dutenen taldea eta bestelako konbinazioak dituzten pazienteen taldea.

Hainbat datu-base erabili dira interakzioak aztertzeko: Lexicomp® (5), Liverpool (6) eta Micromedex (7). Lehenik eta behin, Liverpool web-orrialdean kontsultatu dira interakzioak, bertan jasotako informazioa beste bi datu-baseekin alderatu da ea bat datozen ikusteko. Oro har, oinarritzat Liverpool datu-basea hartu da eta bertan aurkitutako interakzioak interakzio-mailaren arabera sailkatu dira: interakziorik ez, ez oso esanguratsuak (praktika klinikoan garrantzi gutxi dutenak), oso esanguratsuak (monitorizatzea gomendatzen da) eta kontraindikatuak.

3. Emaitzak

Lan honetan, 100 pazienteren tratamendua aztertu da, horietatik 99k dute tratamendua (batek ez du tratamendu antirretobirala preskribatuta). Mediana 52 urtekoa da (P25: 36; P75: 59) eta pazienteen % 72 gizonezkoa da. Karga biralari dagokionez, pazienteen % 95ek 50 kopia/ml baino gutxiago ditu, hau da, detektaezinak dira.

Hirugarren farmako bezala integrasaren inhibitzailea dutenen taldea 33 pazienteek osatzen dute, alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoa dutenen taldea 26 pazienteek, proteasaren inhibitzaile potentziatua dutenen taldea 23 pazienteek, eta bestelako konbinazioak dituzten pazienteen taldea 17 pazienteek.

Paziente guztietatik 68 GIBa tratatzeko ez diren bestelako medikamentuekin daude tratamenduan. Guztira 229 farmako dira, hau da, 3,3 farmako pazienteko. 229 farmako horietatik 57k (% 24,9) interakzioren bat daukate, 39 (% 68,4) oso esanguratsuak dira, 17 (% 29,8) ez oso esanguratsuak eta 1 (% 1,8) kontraindikatu dago. Ikus 1. taulan interakzio-mailaren eta tratamendu-motaren arteko erlazioa.

1. taula. Interakzio-mailaren eta tratamendu antirretobiral ezberdinen arteko erlazioa (n=57).

INTERAKZIO-MAILA	TRATAMENDU ANTIRRETROBIRALA
Kontraindikatua (1)	Proteasaren inhibitzaileak (1)
Oso esanguratsua (39)	Proteasaren inhibitzaileak (25)
	Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoak (6)
	Besteak (5)
	Integrasaren inhibitzaileak (3)
Ez oso esanguratsua (17)	Proteasaren inhibitzaileak (9)
	Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoak (5)
	Besteak (3)

Parentesi artean agertzen den zenbakiak kopurua adierazten du, hau da, tratamendu antirretobiral ezberdinen interakzio-kopurua interakzio-maila bakoitzean.

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) zehatz batzuek interakzioak izateko prebalentzia handiagoa dute, hala nola nerbio-sistemako farmakoek n=34 (% 60), elikadura-traktukoek eta metabolismokoek n=7 (% 12) eta sistema kardiobaskularrekoek n=6 (% 10). Ikus 2. taula.

2. taula. Interakzio-kopurua ATCaren arabera banatuta eta interakzioaren eragina terapia antirretrobiralean (n=57).

ATC	INTERAKZIOA SORTU DUEN KOMEDIKAZIOA	INTERAKZIOAK DUEN ERAGINA FARMAKO ANTIRRETROBIRALEN ODOL- KONTZENTRAZIOAN
Nerbio-sistema n=34 (% 60): - Proteasaren inhibitzaileekin (25) - Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoekin (7) - Besteekin (2)	Antidepressiboak (14)	Ez du eraginik izan*.
	Analgesikoak (6)	Metamizolaren kasuan, metabolismoaren inductore izanda, proteasaren inhibitzaileen kontzentrazioa jaits dezake. Gainerako HKEE**-etan ez du eraginik.
	Antsiolitikoa (5)	Ez du eraginik izan*.
	Antipsikotikoa (4)	Ez du eraginik izan*.
	Antiepileptikoak (3)	Ez du eraginik izan*.
	Metadona (1)	Ez du eraginik izan*.
	Hipnotikoa (1)	Ez du eraginik izan*.
Elikadura-traktua eta metabolismoa n=7 (% 12): - Proteasaren inhibitzaileekin (4) - Integrasaren inhibitzaileekin (3)	Bitaminak (4)	Ez du eraginik izan*.
	Katioi di/tribalenteak (3)	Kontzentrazioaren jaitsiera.
Sistema kardiobaskularra n=6 (% 10): - Proteasaren inhibitzaileekin (4) - Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoekin (2)	Hipolipemiantea (3)	Ez du eraginik izan*.
	Kaltzio-kanalen blokeatzailea (2)	Ez du eraginik izan*.
	B-blokeatzaileak (1)	Ez du eraginik izan*.
Sistema muskuluesketikoa n=5 (% 9): - Besteekin (3) - Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoekin (1) - Proteasaren inhibitzaileekin (1)	HKEE** (4)	Kontzentrazioaren igoera.
	Hezueriaren aurkako farmakoak (1)	Ez du eraginik izan*.
Erabilera sistemikoko antibiotikoak n=3 (% 5): - Besteekin (3)	Antibiotikoa (3)	Kontzentrazioaren igoera.
Hormonak n=1 (% 2): - Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoekin (1)	Hormona tiroideoak (1)	Ez du eraginik izan*.
Antineoplasikoak eta immunomodulatzaileak n=1 (% 2): - Proteasaren inhibitzaileekin (1)	Immunosupresorea (1)	Ez du eraginik izan*.

Taula honetan interakzioaren bat erakutsi duten farmako taldeak agertzen dira taldekatuta. Interakzioa erakutsi duen komedikazioa agertzen da taldekatuta eta interakzio hori terapia antirretrobiraleko zein farmako talderekin eragiten duen. Gainera, interakzio hori errepikatu den kasu kopurua azaltzen da parentesi artean. Horrez gain, interakzio horrek tratamendu antirretrobiralari edo komedikazioari eragiten dien ere azaltzen da.

* Kasu hauetan, interakzioak komedikazioan izan du eragina. **HKEE: Hantura-contrako ez-esteroideak

Idoia Beristain, Miren Ercilla, Leire Ulacia, Mikel Urretavizcaya, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Maitane Umerez, June Landa eta Larraitz Leunda

4. Eztabaida eta ondorioak

Artatu diren 100 paziente hauen tratamenduan interakzio asko aurkitu dira. Farmakoen % 24,9k interakzioak ditu eta horietatik erdiak baino gehiago (% 68,4) oso esanguratsu bezala sailkatzen dira. Hala ere, zorionez pazienteen % 95ek karga biral detektaezina izan du, hau da, GIB birusa kontrolatuta dutela esan daiteke. Horrek ez du esan nahi interakzio horiek kontuan hartu behar ez direnik, baizik eta kasu honetan GIB birusarekiko ez dugula eragin negatiborik aurkitu. Moya et al.-ek argitaratutako artikulu batean, aurkitutako interakzioen gehiengoa ere “oso esanguratsua” mailakoa izan zen (8).

Gainera, lan honetan kontraindikaturak dagoen interakzio bakarra aurkitu da (% 1,8). Interakzio hori proteasaren inhibitzailearen eta antipsikotiko baten artekoa izan da. Kasu horretan, portzentajea oso baxua da, baina literaturan aurkitu daitezke kontraindikaturako terapien portzentaje handiagoak ere, adibidez, Lopez-Centeno et al.-ek burututako ikerketa batean (9) eta Demessine et al.-en beste ikerketa batean (10).

Bestalde, ATC bakoitzari erreparatuz gero, ikus daiteke sistema gehienetako farmakoek oro har proteasaren inhibitzaileekin interakzionatzen dutela (9, 10, 11). Gaur egun, badakigu proteasaren inhibitzaileek horrenbeste interakzionatzearen arrazoia dela metabolismoaren inhibitzen dutela eta, ondorioz, farmako askoren kontzentrazioa igo. Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidoek ere farmako multzo askorekin interakzionatzen dutela ondoriozta dezakegu. Hau ere bat dator Manzardo et al.-en artikuluko ondorioekin (11). Kasu honetan, askotan Efavirenz farmakoa izaten da interakzio horien arduraduna. Azken hori metabolismoaren inductore gisa sailkatzen da eta horren ondorioz farmako askoren odol-kontzentrazioa jaisten du.

Horrek ez du esan nahi proteasaren inhibitzaileak aukera terapeutiko ezegokiak direnik. Tratamendu antirretobirala aukeratzeko orduan, faktore asko izan behar dira kontuan, hala nola pazientearen lehenengo tratamendua den ala ez, mutaziorik edo erresistentziarik duen, atxikidura egokia duen, etab. Proteasaren inhibitzaileak dira barrera genetiko altuena duten farmako taldea eta oso aukera terapeutiko ona izan daiteke hirugarren farmako bezala proteasaren inhibitzaile bat preskribatzea. Lan honek erakutsi digu, ordea, proteasaren inhibitzaile bat aurkitzen dugunean, jarraipen estuago bat beharrezkoa dela.

Tratamendu antirretobirala ez diren pazienteen bestelako tratamenduei erreparatuz gero, nabarmen ikus daiteke nerbio-sistemako farmakoak direla interakzio gehien dutenak (% 60). Gainera, nerbio-sistemako farmako horiek, batez ere, proteasaren inhibitzaileekin interakzionatzen dute. Beraz, horrek argi uzten du proteasaren inhibitzaile batekin eta nerbio-sistemako farmako batekin topo egiten dugunean, kontu handiz begiratu behar diogula tratamendu horri. Nerbio-sistemari jarraitzen dioten beste bi farmako talde nagusiak elikadura-traktukoak eta metabolismo-farmakoak (% 12) eta sistema kardiobaskularrekoak (% 10) dira. Marzolini et al.-ek burututako lanaren emaitzei begiratzuz gero, sistema kardiobaskularreko farmakoak (% 27 paziente zaharretan eta % 11 gazteetan) eta nerbio-sistemako farmakoak (% 22 paziente zaharretan eta % 27 gazteetan) izan zirela interakzio gehien izan zutenak ikus dezakegu (12). Molas et al.-en artikuluari erreparatuz gero, oso esanguratsuak ziren interakzio gehien zuten farmako taldeak sistema kardiobaskularrekoak (% 53,8) eta nerbio-sistemakoak (% 40,2) izan ziren (13).

Interakzioaren erantzule izan den komedikazioaren inguruan, aipatzekoa da integrasaren inhibitzaileen interakzio guztiak katioi di/tribalenteekin izan direla eta farmako antirretobiralaren kontzentrazioa jaisten dutela. Bestalde, esan behar da 2. taulan interakzioa sortu duen komedikazio gisa bitaminak aipatzen direnean, kasu guztietan calcifediol farmakoari egiten zaiola erreferentzia, eta antibiotikoak aipatzen direnean, sulfametoxazol/trimetoprimari. Azken horrek tratamendu antirretobiralaren kontzentrazioa igotzea eragiten du. Analgesikoei dagokienez, farmako ezberdin ugari ditugu, baina me-

tamizolaren kasuan, metabolismoaren induktore izanik, tratamendu antirretobiralaren kontzentrazioa jaitea eragiten du. Sistema muskulueskeletikoko interakzio gehien duten farmakoak HKEEak direla ikus daiteke 2. taulan eta ia beti patroi berdina errepikatzen da, HKEE-en eta tenofobirren arteko interakzioa, tenofobirren kontzentrazioa igoz eta giltzurrunari kaltea eraginez.

Amaitzeko esan, kasu honetan aurkitutako interakzioek zorionez tratamendu antirretobiralaren eraginkortasunean ez dutela eraginik izan, baina ezin dugula ahaztu eragina izan dezaketela, bai GIB birusean baita pazientearen gainerako osasun-arazoetan ere. Farmazialari baten balidazioak interakzioen detekzioa hobetzen du eta, ondorioz, segurtasuna bermatzen du. Hasieran aipatu bezala, pazienteen tratamenduaren hasieran interakzio guztien errebisioa egiten da, baina ondoren oso zaila bihurtzen da paziente farmazialariaren kontsultara datorren aldiro ea farmako berriren bat duen aztertzea. Hori dela eta, lan honek agerian utzi du farmako talde batzuek arreta berezia behar dutela interakzio gehiago dituztelako edo esanguratsuagoak direlako, hala nola proteasaren inhibitzaileak eta nerbio-sistemako farmakoak. Beraz, ondo legoke, paziente hauen tratamenduan zehar medikazio berri bat preskribatzen denean, historia klinikoaren bidez mekanismoren bat jartzea farmazialariok aldaketa horiek detekta ditzagun eta garaiz hel gaitezen interakzio horiek aurkitzera. Aukera bat medikuarekin lantalde bat sortzea izango litzateke eta beste aukera bat sistema informatikoa prestatzea farmako berrien preskripzioa detektatzeko..

5. Bibliografia

1. CDC: Acerca del VIH [Internet]. [Leku zehaztugabea]: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2022ko irailaren 7an eguneratua [Kontsulta: 2022-04-15]. Eskuragarri: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/whatishiv.html>
2. Osasun Eskola: GIB/HIESA [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila; 2022ko ekainaren 10ean eguneratua [Kontsulta: 2022-04-15]. Eskuragarri: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/hiesa/>
3. Hiesa eta Sexu Transmisiozko Infekzioen Plana-Memoria 2020 = Plan del Sida Transmisión Sexual e Infecciones de 2020 [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza, Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila; 2020 [Kontsulta: 2022-04-16]. Eskuragarri: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_osaesk_salud_sex_vih/es_def/adjuntos/Memoria_VIH_2020_v2.pdf
4. GESIDA: Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. [Madrid]: Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC; 2020 [Kontsulta: 2022-04-16]. 23 or. Eskuragarri: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
5. Lexicomp® Drug Interactions. Hemen: UpToDate®[Internet]. Waltham (MA): Uptodate; [Kontsulta: 2021-04 eta 2021-05]. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
6. HIV Drug interactions [Internet]. Liverpool: University of Liverpool; 2022ko urriaren 12an eguneratua [Kontsulta: 2021-04 eta 2021-05]. Eskuragarri: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.
7. Micromedex: Drugs Interactions [Internet]. IBM Micromedex Solutions; [Kontsulta: 2021-04 eta 2021-05]. Eskuragarri:

<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?source=deepLink&SearchTerm=drug%20interactions>

8. Moya Y, Bernal F, Rojas E, Barthel E. Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral [Internet]. *Revista chilena de infectología*. 2012 Abu [Kontsulta: 2022-05-05];29(4):412-416. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000400008>
9. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, Bellón J, Gibbons S, Balsalobre P, Pérez-Latorre L, Benedí J, Marzolini C, Aranguren-Oyarzábal A, Khoo S, Calvo-Alcántara M, Berenguer J. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study [Internet]. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Abu 20 [Kontsulta: 2022-05-10];71(2):353-362. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz811>
10. Demessine L, Payro-Saint-Paul L, Gardner E, Ghosn J, Parienti J-J. Risk and cost associated with drug-drug interactions among aging HIV patients receiving combined antiretroviral therapy in France [Internet]. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019 Mar 22 [Kontsulta: 2022-05-15];6(3):ofz051. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz051>
11. Manzardo C, Tuset M, Miróa JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33(7):e15-e30.
12. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, Vernazza P, Bernasconi E, Khoo S, Battegay M, Elzi L, Böni J, Bucher H-C, Bürgisser P, Cattacin S, Dubs R, Egger M, Fischer M, Flepp M, Fontana A, Francioli P, Furrer H, Fux C, Gorgievski M, Günthard H, Hirsch H-H, Hirschel B, Hösli I, Kahler C, Kaiser L, Karrer U, Kind C, Klimkait T, Ledergerber B, Martinetti G, Martinez B, Müller N, Nadal D, Opravil M, Paccaud F, Pantaleo G, Rauch A, Regenass S, Rickenbach M, Rudin C, Schmid P, Schultze D, Schüpbach J, Speck R, Taffé P, Tarr P, Telenti A, Trkola A, Yerly S. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug–drug interactions [Internet]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 Ira [Kontsulta: 2022-09-08];66(9):2107-2111. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr248>
13. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, Guerri R, Sorli L, Lerma E, Villar J, Knobel H. Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients Identified through a Multidisciplinary team [Internet]. *HIV Clinical Trials*. 2018 [Kontsulta: 2022-09-08];19(1):1-7. Eskuragarri: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15284336.2017.1404690>

Gastrektomiaren eragin pronostikoa urdaileko minbizi metastasikoan: Parekatzearen bidezko ikerketa eta pronostikoaren iragarle den nomogramaren sorrera

Prognostic effect of gastrectomy in metastatic gastric cancer: Matching study and creation of a prognostic predictive nomogram

Irune De La Quintana Santacoloma¹ eta Aingeru Sarriugarte Lasarte²

¹Familia eta komunitateko medikuntzako lehen urteko egoiliarra

²Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Kirurgia Orokorreko doktorea eta EHUko irakasle elkartua

irunequintana@gmail.com

Laburpena

Sarrera. Urdaileko minbizi gastriko garatuaren pronostikoan gastrektomiak duen eragina balioztatzea du helburu lan honek. Izan ere, minbizi gastriko metastasikoak pronostiko txarra du, eta ez da modu bateratuan maneatzen. Nahiz eta gero eta ebidentzia handiagoa dagoen gaixotasun honetan kimioterapiak biziraupena luzatzen duela, ez dago argi tumore primarioaren erazketak pronostikoan onurarik ekar dezakeen. Bestalde, gainerako tratamendu aringarriek bizitza luzatzen duten heinean eragin-kortasuna galtzen dutenez, gastrektomia bera, neurri aringarri egokia izan daitekeen zalantza dago, biziraupena luzatzeaz gain, bizi-kalitatea ere hobe bailiezaieke ondo aukeratutako pazienteei.

Metodologia. Gurutzetako Ospitaleko Euskadiko tumoreen erregistrotik 2005-2014 urteetan urdaileko minbizia estadio metastasikoan diagnostikatutako pazienteen datuak jaso dira (N = 348). Aldi berean, Gurutzetako Ospitalean, Kirurgia Orokorreko zerbitzuan betetako datu-base prospektiboa erabili da, bertan operatutako gaixo horien datuak lortzeko. 1:1 parekatzeko analisia erabili da gastrektomia jasan duten pazienteen eta gastrektomiarik ez dutenen arteko ezaugarri kliniko orekatuak bermatzeko. Biziraupena aztertzeke datuak Kaplan-Meier eta Cox arrisku proportzionalen ereduak erabiliz azertu dira. Aldagai anitzeko Cox analisia erabili da nomograman pronostiko-aldagai iragarleak hautatzeko.

Emaitzak. Gastrektomizatuetan biziraupen-mediana ez-gastrektomizatuekin konparatuta 8 hilabete gehiagokoa izan da. Biziraupen-portzentajeak 6 hilabete, 1 eta 2 urterako % 35,7, % 16,3, % 7,4 (ez-gastrektomizatuetan), eta % 76,9, % 47,7, % 21,5 (gastrektomizatuetan) izan dira hurrenez hurren. Aldagai anitzeko analisisetan, gastrektomia biziraupen global hobearekin erlazionatu da (HR= 0,17, CI95%= 0,11-0,29, p<0,001).

Ondorioak. Ikerketa honetan, ondo hautatutako pazienteetan, gastrektomiak minbizi gastriko hedatuaren biziraupena hobetzen duela ikusi da. Hala ere, emaitzak serie handiagoetan bermatu eta ausazko ikerketa prospektiboetan frogatu beharko lirarteke ondorio sendoagoak lortzeko.

Gako-hitzak: Urdaileko minbizia, metastasikoa, gastrektomia, pronostikoa, biziraupena.

Abstract

Introduction. The objective of this work is to assess the impact of gastrectomy on the prognosis of metastatic stomach cancer. In fact, metastatic gastric cancer has a poor prognosis and it is not managed uniformly. Although there is increasing evidence that chemotherapy prolongs survival in this disease, it is not clear whether removal of the primary tumour can benefit prognosis. On the other hand, given that the rest of the palliative treatments lose efficacy during the prolongation of life, gastrectomy may be an adequate palliative measure, since in addition to prolonging survival, it would improve the quality of life in well-selected patients.

Methodology. The data of patients diagnosed with metastatic stage of stomach cancer in the years 2005-2014 (N = 348) are collected from the Hospital de Cruces Euskadi tumour registry. At the same time, during this period, the prospective database completed in the General Surgery Service of the Cruces Hospital was used to obtain the data of these patients operated on there. To ensure balanced characteristics of patients who had gastrectomy and those who did not have gastrectomy, 1:1 matching analysis was used. Data to analyse survival have been analysed using Kaplan-Meier and the Cox proportional hazard model. Cox analysis has been used to select independent prognostic factors on the nomogram.

Results. Median survival in gastrectomized patients was 8 months longer. The survival percentages for 6 months, 1 year and 2 years have been respectively 35,7%, 16,3%, 7,4% (not gastrectomized) and 76,9%, 47,7%, 21,5% (gastrectomized). In multivariable analyses, gastrectomy has been associated with better overall survival (HR= 0,17, CI95%= 0,11-0,29, p<0,001).

Conclusion. In well-selected patients, gastrectomy has been shown to improve survival in metastatic gastric cancer. However, a randomized prospective study would be needed to address the limits of this study.

Keywords: Gastric cancer, metastatic, gastrectomy, prognosis, survival

Bidalia: 23/05/24

Onartua: 24/01/14

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.558>

1. Sarrera

Urdaileko minbizia osasun-arazo garrantzitsua da. 2020an munduan 5. minbizi ohikoena izan zen, 1.089.103 kasu diagnostikatu ziren. Espainiari dagokionez urdaileko minbiziaren prebalentzia 2020an gizonezkoetan 15.599 kasukoa izan zen, eta emakumezkoetan 12.900ekoa. (1) Bariazio geografiko handia dago minbizi horren intzidentzian. Kasuen erdia baino gehiago Japonian, Korean eta Txinan kontzentratzen dira (intzidentziaren % 70 baino gehiago asiar populazioetan dago) (2). Hego Amerikan, Ekialdeko Europan eta Ekialde Hurbileko herrialde batzuetan ere minbizi arrunta da. Aldiz, ez da oso ohikoa Europan, Estatu Batuetan, Australian eta Afrikan. Desberdintasun horiek, batez ere, faktore genetikoek eta ingurumen-faktoreek eragiten dituzte, hala nola elikadura motak. (3)

Minbizi gastrikoa neoplasiarik hilgarrienetako bat da. Mundu-mailan minbiziz hiltzen diren gaixoetatik urdaileko minbiziaren heriotza-tasa % 7,7 da (768.793 kasu) eta Espainian % 4,7 (5.296 kasu: 3.237 gizonezko eta 2.059 emakumezko) (1)

Espainian urdaileko minbiziaren biziraupena netoa 5 urtera, 2008-2013 urteen artean diagnostikatu-tako pazienteetan % 26 izan zen gizonezkoetan, eta % 30,3 emakumezkoetan (1). Beraz, urdaileko minbizi duten pertsonen biziraupen-tasa % 28 ingurukoa da 5 urtera. Biziraupen murriztu horren

arrazoietako bat izan liteke urdaileko minbizia duten pertsonen % 62k diagnostikoa jasotzen duela minbizia barreiatuta dagoenean. (4)

Urdaileko minbizia maiztasun handiagoz gertatzen da adineko pertsonen artean. Diagnostikoa jasotzen duten pertsonen % 60 inguru 64 urtetik gorakoa da, eta diagnostikoaren batez besteko adina 68 urtekoa da. (4) Horrek ere badauka pronostikoan eragina.

Etiopatogenia aldetik, ez da ezagutzen zeintzuk diren minbizi gastrikoaren kausa zehatzak, baina bai zeintzuk diren minbizia agertzea errazten duten arrisku-faktore batzuk: (3)

a) Faktore nutrizionalak: Japonian, Korean eta Txinan ohitura handia daukate gatzatu eta ketu diren elikagaiak kontsumitzeko, eta ikusi da horrek erlazioa izan dezakeela urdaileko minbiziarekin. Bestalde, fruta eta barazki fresko gutxi jateak, eta nitratoen kontzentrazio altuak dituzten jakiek ere, minbizi gastrikoa sortzen laguntzen dute.

b) Inguruneko faktoreak: elikagaiak gaizki prestatzeak, elikagaiak hozteko sistema txarrek eta kalitate baxuko edateko urek (nitratoen edo *Helicobacter pylori*-ren kontzentrazio handiak izan ditzaketenak) ere tumore hori garatzea errazten dute.

c) Tabakoa: tabakoak minbizi asko garatzeko arriskua areagotzen du, urdailekoa barne.

d) Aldez aurreko gaixotasunak edo baldintzak. Honako hauek dira nabarmenenak:

- **Aurretiazko kirurgia gastrikoa:** urteak igaro behar dira urdail-hondarraren (muinoi gastrikoa) gainean minbizia ager dadin. Oro har, aldi hori 10-15 urtetik gorakoa izaten da.
- **Gastritis kroniko atrofikoa:** endekatzen joan daiteke minbizi bihurtu arte.
- **Anemia perniziosa:** arriskua 20 aldiz handitzen du.
- **Polipo gastrikoak:** polipo baten gainean minbizia izateko arriskua polipoaren tamainaren eta histologiaren arabera da, besteak beste. Oro har, zenbat eta handiagoa izan tamaina, orduan eta arrisku handiagoa gaiztotzeko.
- **H. Pylori:** ultzerak eta gastritis kronikoa eragin ditzake. Mundu osoan, H. pylori infekzioa da minbizi gastrikoaren arrisku-faktorerik garrantzitsuena. Hala ere, H. pylori-k minbizi gastrikoa izateko arriskua handitzen duen arren, infekzio hori duten pertsona gehienek ez dute garatuko, hala ere tratatzea garrantzitsua da.
- **Errefluxu gastroesofagikoa:** areagotu egiten du lotura gastroesofagikoaren minbiziaren arriskua.

e) Faktore genetiko eta familiarrak:

- **Genetikoak:** adibidez, herentziazko urdaileko minbizi difusoaren sindromean, familia bereko kide batek edo batzuek minbizi mota hori garatzen dute, kadherina genean gertaturiko mutazio baten ondorioz.
- **Familiarra:** intzidentzia 2-3 aldiz handiagoa da minbizi gastrikoa diagnostikatutako senitartekoak dituzten pertsonengan, nahiz eta familia horren barnean alterazio genetikorik ez identifikatu.

Minbizi gastriko gehienak mukosan sortzen dira, eta adenokartzinoma da mota histologiko ohikoena (kasuen % 90 baino gehiago). (3) Lauren sailkapenaren arabera, adenokartzinomen barruan honako bi mota nagusi hauek bereizten dira: (5)

Irune De La Quintana eta Aingeru Sarriugarte

- **Hesteetako adenokartzinoma;** anatomia patologikoari dagokionez, zelula neoplasiko gastrikoek guruinen antzeko egitura tubularrak eratzen dituzte. Ezaugarrien artean aipatzekoa da ingurumen-faktoreekin erlazionatzen dela, hori dela eta, intzidentzia altuko lurraldeetan gehien ikusten den adenokartzinoma mota da. Paziente adinduagoetan ikusten da, eta kokapenari dagokionez urdaileko antroan sortzeko joera handiagoa du. Bestalde, ikusi da mota honek barreiatze hematogorako joera handiagoa duela.
- **Adenokartzinoma difusoa;** histologikoki zelulek kohesiorik ez dute, zelula independenteek mäsarik osatu gabe infiltratzen eta loditzen dute urdaileko horma. Usuagoa da paziente gazteagoetan, joera handiagoa du kartzinomatosi peritoneala sortzeko eta linitis plastikoa izenez ezagutzen den forma bereizgarria ager daiteke. Gehiago erlazionatzen da herentziatzko minbiziarekin.

OMEk honela sailkatzen ditu histologikoki urdaileko minbiziak: papilarra, tubularra (tub1, tub2, tub3), zigiluzko eraztuneko zelulak, bereizi gabekoak, eta muzinotsua. (6)

Berriki gertatu den genomaren garapenarekin ezaugarri molekularretan oinarritutako urdaileko minbiziaren sailkapen molekularra sortu zen. Antzekotasunak dituzten bi sailkapen molekular mota proposatu dira: bata The Cancer Genome Atlasek (TCGA) aztertutakoa eta bestea Asian Cancer Research Groupek (ACRG) aztertutakoa. TCGA da momentura arte gehien onartu den sailkapen molekularra. Sailkapen horrek lau azpimota molekular hartzen ditu kontuan; lehenak, Epstein Barr (EBV+) positiboa, tumorean DNA biralaren presentziak definitutakoa; bigarrenak, mikrosateliten ezegonkortasuna (MSI), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 mutazioak aurkezten dituztenak; hirugarrenak, genomikoki egonkorak direnak (GS), eta azkenik, laugarrenak, kromosomikoki ezegonkorak (CIN). (7)

Giza hazkunde epitelialaren faktorearen 2. hartzaila (HER2) giza hazkunde epidermikoaren faktorearen hartzailaren familiako kidea (EGFR) da, eta 17q21 eskualde kromosomikoan kokaturiko protoonkogenea da. Tirosina kinasaren mintzean kokaturiko proteina hartzaila bat kodifikatzen du, zeinak proliferazio, diferentziazio eta biziraupen zelularren seinaleen transdukzioa erregulatzen duen. HER2 genearen anplifikazioa kartzinoma gastrikoan deskribatu zen, bularreko minbizian aurkitu ondoren. Japoniako serie batean ikusi zen tindaketa immunohistokimikoarekin HER2-ren gainespresio-tasa adenokartzinoma gastrikoan % 12koa zela. HER2-ren gainespresioa maizago ikusten da hesteetako adenokartzinoma mota histologikoan, eta kardia edo lotura gastroesofagikoan kokatutako kartzinometan (% 24-35). (8)

ToGA izeneko saiakuntza klinikoan ikusi zen HER2-ren aurkako antigorputz monoklonal humanizatuak (Trastuzumab) kimioterapiarekin (kapozitabina edo 5-fluorouraziloa eta zisplatinoa) konbinatzeak biziraupen orokorra eta progresiorik gabeko biziraupena luza ditzakeela, eta HER2 kartzinoma gastriko aurreratuan erantzun-tasa handitzen duela. (8)

Urdaileko minbiziaren hedapenak hainbat bideri jarrai diezaioke: zuzena, peritoneala, linfatikoa eta hematogenoa. (9)

- **Zuzena:** mukosan hasi eta urdailaren horman zehar hedatzen dira. Aipatzekoa da difusoetan submukosatik barrea daitekeela urdail osoan zehar, linitis plastikoa sortuz.
- **Peritoneala:** bide honetatik sortzen dira kartzinomatosi peritoneala eta Krukenberg-en tumorea (peritoneo bideko obulutegien infiltrazioa).
- **Linfatikoa:** diagnostikatzen direnerako % 70 inguruk metastasi ganglionarrak ditu.
- **Hematogenoa:** urdaila baskularizazio aberatseko organoa da. Metastasiak sortzen dira bereziki; gibelean (% 15ek gibelean metastasiak ditu diagnostikatzen direnerako), biriketetan, hezurretan, pleuran eta nerbio-sistema zentralean. Diseminazio-bide hau ohikoagoa da hesteetako adenokartzinoman.

Tratamendua eta pronostikoa oso baldintzatuta dago gaixotasunaren hedapenaren arabera. Urdaileko minbiziaren klasifikaziorako AJCC (American Joint Committee on Cancer) erakundeak sortutako TNMren 8. edizioa erabiltzen dugu, horren arabera, estadio ezberdinetan sailkatzen dira: (3)

- **0 estadioa edo in situ kartzinoma:** minbiziaren etaparik hasiberriena da. Mukosaren alderik azalekoenean dago (ez du muscularis mucosae inbaditzen), eta ez ditu urdaileko beste geruzak infiltratzen, ez ditu eskualdeko gongoilak inbaditzen eta ez du metastasirik sortzen urrutira.
- **I estadioa:** ez dago urrutiko metastasirik.
- **II estadioa eta III estadioa:** estadio horiek ezartzeko, kontuan hartzen dira bai horma gastrikoaren afekzio-maila, bai tumoreak erasandako gongoil kopurua.
- **IV estadioa:** etaparik aurreratua da. Urrutiko metastasia egon daiteke gibelean, biriketan, hezurretan, obarioetan, sabeletik urrun dauden gongoiletan, kartzinomatosi peritoneala, etab.

Urdaileko minbiziaren tratamendu sendagarri bakarra erresekzio kirurgikoa da. Aldiz, urdaileko minbizi garatua duten pazienteak, gaur egun, ez dira erresekzio erradikal egoki baterako hautagaiak. Minbizi gastriko metastasikoak pronostiko txarra du, eta ez da modu bateratuan maneiatzen. Ikerketa-lan hau IV. estadioan (urdaileko minbizi metastasikoa) dauden minbizien tratamenduan oinarrituta dago.

Gaur egun, kimioterapia berrien garapenarekin eta paziente bakoitzaren tumore motari egokitutako tratamendu pertsonalizatuak erabilia, minbizi metastasikoa duten gaixoen biziraupena luzatzen ari da. Nahiz eta gero eta ebidentzia handiagoa dagoen minbizi gastriko metastasikorako kimioterapiak biziraupena luzatzen duela, kirurgiarik gabeko tratamendu aringarrien eraginkortasuna urte batera galtzen hasten da.

Testuinguru horretan (minbizi metastasikoaren tratamendu gero eta garatuago eta pertsonalizatuagoak), urdailaren erauzketaren erabilgarritasunak (gastrektomia metastasektomiarekin edo gabe) biziraupenean duen onura oraindik ez dago argi minbizi gastriko hedatuarentzat. Ikerketa batzuen arabera, erauzketa onuragarria izan daiteke biziraupenari, arintze sintomatikoari eta bizi-kalitateari dagokienez; beste ikerketa batzuek, berriz, emaitza txarrak eman zituzten erresekzioaren ondoren.

2. Hipotesia eta helburuak

Hipotesia:

- Gastrektomiak urdaileko minbizi metastasikoaren pronostikoa hobez dezake. Lan honen helburua da:
- Minbizi gastriko metastasikoaren pronostikoan eragina duten faktoreak baloratzea.
- Gastrektomiak urdaileko minbizi metastasikoaren pronostikoan duen eragina zehaztea.
- Urdaileko minbizi metastasikoan erresekzio kirurgikoak pronostikoa hobetuko dien pazienteen faktoreak identifikatzea.

3. Metodologia

3.1. Datu-iturria eta ikertutako populazioa

Atzera begirako azterketa analitiko bat egin da, aldagai anitzeko analisiaren bidez, kirurgikoki tratatutako minbizi gastriko aurreratua duten pazienteen datu-base kliniko-asistentzian jasotako paziente-kohorte baten inguruan. Gurutzetako Ospitaleko Euskadiko tumoreen erregistrotik 2005-2014 urteetan diagnostikatutako urdaileko minbizi metastasikoen datuak jaso dira (N = 348). Bestalde, Gurutzetako Ospitalean, Kirurgia Orokorreko zerbitzuan betetako datu-base prospektiboa erabili da, zeina

Irune De La Quintana eta Aingeru Sarriugarte

2005-2014 urteetan modu kodifikatuan bete zen ospitaleko unitate esofagogastrikoko taldeak operatutako pazienteekin.

Honako hauek dira kontuan izandako ezaugarriak: pazientearen demografiari buruzko xehetasunak (adina, sexua), tumorearen ezaugarriak (T, N, M, metastasi-lokalizazioa, diferentziazio-gradua, mota histologikoa, tumorearen lokalizazioa urdailean), jasotako tratamendua (kimioterapia edo erradioterapia jaso duen, erresekatuak) eta emaitzak (biziraupena urte batera, hildakoak 6 hilabetera, hildakoak urte batera, hildakoak 2 urtera).

3.2. Analisi estatistikoa

Erauzketa kirurgikodun eta erauzketarik gabeko urdaileko minbizi metastasikoa duten gaixoen taldeak elkarren artean konparatu dira. Aldagai kategorikoak χ^2 probaren bidez alderatu dira, eta modu normalean banatu ez diren datuak Mann-Whitneyren U proba erabiliz aztertu dira. Biziraupena Kaplan-Meierren biziraupen-kurben bidez kalkulatu da, eta long-rank probaren bidez alderatu. Ostean, askotariko aldagaiak aztertzeko, arrisku proportzionalen Cox ereduak erabili dira, biziraupenerako independenteak ziren arrisku-faktoreak identifikatzeko.

Kimioterapia aringarria edo gastrektomia bakarrik jasotzen duten pazienteen arteko alborapenaren arazoari aurre egiteko, joera-puntuazioa parekatzeko analisiak (propensity score matching analysis) egin dira ($N = 74$). Tratamendu-aukera desberdinak (kimioterapia aringarria versus gastrektomia) jasotzeko baldintzazko probabilitatea aldagai anitzeko erregresio logistikoko eredu baten bidez kalkulatu da. Ondoren, kohorte orekatuak sortu dira 1-to-1 hurbileneko bizilagunen joera-puntuazioa parekatzeko erabiliz, ordezkari gabe.

3.3. Nomogramak

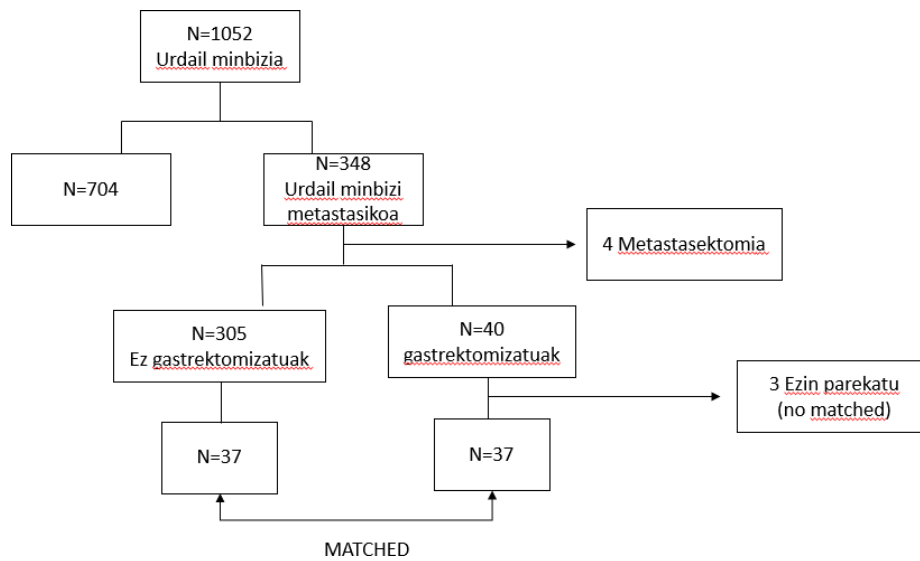
Nomogramak eraikitzeke joera-puntuazioa parekatzeko analisiak egin aurreko datu-basea erabili da, 2005 eta 2014 artean diagnostikaturiko pazienteak. Aldagai anitzeko Cox arrisku proportzionalen erregresio-analisi erabili da nomogramarako pronostiko-aldagai iragarleak hautatzeko, balioak $<0,05$ dituzten parametroak kontuan hartuta, eta p balioak $>0,10$ dituztenak kenduta. Emaitzak arrisku-ratio (HR) eta % 95eko konfiantza-tarte (CI) gisa deskribatu dira. $<0,05$ p balioak estatistikoki esanguratsutzat jo dira.

Gure hipotesia zen gastrektomia aringarria egin zaien pazienteetan ebakuntza egin aurretik biziraupena iragar daitekeela; horregatik, ebakuntza aurreko nomograma-eredu bi eraiki dira. Bi nomograma garatu dira, operatuz gero eta operatu ezean urte bateko eta bi urteko biziraupen-aukerak kalkulatzeko erabiltzeko. Eredu horrek kontuan hartzen ditu: adina, pTNM, diferentziazio-gradua, kimioterapia jasotzeko aukera, erresekatuak eta mota histologikoa. Parametro horiek kirurgia egin aurretik ebaluagarriak izan daitezkeela onartzen da. Nomogramak "R" programa estatistikokoaren "nomograma" funtzioa erabiliz eraiki dira.

4. Emaitzak

Azterketa honetan, adenokartzinoma gastrikoa duten 1.052 paziente hartu ziren kontuan, horietatik, % 33,08k (348k) minbizi hedatua zeukaten diagnostikoaren unean bertan (M1). Paziente horietatik 40ri (% 11,49) gastrektomia aringarria egin zitzaion, 308ri (% 88,5) kimioterapia aringarria eman zitzaion. Gainera, metastasi hepaticoa zuten 4 gaixori gastrektomiaz gain, gibeledako metastasektomia egin zitzaion (1. irudia).

1. irudia. Aztertutako populazioaren hautaketaren fluxu-diagrama.



Analisietan sartutako paziente guztiek lana aurrera eramateko beharrezko informazio osoa zuten. Ikerketa-taldeen ezaugarrien banaketa aurkezten da (2. taulan). Parekatze-analisen aurretik bi taldeen artean (gastrektomizatuak eta ez-gastrektomizatuak) hainbat aldagaitan ezberdintasun nabarmena zegoen. Alde batetik, gastrektomizatuena adinaren mediana 65 urtekoa zen, eta ez-gastrektomizatuena 70 urtekoa, beraz, erresekatuak gazteagoak ziren. Bestalde, ikusi zen urdailean lokalizazio distala zuten minbiziak gehiago operatzen zirela, urdailaren gorputzean lokalizatzen zirenekin konparatuta. Bi taldeen artean esanguratsua zen beste aldagai bat minbiziaren diferentziazio-gradua izan zen, gehiago operatzen ziren ondo diferentziazitutako tumoreak, eta, aldiz, gaizki diferentziazitutakoak ez horrenbeste. Gainerako faktoreak ondo orekatuta zeuden kasu eta kontrolen artean. Ikerketa honetan, 37 bikote parekatu ziren joera-puntuazioa parekatzeko analisiak erabiliz.

Biziraupen-mediana gastrektomia jaso zutenetan (1. taula) 8 hilabete gehiagokoa izan zen analisi ez-parekatuetan (gastrektomizatuak 11,2 hilabete, ez-gastrektomizatuak 3,77 hilabete) eta parekatutako analisietan 6 hilabetekoa (gastrektomizatuak 9,2 hilabete, ez-gastrektomizatuak 3,73 hilabete). Kaplan-Meier kurbetan ikus daitekeenez (2. eta 3. irudiak), analisi parekatu zein ez-parekatuetan biziraupena 6 hilabetera gastrektomizatueta % 70 ingurukoa den bitartean, ez-gastrektomizatueta % 35 ingurukoa baino ez da. Urte bateko biziraupena ere hobea da gastrektomizatueta (% 42 inguru) ez-gastrektomizatueta konparatuta baino (% 17 inguru).

Parekatzearen ostean (2. taula) ikusi zen aztertutako faktore guztietatik pronostikoan eragin zutenak tumorearen neurria (T), kimioterapia eta gastrektomia zirela. Adinean eta diferentziazio-graduan emaitzak ez dira estatistikoki adierazgarriak izatera heltzen, baina joera bat antzematen da. Seguruenik N handiago batekin adierazgarritasuna lortuko litzateke.

1. taula. Ikerketa-talde ezaugarriak.

	Ez-parekatuak (non matched)		Gastrektomizatutakoak (n)	Ez-gastrektomizatutakoak (n)	p	n
	Guztiak (n)					
Adina , mediana [Q1,Q3]	69,0		65,0		70,0	0,010
	[59;76]		[57,0;73,0]		[60,0;76,0]	
SEXUA: E	106 (% 30,5)		22 (% 33,8)		84 (% 29,7)	0,611
Lok:	170 (% 48,9)		30		140	0,024
Gorputzean			(% 46,2)		(% 49,5)	
Distala	72 (% 20,7)		21 (% 32,3)		51 (% 18,0)	
Proximala	106 (% 30,5)		14		92	
			(% 21,5)		(% 32,5)	
Nº M: 0	276 (% 79,3)		30 (% 46,2)		246 (% 89,9)	<0,001
Nº M: 1	58 (% 16,7)		29		29	
			(% 44,6)		(% 10,2)	
Nº M: >1	14 (% 4,02)		6 (% 9,23)		8 (% 2,83)	
Lok M:	25 (% 34,7)		14		11	0,317
Kartzinomatosia			(% 40,0)		(% 29,7)	
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)		20 (% 57,1)		26 (% 70,3)	
Ezezaguna	1 (% 1,39)		1 (% 2,86)		0	
T: T2-3	23 (% 6,61)		22		1	<0,001
			(% 33,8)		(% 0,35)	
T: T4b	5 (% 1,44)		5 (% 7,69)		0	
T: T4a	320 (% 92,0)		38 (% 58,5)		282 (% 99,6)	
N: N0	3 (% 0,87)		3 (% 4,76)		0	<0,001
	(% 6,38)		(% 34,9)			

N: Nx	320	38	282	
	(% 92,8)	(% 60,3)	(% 100)	
DIF GR:	43	17	26	0,001
Ondo/Moderatua diferentziatua	(% 12,4)	(% 26,2)	(% 9,19)	
Gaizki/Gutxi diferentziatua	73	14	59	
	(% 21,0)	(% 21,5)	(% 20,8)	
Ezezaguna	232 (% 66,7)	34 (% 52,3)	198 (% 70,0)	
MORF:	84	19	65	0,141
Difusoa	(% 24,1)	(% 29,2)	(% 23,0)	
Hesteetakoa	97 (% 27,9)	22 (% 33,8)	75 (% 26,5)	
Gainerakoak	167	24	143	
	(% 48,0)	(% 36,9)	(% 50,5)	
Kimioterapia	124 (% 36,4)	8 (% 12,3)	116 (% 42,0)	<0,001

Erradioterapia	6 (% 1,72)	0	6 (% 2,12)	0,384	348
Biziraupenaren denbora orokorra 1 urtera, Mediana [Q1,Q3]	4,62 [2,0;10,9]	11,2 [7,00;13,0]	3,77 [1,48;8,75]	<0,001	348
Parekatuak (matched)					
	Guztiak (n)	rektomizatuak (n)	Ez-gastrektomizatuak (n)	p	n
		[59;74]	[60,5;74,0]	[59,0;74,0]	
SEXUA: E	26 (% 35,1)	11 (% 30,6)	15 (% 39,5)	0,576	74
Lok:	36	18	18	0,891	74
Gorputzean	(% 48,6)	(% 50,0)	(% 47,4)		
Distala	24	12	12		

	(% 32,4)	(% 33,3)	(% 31,6)		
Proximala	14 (% 18,9)	6 (% 16,7)	8 (% 21,1)		
N° M: 0	2 (% 2,70)	1 (% 2,78)	1 (% 2,63)	0,889	74
N° M: 1	58 (% 78,4)	29 (% 80,6)	29 (% 76,3)		
N° M: >1	14 (% 18,9)	6 (% 16,7)	8 (% 21,1)		
Lok M:	25	14	11	0,317	72
Kartzinomatosa	(% 34,7)	(% 40,0)	(% 29,7)		
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)	20 (% 57,1)	26 (% 70,3)		
Ezezaguna	1 (% 1,39)	1 (% 2,86)	0		
T: T2-3	23 (% 31,1)	22 (% 61,1)	1 (% 2,63)	<0,001	74
T: T4b	5 (% 6,76)	5 (% 13,9)	0		
T: T4a	46 (% 62,2)	9 (% 25,0)	37 (% 97,4)		
N: N0	3 (% 4,28)	3 (% 8,82)	0	<0,001	71
N: N1-3	22 (% 31,0)	22 (% 64,7)	0		
N: Nx	46 (% 64,8)	9 (% 26,5)	37 (% 100)		
DIF GR:	12	7	5	0,263	74
Ondo/Moderatua diferentziatua	(% 16,2)	(% 19,4)	(% 13,2)		

Gaizki/Gutxi diferentziatua	16	10	6		
	46	19	27		
Ezezaguna	(% 62,2)	(% 52,8)	(% 71,1)		
MORF:	20	9	11	0,930	74
Difusoa	(% 27,0)	(% 25,0)	(% 28,9)		
Hesteetakoa	28	14	14		
	(% 37,8)	(% 38,9)	(% 36,8)		
Gainerakoak	26	13	13		
	(% 35,1)	(% 36,1)	(% 34,2)		

Kimioterapia	20 (% 27,0)	2 (% 5,56)	18 (% 47,4)	<0,001	74
Erradioterapia	1 (% 1,35)	0	1 (% 2,63)	1,000	74
Biziraupenaren denbora orokorra 1 urtera, Mediana [Q1,Q3]	6,08 [2,98;13]	9,20 [4,62;13]	3,73 [2,05;7,77]	<0,001	74

*Lok: lokalizazioa, Lok M: metastasiaren lokalizazioa, DIF GR: diferentziazio-gradua, MORF: morfologia

2. taula. Hilkortasunaren (urte batera) azterketa unibariantea.

	Ez-parekatuak (non matched)		p.ratio	p.overall	n
	ALL	HR			
SEXUA: G	242 (% 69,5)		Ref.	Ref.	0,869
SEXUA: E	106 (% 30,5)		1,02 [0,79;1,33]	0,871	
Lok: Proximala	106 (% 30,5)		Ref.	Ref.	0,789

Distala	72 (% 20,7)	1,12 [0,80;1,57]	0,517	
Gorputzean	170 (% 48,9)	1,08 [0,82;1,42]	0,595	
Nº M: 0	276 (% 79,3)	Ref.	Ref.	0,153
Nº M: 1	58 (% 16,7)	0,73 [0,53;1,02]	0,069	
Nº M: >1	14 (% 4,02)	0,77 [0,41;1,46]	0,427	
Lok M: Kartzinomatosia	25 (% 34,7)	Ref.	Ref.	0,974
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)	1,06 [0,60;1,90]	0,834	
Ezezaguna	1 (% 1,39)	0,96 [0,13;7,19]	0,965	
T: T2-3	23 (% 6,61)	Ref.	Ref.	0,005
T: T4b	5 (% 1,44)	3,52 [1,24;10,0]	0,018	
T: T4a	320 (% 92,0)	2,47 [1,38;4,41]	0,002	
N: N0	3 (% 0,87)	Ref.	Ref.	0,022
N: N1-3	22 (% 6,38)	0,96 [0,22;4,25]	0,955	
N: Nx	320 (% 92,8)	1,98 [0,49;7,97]	0,336	
DIF GR: Ondo/Moderatua diferentziatua	43 (% 12,4)	Ref.	Ref.	0,001
Gaizki/Gutxi diferentziatua	73 (% 21,0)	1,89 [1,18;3,03]	0,008	
	232	2,13	<0,001	

Ezezaguna	(% 66,7)	[1,40;3,24]			
MORF: Difusoa	84 (% 24,1)	Ref.	Ref.	0,015	348
Hesteetakoa	97 (% 27,9)	0,71 [0,51;1,00]	0,053		
Gainerakoak	167 (% 48,0)	1,10 [0,82;1,47]	0,517		
Kimioterapia	124 (% 36,4)	0,45 [0,34;0,58]	<0,001	<0,001	341
Erradioterapia	6 (% 1,72)	1,04 [0,43;2,51]	0,937	0,936	348
Erresekatuak	65 (% 18,7)	Ref.	Ref.	<0,001	348
Ez-erresekatuak,	283 (% 81,4)	2,76 [1,92;3,95]	<0,001		
	Parekatuak (matched)				
	ALL	HR	p.ratio	p.overall	n
Adina, [Q1,Q3]	mediana 66,0 [59,0;74,0]	1,03 [1,00;1,06]	0,036	0,036	74
SEXUA: G	48 (% 64,9)	Ref.	Ref.	0,314	74
SEXUA: E	26 (% 35,1)	1,33 [0,76;2,32]	0,312		
Lok: Proximala	14 (% 18,9)	Ref.	Ref.	0,485	74
Distala	24 (% 32,4)	1,63 [0,73;3,63]	0,232		
Gorputzean	36 (% 48,6)	1,41 [0,66;3,02]	0,373		
N° M: 1	58 (% 78,4)	0,29 [0,07;1,24]	0,096		

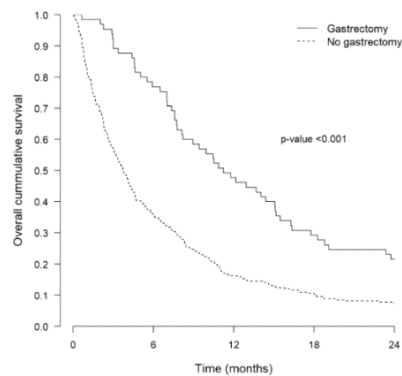
N° M: >1	14 (% 18,9)	0,30 [0,07;1,42]	0,130		
Lok M: Kartzinomatosis	25 (% 34,7)	Ref.	Ref.	0,974	72
Metastasia urrutira	46 (% 63,9)	1,06 [0,60;1,90]	0,834		
Ezezaguna	1 (% 1,39)	0,96 [0,13;7,19]	0,965		
T: T2-3	23 (% 31,1)	Ref.	Ref.	0,004	74
T: T4b	5 (% 6,76)	3,97 [1,37;11,5]	0,011		
T: T4a	46 (% 62,2)	2,67 [1,38;5,17]	0,003		
N: N0	3 (% 4,28)	Ref.	Ref.	0,032	71
N: N1-3	22 (% 31,0)	0,98 [0,22;4,35]	0,980		
N: Nx	46 (% 64,8)	2,17 [0,52;9,06]	0,286		
DIF GR: Ondo/Moderatua diferentziatua	12 (% 16,2)	Ref.	Ref.	0,064	74

Gaizki/Gutxi diferentziatua	16 (% 21,6)	3,14 [1,11;8,84]	0,031		
Ezezaguna	46 (% 62,2)	2,72 [1,06;6,96]	0,037		
MORF: Difusoa	20 (% 27,0)	Ref.	Ref.	0,455	74
Hesteetakoa	28 (% 37,8)	0,83 [0,41;1,67]	0,606		
Gainerakoak	26 (% 35,1)	1,25 [0,64;2,43]	0,511		

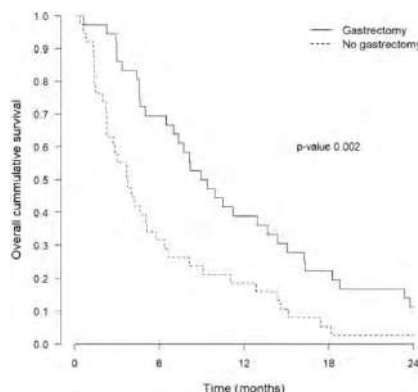
Kimioterapia	20 (% 27,0)	0,68 [0,36;1,29]	0,238	0,237	74
Erradioterapia	1 (% 1,35)	1,59 [0,22;11,7]	0,646	0,639	74
Erresekatuak	36 (% 48,6)	Ref.	Ref.	0,003	74
Ez-erresekatua	38 (% 51,4)	2,24 [1,29;3,89]	0,004		

*Lok: lokalizazioa, Lok M: metastasiaren lokalizazioa, DIF GR: diferentziazio-gradua, MORF: morfologia

2. irudia. Kaplan-Meier kurbak, parekatzerik gabe (non matched)



3. irudia. Kaplan-Meier kurbak, parekatuak (matched).



Aldagai anitzeko analisisetan (3. taula), gastrektomia jaso zuten pazienteak biziraupen global (BG) hobarekin erlazionatu ziren (HR= 0.17, CI95%= 0.11-0.29, p<0.001). Beraz, faktore pronostiko independentea zela frogatu zen. Gainera, T etapa eta diferentziazio-gradu txarragoa duten gaixoak BG pobre-

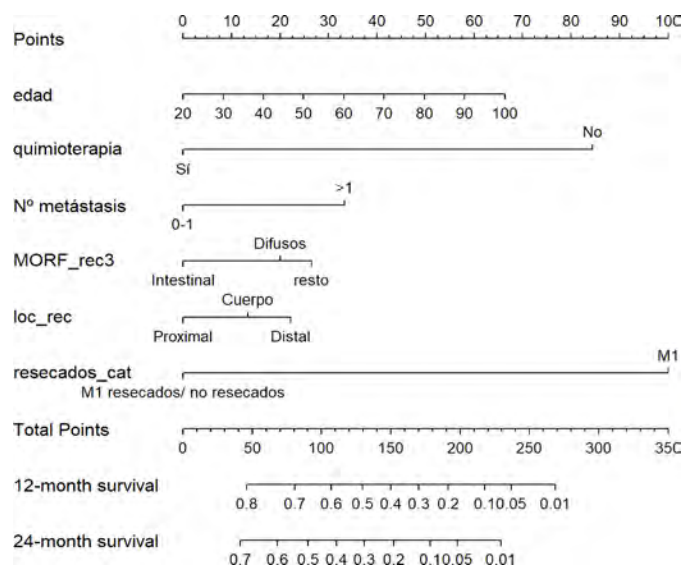
ago batekin erlazionatu ziren modu estatistikoki esanguratsuan. Aipatzekoa da, orobat, kimioterapia jasotzea biziraupen hobearekin oso lotuta dagoela ikusi dela.

3. taula. Arrisku proportzionalaren COX eredua, ikerketa multibariantean.

	Ez-parekatuak		P a r e k a t u a k			
	HR	% 95 CI		p-value	HR	% 95 CI
T: T4b	3,74	(1,3;10,73)	0,014	3,71	(1,25;11)	
T: T4a	1,06	(0,51;2,2)	0,879	1,53	(0,54;4,37)	
Gradua: gutxi edo gaizki diferentziatuak	2,23	(1,46;3,42)	<0,001	2,68	(1,02;7,05)	
Gradua: Ezezaguna	1,89	(1,17;3,05)	0,009	3,36	(1,13;9,95)	
Kimioterapia	0,23	(0,17;0,31)	<0,001	0,21	(0,1;0,45)	
Gastrektomizatua	0,17	(0,11;0,29)	<0,001	0,2	(0,07;0,56)	

Pronostikoan eragina duten ezaugarri independenteak identifikatu ostean, operatu aurreko nomograma bat sortu dugu (4. irudia). Diseinatu dago erabaki kirurgikoa hartu aurretik pronostikoa 1 urtera eta 2 urtera iragartzeko. Bertan kontuan hartzen diren faktoreak honako hauek dira: adina (20 urte 0 puntu izango lirarteke eta, aldiz, 80 urte izateak 50 puntu), kimioterapia (kimioterapia jasotzea 0 puntu diren bitartean, kimioterapia ez jasotzea 85 puntu inguru dira), metastasi kopurua (0-1= 0 puntu, >1= 32 puntu), histologia mota (hesteetakoa 0 puntu; difusoa, berriz, 22 puntu), tumorearen lokalizazioa urdailean (proximala 0 puntu, gorputzekoa 15, eta distala 25) eta, azkenik, gastrektomia (gastrektomizatuak 0 puntu, eta ez-gastrektomizatuak 100 puntu).

4. irudia. Nomograma.



5. Eztabaida

Minbizi gastrikoa mundu osoan minbiziarekin lotutako heriotza-kausa nagusietako bat da; izan ere, urdaileko minbizien heren bat diagnostikatzen direnerako metastasiak izaten dituzte. Horien tratamendua orain arte kimioterapia paliatiboa edo tratamendu aringarriak besterik ez ziren. Oro har, minbizi gastriko metastasikoa duten pazienteak sendaezintzat jotzen ziren. Tratamendu paliatiboaren kontzeptua urtez urte aldatu egin da, hasieran gaixotasuna sendatu ezin zenean helburua sintomak arintzea besterik ez zen, baina biziraupena ez zen aldatzen. Aldiz, azken urteetan, kontzeptua aldatu egin da, eta gaixotasuna sendaezina izan arren, tratamendu paliatiboak aplikatuz minbiziaren hedadura moteldu daiteke, gaixotasuna kronifikatuz eta biziraupena luzatu bizi-kalitate egokiarekin.

Gaur egun, kimioterapia berrien garapenarekin pronostikoa hobetu da eta % 35 inguru 6 hilabete baino gehiago bizi da. Gainera, kontuan izan behar da, tratamendu aringarrien (protesiak buxaduran, RT hemostatikoa odoljarioan) erabilgarritasuna urte batetik aurrera jaisten dela. Bestalde, aipatzekoa da minbizi batzuetan, hala nola bular, giltzurrun eta koloneko minbizietan, nahiz eta M1 izan, tumore primarioa kentzen dela. Urdailean aldiz, erresekzio kirurgikoa (gastrektomia) eztabaidagarria da, orain arte morbiditate altua baitzuen; hala ere, urdaileko kirurgiaren emaitzak hobetzen doaz. Hilkor-tasuna <% 1 da, eta konplikazio larrien tasa % 5-10 ingurukoa. (10)

Gure helburu nagusia zen urdaileko minbizi metastasikoaren pronostikoan gastrektomiaren eragina neurtzea. Ikerketa honen emaitzen arabera gastrektomia egiteak minbizi gastriko hedatua duten gaixoen biziraupena hobetu dezakeela ikusi da. Lortu dugu frogatzea gastrektomizatuetan biziraupena-mediana ez-gastrektomizatuekin konparatuta 8 hilabete gehiagokoa izan zela (ez-gastrektomizatuetan 3 hilabeteko biziraupena eta gastrektomizatuetan 11 hilabetekoa), hau da, gastrektomizatuetan biziraupena 3 aldiz handiagoa da. Gainera, gastrektomiak bizi-kalitatea ere hobe dezake, tumore primarioak eragiten dituen konplikazio ohikoenen tasa murrizten baitu: odoljarioak, zulaketa eta buxada. Beraz, minbizi gastriko metastasikoan gastrektomia onuragarria izan daiteke, biziraupena zein bizi-kalitatea hobetzen dituelako. Lehen mailako tumorearen erresekzioak tumorearen immunosupresioaren karga murriztu dezakeela uste da, baita metastasi berrien iturria kendu ere.

Gehiago operatzen ziren paziente gazteagoak, minbiziaren lokalizazio distala zutenak eta ondo diferentziatutako tumoreak. Aukeraketa-alborapena gutxitzeko PSM (matched analysis) erabili da. Kasuak parekatu dira tumorearen eta gaixoaren faktoreekiko, eta emaitzak mantentzen direla egiaztatu da.

Hainbat ikerketa daude gureak bezalako emaitzak dituztenak. SEER datu-baseetan oinarritutako atzera begirako analisiaren emaitzek frogatu zuten IV. estadioko minbizi gastrikoa duten pazienteetan

gastrektomia aringarriak biziraupena hobetzen duela (11). Zenbait atzera begirako analisik eta beste metanalisi txikiago batzuek ere epe luzerako emaitza hobek frogatu zituzten gastrektomia aringarria jasan zuten pazienteentzat, kimioterapia aringarriarekin bakarrik konparatuz. (12,13,14,15)

Aldiz, badago ausazko ikerketa prospektibo bakarra (REGATTA), zeinak ez duen erakusten BGaren hobekuntzarik gastrektomizatutako pazienteetan (BGaren mediana, 16,6 hilabete gastrektomiarik gabe eta 14,3 hilabete gastrektomizatueta). Hala ere, saiakuntza garaia baino lehen amaitu zen eta muga esanguratsu batzuk izan zituen. Haren emaitzak alboratua egon daitezke, kontuan hartu behar delako Korean eta Japonian minbizien % 70 inguru gastrektomia distalak direla. Bigarrenik, REGATTAK aho bideko kimioterapia erabili zuen zain barnekoaren ordez. Gainera, gastrektomia aringarria ez zitzaizen hautatutako pazienteei egin, ez ziren indikazio kirurgikoak kontuan izan. (16)

AIO-FLOT 3 azterketa II. faseko azterlana da, era prospektiboz ebaluatu zuen FLOT kimioterapia bidezko tratamendu neoadyubantearen bideragarritasuna minbizi gastriko metastasikoa zuten pazienteengan, ezin baita ahaztu urdaileko minbizi metastasikoa gaixotasun sistemikoa dela. Azterketa horrek frogatu zuen kimioterapia neoadyubantea jaso eta ondoren, kirurgia egin zitzaizen gaixotasun metastasikoa zuten pazienteek biziraupen hobea zutela frogatu zuen; SG mediana 31,3 hilabetekoa izan zen kirurgia egin zitzaizen pazienteentzat, eta 15,9 hilabetekoa gainerako pazienteentzat. Hala ere, azterketa hori ez zen aleatorizatu izan, eta kirurgiarekin tratatutako pazienteetan alborapen bat egon daiteke, pazienteak kirurgiarako kimioterapiaren eta komorbilitateen erantzunaren arabera aukeratu baitziren.(17)

Pazienteen aukeraketa egokia oso garrantzitsua da kirurgian. Ondo hautatu behar dira kirurgiarekin onura aterako duten gaixoak, horretarako paziente aproposaren ezaugarri zehatzak zehaztu behar dira, kontuan hartuz gaixoaren egoera basala, gaixotasunaren ezaugarri histologiko eta genetikoak, minbiziaren hedapena, etab. Gastrektomiarako indikazio egokiak garatuz, alde batetik, teknika horren bidez biziraupena luzatuko zaion gaixoa identifikatuko dugu, eta bestetik, ekidin onura gabeko interbentzioak. Urdaileko minbizi hedatuan ez daude indikazio kirurgikoak guztiz ezarrita, ikerketa-lan honetan sortutako ebakuntza aurreko nomogramak baliagarriak izan daitezke gastrektomiaren indikazio egokiak definitzeko. Idealki, nomograma horiek kanpoko kohorte batean baliozkotu beharko liriateke, edo beste erakunde batzuetako datuak erabiliz, hori dela eta, ezin izan ditugu nomogramak baliozkotu.

Ikerketa honek hainbat muga ditu; N baxuegia erabili da, eta gainera, unizentrikoa da (Gurutzeta Ospitaleko erregistroa erabili da). Bestalde, nomogramak ezin izan dira baliozkotu. Emaitza horiek egiaztatzeko, ausazko ikerketa prospektiboa egin beharko litzateke. Badaude batzuk martxan, esate baterako, RENAISSANCE ikerketa (18). Ikerketa horrek minbizi gastriko metastasiko mugatuan gastrektomiak duen garrantzia ikertzen du.

6. Ondorioak

Gastrektomiak minbizi gastriko hedatuaren biziraupena hobetzen duela ikusi da, eta faktore pronostiko independentea dela frogatu da. Hala ere, ausazko ikerketa prospektibo beharko litzateke, ikerketa honek dituen hainbat muga gainditzeko.

Minbizi gastriko metastasikoa gaixotasun sistemikoa dela kontuan izan behar da, ondorioz, gastrektomia aringarriak hautatutako paziente batzuei mesede egin liezaiekeen arren, ez da ahaztu behar terapia sistemiko egokia ere eman behar zaiela gaixoei.

Gastrektomiarako pazienteak ondo aukeratu behar direla ikusi da, eta indikazio kirurgikoak izan behar dira kontuan. Kirurgia aurreko balorazio horretarako baliagarriak dira sortutako nomogramak.

7. Bibliografia



1. SEOM: Las cifras de cancer en España 2021 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; D.L.2021 [Kontsulta: 2023-05-29]. 20 or. Eskuragarri:https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
2. Kinoshita J, Yamaguchi T, Moriyama H, Fushida S. Current status of conversion surgery for stage IV gastric cancer. Surg Today. 2021 Aza;51(11):1736-1754.
3. SEOM [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; [2022]. Cáncer gástrico; [Kontsulta: 2023-05-29. 14 or. Eskuragarri: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?start=1>
4. American Society of Clinical Oncology (ASCO): Cancer.net [Internet]. Alexandria (Virginia): ASCO; © 2005-2022. Cáncer de estomago. [2019] [Kontsulta: 2023-05-29]; [2019]. Eskuragarri: <https://www.cancer.net/es/tipos-HYPERLINK> "https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-"de-cancer/cancer-de-estomago/estad%C3%ADsticas.
5. Guzmán BS, Norero ME. Cáncer gástrico. RMCLC. 2014; 2014; 25(1):105-113.
6. Hierro GA, de Uime FEP, González FL. Comportamiento clínico, epidemiológico, endocópico e histológico del cancer gástrico de tipo epitelial. Rey Cubana Iny Biomed.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014;513(7517):202-9.
8. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012 Ira;3(3):251-61.
9. Quintana A, Sarriugarte A, Agirre L. Kirurgia orokorreko eskuliburua. [Leioa?]: EHUKo argitalpen zerbitzua, D.L. 2020; 528 or.
10. Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Reim D, Piessen G, Costa PMD, Reynolds JV, Meyer HJ, Morgagni P, Gockel I, Santos LL, Jensen LS, Murphy T, D'Ugo D, Rosati R, Fumagalli Romario U, Degiuli M, Kielan W, Mönig S, Kołodziejczyk P, Polkowski W, Pera M, Schneider PM, Wijnhoven B, de Steur WO, Gisbertz SS, Hartgrink
11. H, van Sandick JW, Botticini M, Hölscher AH, Allum W, De Manzoni G. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRO-DATA Registry: A European Retrospective Observational Study. Ann Surg. 2020 Aza;272(5):807-813.
12. He X, Lai S, Su T, Liu Y, Ding Y, Quan S, Si J, Sun L. Survival benefits of gastrectomy in gastric cancer patients with stage IV: a population – based study. Oncotarget, 2017 Aza 20;8(63): 106577-106586.
13. Ebinger SM, Warschkow R, Tarantino I, Schmieid BM, Güller U, Schiesser M. Modest overall survival improvements from 1998 to 2009 in metastatic gastric cancer patients: a population-based SEER analysis. Gastric Cancer. 2016 Uzt;19(3):723-34.

14. He MM, Zhang DS, Wang F, Wang ZQ, Luo HY, Jin Y, Wei XL, Xu RH. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One*. 2013 Apr;8(12):e83921.
15. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. Gastrectomy for stage IV gastric cancer. a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2014 May;34(5):2079-85.
16. Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, Zhou B, Xu H. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013 Apr 5;13:577.
17. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, Iwasaki Y, Hyung WJ, Takagane A, Park DJ, Yoshikawa T, Hahn S, Nakamura K, Park CH, Kurokawa Y, Bang YJ, Park BJ, Sasako M, Tsujinaka T; REGATTA study investigators. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):309-318.
18. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklacher J, Schmalenberg H, Luley KB, Prasnikar N, Egger M, Probst S, Messmann H, Moehler M, Fischbach W, Hartmann JT, Mayer F, Höffkes HG, Koenigsmann M, Arnold D, Kraus TW, Grimm K, Berkhoff S, Post S, Jäger E, Bechstein W, Ronellenfitsch U, Mönig S, Hofheinz RD. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(9):1237-1244.
19. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, Novotny A, Pauligk C, Homann N, Jungbluth T, Reissfelder C, Caca K, Retter S, Horndasch E, Gump J, Bolling C, Fuchs KH, Blau W, Padberg W, Pohl M, Wunsch A, Michl P, Mannes F, Schwarzbach M, Schmalenberg H, Hohaus M, Scholz C, Benckert C, Knorrenschild JR, Kanngießner V, Zander T, Alakus H, Hofheinz RD, Roedel C, Shah MA, Sasako M, Lorenz D, Izbicki J, Bechstein WO, Lang H, Moenig SP. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer*. 2017 Apr 28;17(1):893.

Postmortem esplantatutako bihotzeko gailuen berrerabileraren bideragarritasuna eta horren gaineko iritziak

Feasibility and opinions of postmortem reuse of explanted cardiac devices

Iñigo Lorenzo Ruiz

Erizaintza I Departamentua, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Sarriena, Leioa.
BioCruces-Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo.

Inigo.lorenzo@ehu.eus

Laburpena

Gaixotasun kardiobaskularrak heriotza-kausa nagusia dira diru-sarrera baxuko eta ertaineko herrialdeetan. Herrialde horietan, bihotzeko gailuetarako (adibidez, taupada-markagailuak) sarbidea mugatuta dago, haien kostu handia dela eta. Errenta altuko herrialdeetan, gailuak postmortem esplantatu ohi dira, oraindik urteak funtzionatzeko batera dutelarik. Egoera hori ikusita, erabilitako bihotzeko gailuak berrerabiltzea aukera bideragarri eta seguru gisa aurkeztu da azkenaldian.

Ikerketa honek nazio-mailan postmortem esplantatzen diren gailu elektroniko kardiakoak errenta baxu eta ertaineko herrialdeetara dohaintzan ematearen bideragarritasuna aztertzea izan zuen helburu.

Horretarako, literatura zientifikoaren berrikuspen bat egin zen. Ondoren, iritzi-inkestak egin zitzaizkien bihotzeko elektroestimulazio-terapietako espezialistei, bihotzeko gailuak zituzten pazienteei eta Boliviako ospitale batean gailu berrietarako sarbiderik ez zuten pazienteei praktika horiei buruz. Azkenik, inguruko ehorztetxeetan postmortem esplantatutako gailuen bi lagin aztertu ziren.

Literaturaren berrikuspenaren emaitzek perspektiba positiboak islatu zituzten dohaintza egiteari dagokionez errenta altuko eta baxuko herrialdeetan. Bolivian egindako ikerketan, gailu berrietarako sarbiderik ez zuten pazienteetan gailuak berrerabiltzearen aldeko jarrera ikusi zen. Bihotzeko elektroestimulazio-terapietako espezialisten gehiengoak esplantatutako gailuak dohaintzan ematearen aldeko lehentasun handia erakutsi eta berrerabilera alternatiba seguru eta etikotzat hartu zuen. Gailuak inplantatuta zituzten pazienteek ere dohaintza egiteko borondate handia erakutsi zuten, gailu berrietarako sarbiderik ez dutenei laguntzeko. Gainera, 6 hilabeterik behin ehorztetxeetan gailuen bilketa estandarizatu bat aplikatuz, postmortem esplantatzen diren gailuen % 50 berrerabil zitekeela aurkitu zen.

Ondorioz, nazio-mailan postmortem esplantatutako bihotzeko gailuen dohaintza-programa bat sortzea bideragarria izan daiteke errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetako paziente askori tratamendu-alternatiba bat eskaintzeko, nahiz eta praktika horren segurtasuna eta eraginkortasuna bermatzeko protokolo estandarizatuen ikerketa eta garapen gehiago behar diren.

Gako-hitzak: Gailu kardiako inplantagarriak, berrerabilera, errenta baxuko eta ertaineko herrialdeak, bideragarritasuna, iritziak.

Iñigo Lorenzo Ruiz

Abstract

Cardiovascular diseases are a major cause of death in low- and middle-income countries, where access to cardiac implantable electronic devices is limited due to high costs. However, in high-income countries, many of these devices are explanted postmortem with significant battery life remaining. In the light of this, the reuse of used cardiac devices has emerged as a viable and safe option.

This study aimed to assess the feasibility of establishing a national program for donating postmortem cardiac devices to low- and middle-income countries.

The research involved a comprehensive literature review, opinion surveys conducted among specialists in cardiac electrostimulation therapies, patients with cardiac devices, and patients without access to new devices in a Bolivian hospital. Additionally, two samples of postmortem explanted devices from local funeral homes were analyzed.

The results indicated positive perspectives on donation in both high- and low-income countries, with a preference for device reuse among patients lacking access to new devices in Bolivia. Specialists in cardiac electrostimulation therapies expressed a strong inclination towards donating explanted devices. Patients with implanted devices also demonstrated a willingness to donate their explanted devices. Furthermore, regular collections of postmortem explanted devices from funeral homes revealed that 50% of the devices could be reused.

These findings suggest the feasibility of establishing a national program for donating postmortem explanted cardiac devices, which could provide a treatment alternative for many patients in low- and middle-income countries. Nonetheless, further research and the development of standardized protocols are necessary to ensure the safety and effectiveness of this practice.

Keywords: Implantable cardiac electronic devices, reuse, low- and middle-income countries, feasibility, opinions.

Bidalia: 23/06/08

Onartua: 23/08/26

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.565>

1. Sarrera eta helburuak

Gaixotasun kardiobaskularrak heriotza-kausa nagusietako bat dira, eta munduan erregistratzen diren heriotzen heren bat eragiten dute, gutxi gorabehera(1). Azken hamarkadetan gaixotasun kardiobaskularrengatiko hilkortasuna mundu osoan gutxitu bada ere, errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetan arazo handia dira gaur egun, gaixotasun kardiobaskularrengatiko heriotzen hiru laurden baino gehiago herrialde horietan gertatzen baitira(2).

Gaixotasun kardiobaskularren artean, behaketa kliniko arruntak dira bihotz-erritmoaren nahasteak, eta hainbat nahasmendu barne hartzen dituzte, hala nola nodulu sinusalaren disfunczioa eta kondukzio aurikulobentrikularren anomaliak(3). Patologia horiek eragin handia dute pazienteen bizikalitatean, ariketa fisikorako tolerantzia baxua, neke iraunkorra eta sinkope errepikakorrek direla eta. Horiek guztiak diru-sarrera baxuko eta ertaineko herrialdeetako baldintza zorrotzetan bizi diren paziente gaixoak are gehiago ahultzen dituzten sintomak dira(4). Bihotz-erritmoaren nahasteen tratamendu arrunta bihotza bere forma iraunkorrean artifizialki estimulatzea da, bihotzeko gailu inplantagarri baten bidez(5). Gailu horiek bizitzaren iraupena eta kalitatea hobetzen dutela frogatu da bihotz-erritmoaren nahasmendu desberdinak dituzten pazienteetan(6). Hala eta guztiz ere, mota horretako gailu kardiakoetarako sarbidea mugatuta dago toki batzuetan, haien kostu altua dela eta; izan ere, kostu horrek, askotan, diru-sarrera baxuko eta ertaineko herrialdeetan bizi diren pertsonen urteko "per capita" errenta gaintzen du(4). Gauzak horrela, kalkulatzen da urtero milioi bat pertsona inguru hiltzen direla diru-sarrera baxuko eta ertaineko herrialdeetan, gailu kardiako inplantagarrietarako sarbide faltagatik(7).

Bihotzeko gailu berrien kostu handia dela eta, erabilitako bihotzeko gailuak berrerabiltzea aukera bideragarri eta seguru moduan aurkeztu da azken hamarkadetan(7). Erabilitako gailuak birprozesatzea eta berrinplantatzea ez da kontzeptu berria, taupada-markagailuak berrerabiltzea ohikoa baitzen 1990eko hamarkada baino lehen Europako herrialde ugarian, hala nola Suedian, Norvegian, Herbehereetan edo Italian(8-11). Gerora, erabilera bakarreko gailu medikoak berrerabiltzearen arriskuei buruzko araudi zorrotzagoak eta gailu berrietarako irisgarritasun handiagoak zirela eta, praktika hauek alde batera utzi ziren sarrera altuko herrialde gehienetan(12). Bien bitartean, diru-sarrera baxu eta ertaineko herrialde askotan, gailuak berrerabiltzeak ohiko praktika izaten jarraitzen du, berri bat eskuragarri ez dagoenean(13).

Azken urteotan, erabilitako gailuen berrerabilpenaren inguruko literatura zientifikoa eta interesa gero eta handiagoa da. Zenbait lanek praktika hauen segurtasuna aztertu dute, aurretik beste paziente batzuetan erabilitako gailuak berrezartzeak dakartzan arriskuak aintzat hartuta(13-15). Azken meta-analisiak 9 kohorte-azterketa egin zituen, guztira 6.875 pazienteren laginarekin, eta horietatik 2.189k berrerabilitako gailuak jaso zituzten. Emaitzek nabarmendu zuten ez zegoela desberdintasun esanguratsurik gailu berrerabilien eta berrien artean, infekzio-tasak (OR: 0,98; % 95eko KI: 0,60 - 1,60), funtzionamendu okerra (OR: 1,58; % 95eko KI: 0,56 - 4,48), bateriaren agortze goiztiarra (OR: 1,96; % 95eko KI: 0,81 - 4,72) edo erlazionatutako heriotzak, bat ere ez baitzen jakinarazi, alderatuta(16). Hori dela eta, ebidentzia horretatik abiatuta eta mota hauetako patologien pronostikoa kontuan hartuta, erabilitako gailuak berrerabiltzea aukera seguru gisa aurkezten da, alternatiba gailurik ez edukitzea litzatekeenean(17).

Horrela, Estatu Batuetan eta Frantzia adibidez, pazienteek, ospitaleek eta ehorztetxeek dohaintzan emandako gailu erabiliak bildu eta errenta baxu eta ertaineko herrialdeetara bidaltzen dituzten ekimenak sortu dira, gailu berrietara beste sarbide-aukerarik ez duten pazienteetan berrerabiltzeko(18).

Nahiz eta nazio-mailan oraindik ikertu gabe egon, ikusi da gailu askok bateriaren iraupen nahikoa zutela erabiltzailea hil eta urteetan berrerabili ahal izateko. Beraz, hil ondorengo dohaintza gailu funtzionalen iturri potentziala dela kontsideratzen da(19). Edonola ere, errenta altuko herrialde gehienetan dauden kalitate- eta arau-estandarrak beteko ez lituzketen gailu birprozesatuak baliabiderik ez duten pazienteetan berrerabiltzeak hainbat kezka sor ditzake(18,19). Hori dela eta, beharrezkotzat jo zen gailuen berrerabilera-kate horretan inplikaturako eragileen iritziak identifikatzea.

2. Hipotesia eta helburuak

Testuinguru hori kontuan hartuta, nazio-mailan bihotzeko gailuen dohaintza- eta berrerabilera-ekimen bat sor zitekeela planteatu zen. Horretarako, ikerketa-proiektu bat kontzeptualizatu zen, errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetan berrerabiltzeko gailuen balizko dohaintzari buruzko ikuspuntuak eta iritziak identifikatzeko helburuarekin. Horrez gain, postmortem esplantatutako gailuen lagin baten funtzionaltasuna aztertu zen inguruko ehorztetxeen lankidetzari esker.

3. Material eta metodoak

3.1 Errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetan bihotzeko gailuak berrerabiltzearen gaineko iritzien literatura-berrikuspena

Lehenik eta behin, datu-baseetan eskuragarri zegoen literatura zientifikoaren berrikuspena egin zen, errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetako pazienteetan berrerabiltzeko bihotzeko gailu inplantagarrien dohaintzari buruzko ikuspuntuak identifikatzeko eta sintetizatzeako, praktika horien onargarritasuna testuinguruan jartze aldera.

Iñigo Lorenzo Ruiz

Horretarako, bilaketa bat egin zen 2021eko urtarrila eta apirila bitartean PubMed, Web of Science eta Scopus datu-baseetan. “Pacemaker, artificial”, “Defibrillators, implantable”, “Equipment reuse” and “Public Opinion”. Horiez gain, honako termino hauek ere bilatu ziren: “Pacemaker”, “Defibrillator”, “Cardiovascular Implantable”, “Implantable Pulse Generator”, “Reprocess*”, “Recycling”, “Reuse”, “Reutilization”, “Recovery”, “Cadaver*”, “Postmortem”, “Donation”, “Preference*”, “Perspective*”, “Views”, “Attitude*” eta “Survey”. Bilaketa-estrategia adierazitako terminoak edo haien trunkamenduak konbinatuz ezarri zen, parentesiak eta AND eta OR operadore boolearrak erabiliz.

Bilaketa ingelesez edo gaztelaniaz argitaratutako artikuluetara mugatu zen. Datu-baseen emaitzak ez ziren denboran mugatu azterketa-gaiaren ikuspegi zabalagoa lortzeko. Era berean, artikulua potentzialki garrantzitsuak ez baztertzeko, beste bilaketa bat egin zen hainbat aldizkari espezializatutan: Circulation, Pace-Pacing eta Clinical Electrophysiology, Journal of Cardiovascular Electrophysiology aldizkarietan edo sarbide irekiko Authorea biltegian. Azkenik, elur-bolaren metodoa erabiliz, berrikuspenean jasotako artikuluen erreferentziak berrikusi ziren, deskribatutako bilaketa-estrategia erabiliz kontuan hartu gabeko ikerketa osagarriak ote zegoen egiaztatzeko.

Taupada-markagailu edota desfibriladore inplantagarrien berrerabilerari buruz pazienteek, biztanleria orokorrak, medikuek, osasun-langileek eta industriak eta hileta-sektoreak dituzten ikuspegi, lehentasun, jarrera eta iritzien gaineko lehen ikerketa guztiak sartu ziren. Aldiz, baztertu egin ziren bihotz-patologia edo kirurgia mota batzuei buruzko ikuspegiak, gailuak bizitzaren amaieran desaktibatzeari buruzko ikuspegiak, berrikuspen-artikuluak eta literatura grisa.

3.2 Bihotz-estimulazioko adituen esplantatutako gailuen ohiko kudeaketa, lehentasunak, berrerabilerari buruzko iritziak eta kezak, eta ezaugarri soziodemografikoekiko korrelazioak

Ondoren, inkesta bat egin zen elektroestimulazioko terapietan espezializatutako elektrofisiologoek edota kardiologoek ikuspuntu, iritzi eta kezak identifikatzeko. Horretarako, Kardiologiako Espainiako Elkartearen Erritmo Elkartearekin, hau da, kardiologoek elkarrekin zientifikoekin (n=832), kontaktatu zen. Zehazki, ikerketaren xehetasunak eta sareko inkesta anonimo eta borondatezko baterako esteka zituen informazio-orri bat bidali zen Erritmo Elkarteko bazkideen harremanetarako posta elektronikoko pertsonalera.

Parte hartzeko zirkularra hiru olatu sekuentzialetan bidali zen, batetik bestera 20 egun naturaleko epea ezarrita. Datu-bilketa 2020ko abenduaren hasieran abiatu zen, eta 2021eko urtarrilaren bukaeran amaitu. Datuak biltzeko tresna Hughey et al.-ek eta eta Logani et al.-ek antzeko lagin eta helburuarekin egindako aurreko ikerketetan oinarritutako lineako inprimaki autoadministratua izan zen(20,21). Azken galdetegiak 31 galdera barnebildu zituen, hainbat motatakoak: dikotomikoak, aukera anitzekoak eta erantzun laburrekoak.

Datu demografikoak bildu ziren, hala nola, sexua, adina, titulua, espezialitate profesionala, urteetako esperientzia eta lan-erakundearen mota. Hurrengo galderen bidez, inplantatutako gailuak izanik, jarraipenean zizuten pazienteen kopuruari buruzko datuak bildu ziren: urteko inplanteen kopurua eta mota, esplantatzen zizuten gailuen kopurua eta ohiko kudeaketa, esplantatzen zizuten gailuei buruzko lehentasunak eta pazienteek aurretiazko borondateen dokumentu bat izateari buruzko iritziak. Post-mortem inplanteen kudeaketari dagokionez dituzten nahien eta gailuak berrerabiltzearen inguruko kezken berri emateko ere eskatu zitzaizkien.

Azkenik, parte-hartzaileek gailuen berrerabilerari lotutako hainbat adierazpen positiborekin zuten adostasun-maila adierazi zuten, Likert eskala baten bidez (1=Erabat ados, 2=Ados, 3=Neutro, 4=Desados, 5=Erabat desados).

3.3 Gailu kardiakoak dituzten pazienteek berrerabilerari dagokionez dituzten ezagutzak, lehentasunak eta iritziak, eta ezaugarri soziodemografikoekiko korrelazioak

Bihotzeko gailuak zituzten pazienteei ere inkesta bat egin zitzaion haien ezagutzak, lehentasunak eta iritziak ezagutzeko. Horretarako, ikerketari buruzko informazio-orriak eta baimen informatuak banatu ziren Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko elektrofisiologia-zerbitzuan. Parte-hartzaileak hautatzeko, gailu kardiako baten eramailea izatea ezarri zen barne-irizpide gisa.

Laginketa 2021eko otsailaren hasieran abiatu zen, eta 2021eko urriaren amaieran bukatu. Epe horretan elektrofisiologia-zerbitzuan ohiko kontsulta batera joan ziren eta gailuak zituzten pazienteei ikerketaren berri eman zitzaion, eta haien lankidetzara eskatu. Interesa zuten pazienteek harremanetarako telefonoa eta ordutegi egokia adierazi zuten, gero telefono bidezko inkestan parte hartzeko. 16 galdera zituen ad hoc galdetegi bat diseinatu zen horretarako, eta galdera irekiak, galdera dikotomikoak eta erantzun anitzeko galderak baliatu ziren berori osatzeko.

Datu soziodemografiko hauek ere jaso ziren: adina, sexua, ikasketa-maila, egoera zibila, seme-alaben kopurua, maskoten jabetza, aurretiazko borondateen dokumentua edo bizi-testamentuak edukitzea, eta haien gorpuzkien hil ondorengo manipulazioari buruzko lehentasunak.

Era berean, gailu motari, inplantatutako gailuen kopuruari, lehen gailuaren inplantazio-datari eta esplantatutako gailuen ohiko kudeaketaren ezagutzari buruzko datuak bildu ziren; zehazki, gailua ospitale batean edo beilatokian esplantatuko bazen. Era berean, haien gailuaren kudeaketari buruzko lehentasunak ere bildu ziren bi kasuetan.

Azkenik, pazienteek aurretiazko borondateen dokumentua edukitzearekiko adostasun-maila adierazi zuten. Izan ere, dokumentu hori eginda, pazienteak berak aukera du zendu ondoren gailu horren kudeaketarako dituen lehentasunak adierazteko, baita gailua dohaintza-programa bati emateko prestutasuna jasotzeko ere. Adostasuna Likert eskalaren arabera adierazi zuten (1= Guztiz ados, 2= Ados, 3= Neutro, 4= Desados, 5= Erabat desados).

3.4 Paziante boliviarren gailu elektronikoko kardiakoak berrerabiltzeari buruzko iritziak eta ezaugarri soziodemografikoekiko korrelazioak

Helburua taupada-markagailuen berrerabilerari buruz Boliviako pazienteek dauzkaten iritziak baloratzea eta gailu berri bat ordaintzeko gaitasunaren eta beste faktore soziokultural batzuen arabera alderatzea izan zen.

Ikerketa George Duez Herri Ospitalean egin zen. Irabazi-asmorik gabeko izaera pribatuko 2. mailako arreta medikoko zentro bat da, eta Boliviako Sucre hiriko eta inguruko auzoetako familia behartsuak artatzen ditu.

Guztira, 2021eko ekaina eta uztaila bitartean ospitalera joandako pazienteei 17 galdera zituen 180 inkesta anonimo, borondatezko eta hetero-administratu egin zitzaizkien. Dena den, parte-hartzaileak ez ziren hautatu gailu berri batera sarbiderik zuten ala ez kontuan hartuta, biztanleria orokorraren iritzi zabalago bat jasotzeko. Inkestarako erabilitako tresna Hughey et al.-ek antzeko ikerketa batean erabilitakoan oinarritzen zen(22).

Instrumentua galdera demografikoz osatuta zegoen, besteak beste: adina, sexua, ikasketa-maila, lan-egoera, egoera zibila, seme-alaben kopurua, osasun-egoera, gaixotasun kardiobaskularren historia pertsonala eta familiarra, gailu kardiako bat behar duten senitartekoen edo lagunen presentzia eta taupada-markagailu barri bat ordaintzeko gaitasuna. Taupada-markagailu berri baten kostua tokiko monetan (bolivianoa) 700 dolarren baliokidea zela kalkulatu zen, Boliviako gobernuak taupada-markagailuak eskuratzeko lizitazioetan oinarrituta. Gainera, parte-hartzaileek gailuen berrerabilerari buruzko bost baieztapen positiborekin zuten adostasun-maila adierazi zuten, bost puntuko Likert motako eskala erabiliz (1= Erabat ados, 2= Ados, 3= Neutro, 4= Desados, 5= Erabat desados).

Iñigo Lorenzo Ruiz

3.5 Ehorztetxeetan edo erraustegietan esplantatutako gailu kardiakoen berrerabilgarritasuna

Azkenik, Euskal Autonomia Erkidegoko (EAE) ehorztetxeetan eta/edo erraustegietan esplantatutako gailu kardiakoen bi lagin bildu eta aztertu dira.

Esplantatutako gailuen lehen azterketa pilotua egin zen, gerora, bigarren gailuen analisi-azterketa bat prestatzeko eta esplantatu ondoren gailuen bateria agortzea ahalik eta gehien murrizteko diseinatutako protokolo espezifiko batez baliatuz. Horrela, ehorztetxeetan esplantatutako lehen lagin hori aztertu ondoren eta aurreko ikerketetan oinarrituta (n= 78 - 3176), 200 gailuko laginaren tamaina kalkulatu zen analisia egiteko(23).

2020ko azaroan hasi zen azterketa-protokoloa zabaltzen hileta-zerbitzuetako zentroetara mezu elektronikoak bidaliz. Horretarako, EAEko hileta-zerbitzuen enpresa guztiei (n=33) bidali zitzaizkien azterketaren informazio-orriak. Era berean, Bizkaiko Beila Zerbitzuen Enpresen Elkartearekin harremanetan jarri ginen, ikerketaren zabalkunde handiagoa lortzeko.

Inklusio-irizpide gisa, parte hartuko zuten zentroek beren instalazioetan gailuen esplantazioak maiz egitea ezarri zen.

Ondoren, inklusio-irizpidea bete eta parte hartu nahi zuten zentroekin eta enpresekin jarri ginen harremanetan (n=9), prozesuaren, laginen eta bildu beharreko dokumentazioaren azalpen zehatza emateko. Horrez gain, gailuak modu seguruan gordetzeko xehetasunak ere eman zitzaizkien.

Parte-hartzaileei ikerketari buruzko informazio-orrien kopia idatziak eta elektronikoak eta dohaintza-baimenak eman zitzaizkien, zendutako eramaileen senideek edo legezko tutoreek sinatzeko. Era berean, zentroi lagin-poltsa hermetikoak eman zitzaizkien, gailuak gordetzeko ontziak eskuragarri egon ezean erabiltzeko. Horrez gain, gailuak ateratzeko, lehen garbiketa egiteko, manipulatzeko eta ontziratzeke gida bat ere eman zitzaien. Ondoren, gailuak bildu eta Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko elektrofisiologia-departamentuan analizatu ziren (**1. irudia**).

1. irudia: Postmortem erauzitako gailuaren analisi prozesua.



Azkenik, zentro bakoitzean ikerketak irauin zuen bitartean gertatu ziren heriotzei eta errausketa-tasari buruzko informazioa bildu zen, ondoren ikerketak hartzen zuen eskualdeko jarduera osoaren ehunekoa zenbatetsi ahal izateko. Horrela, urtero berreskura litezkeen gailu berrerabilgarrien gutxi gorabeherako estimazioa egin zen.

4. Emaitzak

4.1. Errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetan bihotzeko gailuak berrerabiltzearen gaineko iritzien literatura-berrikuspena

Berrikuspenaren helburua betetzen zuten zortzi argitalpen identifikatu eta aztertu ziren. Emaiza nagusiak bi esparru zabaletan bildu ziren, errenta altuko herrialdeen eta errenta baxuko eta ertaineko herrialdeen pertzepzio, lehentasun, jarrera eta iritziei buruzko gailuen dohaintzaren eta berrerabileraren inguruan, hain zuzen. Berrerabileraren inguruko ikuspuntu positiboak identifikatu ziren diru-sarrera altuko herrialdeetako eta inplantatutako gailu bat zuten paziente gehienetan, haien familiako kideetan, beilatokietan eta mediku espezializatuen artean, baita errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetako mediku espezialista eta hartzaile izan zitezkeen pazienteetan ere(24).

4.2. Bihotz-estimulazioko adituen iritzia eta kezka esplantatutako gailuen ohiko kudeaketa, lehentasun eta berrerabilerari buruz, eta ezaugarri soziodemografikoekiko korrelazioak

Bihotzeko elektroestimulazio-terapietako espezialisten ohiko kudeaketari, lehentasunei, iritziei eta kezken analisiari dagokionez, 42 erantzun lortu ziren (erantzun-tasa: % 5). Esplantatutako gailuak gizakietan (% 61,9) edo animalietan (% 31) berrerabiltzeko lehentasun handia zuten. Parte-hartzaileen gehiengoak uste zuen gailuak berrerabiltzea segurua, etikoa eta arrazoizko alternatiba zela gailu berririk eskuragarri ez bazegoen. Horrez gain, adierazi zuten eroso sentituko zirela pazienteei hil ondorengo dohaintza kontuan hartzeko eskatzean, eta berresterilizatutako gailuak ezartzeko prest, baldin eta gailu berririk eskuragarri ez bazegoen. Inkestatutako % 57,1ek uste zuten onuragarria izango litzatekeela gaixoek hil ondoren gailuen kudeaketari dagokionez euren nahiak islatu ahal izateko dokumentu bat edukitzea. Gailuak berrerabiltzeari buruz gehien aipatu zituzten kezka gailuak gaizki funtzionatzea (% 57,1) eta infekzioa (% 54,8) izan ziren(25).

4.3. Gailu kardiakoak dituzten pazienteen berrerabilerari buruzko ezagutzak, lehentasunak eta iritzia, eta ezaugarri soziodemografikoekiko korrelazioak

Bihotzeko gailuak zituzten pazienteen ezagutzen, lehentasunen eta iritzien analisiari dagokionez, 118 pazienteek hartu zuten parte ikerketan (parte-hartzeen ehunekoa: % 86,7). Ospitaleetan eta beilatokian esplantatutako gailuen ohiko kudeaketari buruzko ezagutza gutxi erakutsi zuten parte-hartzaileek; izan ere, bi kasuetan, gehienek prozesua ez zutela ezagutzen adierazi zuten (% 65,3 eta % 61,9, hurrenez hurren). Parte-hartzaile gehienek gailuak gizakietan berrerabiltzeko dohaintzan ematearen aldeko lehentasuna adierazi zuten, gailua ospitalean edota ehortzetxeetan esplantatua izatekotan (% 86,2 eta % 79,3, hurrenez hurren). Haien gailua gailu berrietarako sarbiderik ez duten pazienteetan berrerabiltzeko ekimen bati dohaintzan emango lioketen galdetzean, % 89,8 baieztapen horrekin ados edo erabat ados agertu ziren(26).

4.4. Paziente boliviarren gailu elektronikoko kardiakoak berrerabiltzeari buruzko iritzia eta ezaugarri soziodemografikoekiko korrelazioak

Guztira 150 erantzun lortu ziren (% 83ko erantzun-tasa). Parte-hartzaileen % 46 ados edo guztiz ados egongo lirake berresterilizatutako gailu bat jasotzearekin arriskuak gailu berri baten antzekoak balira, % 34 ados egongo lirake infekzio-arriskua gailu berri batena baino handiagoa balitz, eta % 35 ados egongo lirake matxura izateko arriskua gailu berri batekin alderatuta handiagoa balitz. Datuek erakutsi zuten parte-hartzaileen % 40,8 prest egongo lirakekeela hil ostean beren gailua dohaintzan emateko, eta % 33 senitarteko gailu bat emateko prest agertu ziren. Erabilitako gailuak birprozesatzeko kezka nagusien artean, infekzioa aipatu zuten % 32k, gailuaren funtzionamendu okerra % 30ek, bateriaren deplezio goiztiarra % 11k eta beste kezka batzuk, hala nola kultura, lege-

Iñigo Lorenzo Ruiz

edo erlijio-kontuak, parte-hartzaileen % 16k. Gainerako %11k adierazi zuen ez zuela inolako kezkarik gailuen berrerabileraren inguruan. Taupada-markagailurik ordaindu ezin zutela adierazi zuten parte-hartzaileak, ordaindu zezaketenen aldean, berresterilizatutako gailu bat jasotzearen aldekoagoak ziren honako baldintza hauetan: arrisku orokorrak antzekoak balira (% 61 vs % 26,5, $p<0,001$); infekzio-arriskua handiagoa balitz (% 48 vs % 14,7, $p<0,001$); edo matxura izateko arriskua handiagoa balitz (% 45,5 vs % 18,2, $p<0,001$) gailu berriekin alderatuta. Erlazio hauen konprobaziorako Pearson-en khi karratuaren proba gauzatu zen(27).

4.5. Ehorztetxeetan edo erraustegietan esplantatutako gailu kardiakoen berrerabilgarritasuna

Azkenik, gailuen analisiari dagokionez, parte hartu duten zentroek 6.472 heriotza artatu dituzte (eskualdean erregistratutako heriotza guztien % 28,05). Guztira 214 gailu kardiako inplantagarri bildu ziren (% 90,2 taupada-markagailuak eta % 9,8 desfibriladoreak). Bildutako 214 gailuetatik 100ek (% 46,7) 4 urte baino gehiago zituzten edo bateriaren % 75 baino gehiago geratzen zitzairen, baina osorik mantendu ziren eta ez zuten funtzionamendu okerren frogarik erakutsi; beraz, berrerabilgarritzat jo ziren(28).

5. Eztabaida eta ondorioak

Errenta altuko herrialdeetatik errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetara bihotzeko gailu berrerabilgarrien dohaintzari buruzko ikuspegi orokorrak positiboak dira aztertutako talde guztietan.

Tokiko perspektibei dagokienez, Espainiako Erritmoaren Elkarteko mediku espezialista gehienek ikuspegi positiboa dute, errenta baxuko eta ertaineko herrialdeetan bihotzeko gailu inplantagarriak berrerabiltzeko. Era berean, bihotzeko gailu ezargarriak dituzten paziente gehienek iritzi positiboa erakutsi dute beren gailuak diru-sarrera baxuko eta ertaineko herrialdeetara emateari dagokionez. Gainera, gailu berrietarako sarbiderik ez duten pazienteek orokorrean iritzi positiboak dituzte gailuak berrerabiltzeari buruz.

Gailuen analisiari dagokionez, kudeaketa-protokolo estandarizatu bat aplikatuz eta seihileko bilketa baten bidez agerian geratu da ehorztetxeetan edo erraustegietan post-mortem esplantatutako bi bihotz-aparatutik batek bateria, osotasun eta funtzionamendu egokia dituela berrerabili ahal izateko.

Ondorioz, ikerketa honen emaitzek iradokitzen dute ehorztetxeetan esplantatutako bihotz-gailuen dohaintza eta berrerabilera alternatiba bideragarria izan daitekeela diru-sarrera baxuko eta ertaineko herrialdeetan pazienteek gailuetarako duten sarbidea hobetzeko. Hala ere, kudeaketa-protokolo estandarizatuen ikerketa eta garapen gehiago behar dira praktika horren segurtasuna eta eraginkortasuna bermatzeko. Horrela, gaur egun alde aurretik erabilitako gailuak berri baterako sarbiderik ez duten pazienteei soilik eskaini behar zaizkie, gailu birprozesatu bat jasotzearen gogoetak eta arrisku potentzialak adostasun informatuaren bidez jakinaraziz(29).

6. Eskerrak eta oharrak

- Eskerrak eman nahi nizkieke nire tesiko zuzendariei, Larraitz Gaztañaga eta Xabier Marichalarri, Haritz Arrizabalaga doktoreari, Basurtuko Ospitaleko eta Unibertsitateko kideei eta haien balia bideei, eta ikerketa hauetan parte hartu duten pertsona orori.
- Lan hau honako doktore-tesi honetatik eratorria da: Lorenzo, I. (2023). Reutilización de dispositivos cardíacos implantables en países de ingresos medios y bajos (Doktorego-tesia). Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa.

7. Erreferentzia bibliografikoak

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c2023. Enfermedades cardiovasculares; [Kontsulta: 2022-05-05]. Eskuragarri: : https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010 Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958-1959.
3. Gaztañaga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mecanismos de las arritmias cardiacas. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):174-185. doi:10.1016/j.recesp.2011.09.018
4. Mkojo P, Bahiru E, Ajjola OA, Bonny A, Chin A. Cardiac arrhythmias in low- and middle-income countries. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(2):350-360. doi:10.21037/cdt.2019.09.21
5. Iuzzo, Paul. Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices [Internet]. Humana Totowa, NJ: Springer Nature; 2005 [Kontsulta: 2023/01/22]. XIV, 470 or. Doi: 10.1007/978-1-59259-835-9.
6. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 May 1;43(17):1651.
7. Runge MW, Baman TS, Davis S, Weatherwax K, Goldman E, Eagle KA, Crawford TC. Pacemaker recycling: A notion whose time has come. *World J Cardiol.* 2017;9(4):296. doi:10.4330/wjc.v9.i4.296

8. Linde CL, Bocray A, Jonsson H, Rosenqvist M, Rådegran K, Rydén L. Re-used pacemakers--as safe as new? A retrospective case-control study. *Eur Heart J*. 1998;19(1):154-157. doi:10.1053/euhj.1997.0728
9. Sedney MI, Rodrigo FA, Bizot JH, Buis B. [Reuse of pacemakers]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1986;130(9):399-402.
10. Feruglio GA, Pagani T. Pacemaker reutilization: a study of biological factors and a clinical experience (author's transl). *G Ital Cardiol*. 1978;8:315-317.
11. Grendahl H. [Reuse of implanted pacemakers]. *Tidsskr den Nor laegeforening Tidsskr Prakt Med ny raekke*. 1994;114(29):3420-3423.
12. CPG Sec. 310.100 Pacemaker Reuse. [Internet] Guidance Portal. [Kontsulta: 2022-07-05]. Eskuragarri: <https://www.hhs.gov/guidance/document/cpg-sec-310100-pacemaker-reuse>
13. Sinha SK, Sivasambu B, Yenokyan G, Crawford TC, Chrispin J, Eagle KA, Barth AS, Rickard JJ, Spragg DD, Vlay SC, Berger R, Love C, Calkins H, Tomaselli GF, Marine JE. Worldwide pacemaker and defibrillator reuse: Systematic review and meta-analysis of contemporary trials. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(11):1500-1507. doi:10.1111/pace.13488
14. Hasan R, Ghanbari H, Feldman D, Menesses D, Rivas D, Zakhem NC, Duarte C, Machado C. Safety, efficacy, and performance of implanted recycled cardiac rhythm management (CRM) devices in underprivileged patients. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(6):653-658. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03061.x
15. Baman TS, Meier P, Romero J, Gakenheimer L, Kirkpatrick JN, Sovitch P, Oral H, Eagle KA. Safety of pacemaker reuse: a meta-analysis with implications for underserved nations. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(3):318-323. doi:10.1161/CIRCEP.110.960112
16. Psaltikidis EM, Costa EAM, Graziano KU. Reuse of pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: systematic review, meta-analysis and quality assessment of the body of evidence. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(6):553-567. doi:10.1080/17434440.2021.1927706
17. Sinha SK, Ezeh EO, Marine JE. Postmortem pacemaker reuse: Charity for most but not all. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33(3):481-482. doi:10.1111/jce.15369

18. Baman TS, Kirkpatrick JN, Romero J, Gakenheimer L, Romero A, Lange DC, Nosowsky R, Fuller K, Sison EO, Tangco RV, Abelardo NS, Samson G, Sovitch P, Machado CE, Kemp SR, Morgenstern K, Goldman EB, Oral H, Eagle KA. Pacemaker reuse: an initiative to alleviate the burden of symptomatic bradyarrhythmia in impoverished nations around the world. *Circulation*. 2010;122(16):1649-1656. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970483
19. Sedhai YR, Ochasi A, Basnyat S, Acharya D, Clark P. Cadaveric Donation and Post-mortem Reuse of Pacemakers and Defibrillators in Nepal: Medical, Legal and Ethical Challenges. *J Adv Intern Med*. 2017;6(1):14-20. doi:10.3126/jaim.v6i1.18314
20. Hughey AB, Desai N, Baman TS, Gakenheimer L, Hagan L, Kirkpatrick JN, Oral H, Eagle KA, Crawford TC. Heart Rhythm Society members' views on pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator reuse. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(8):969-977. doi:10.1111/pace.12418
21. Logani S, Gottlieb M, Verdino RJ, Baman TS, Eagle KA, Kirkpatrick JN. Recovery of pacemakers and defibrillators for analysis and device advance directives: electrophysiologists' perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(6):659-665. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03032.x
22. Hughey AB, Muthappan P, Badin A, Baman T, Baig-Ansari N, Jawed F, Khan AB, Jiang Q, Hughey KL, Toruño RJ, Machado C, Refaat MM, Zakka P, Hotait M, Eagle KA, Crawford TC. Patients' and family members' views on pacemaker reuse: An international survey. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33(3):473-480. doi:10.1111/jce.15367
23. Lorenzo Ruiz I, Arrizabalaga Arostegi H, Fernández Atucha A. Battery life of cardiac implantable electronic devices explanted in funeral homes: a potential resource for underserved nations. *Expert Rev Med Devices*. 2022 Urr 5:1-5. doi: 10.1080/17434440.2022.2130757.
24. Lorenzo Ruiz I. Reuse of cardiac implantable electronic devices in developing countries perspectives: A literature review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Feb;45(2):241-249. doi: 10.1111/pace.14422.
25. Ruiz IL, Arantzamendi LG, Mendia XM. Spanish Rhythm Association member's perspectives on cardiac implantable electronic device reuse in low- and middle-income countries. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022 Uzt 15. doi: 10.1007/s10840-022-01304-y.

Iñigo Lorenzo Ruiz

26. Ruiz IL, Arantzamendi LG, Mendia XM, Zeballos RM, Diaz LA. Patients' opinions on cardiac implantable electronic device reuse in Bolivia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022 Ira 20. doi: 10.1007/s10840-022-01375-x.
27. Ruiz IL, Arostegi HA, Arantzamendi LG. Knowledge, preferences of post-explant management and opinions towards reuse of patients with cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2023 Urt 4. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.12.035.
28. Lorenzo Ruiz I. Longevity and potential reusability of cardiac implantable electronic devices explanted in funeral homes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2023 Api 28. doi: 10.1111/pace.14703.
29. Ochasi A, Clark P. Reuse Of Pacemakers In Ghana And Nigeria: Medical, Legal, Cultural And Ethical Perspectives. *Dev World Bioeth*. 2015;15(3):125-133. doi:10.1111/dewb.12047

Kimioterapiaren ondorengo anemiaren eta sukar-neutropeniaren maneia

Management of anemia and febrile neutropenia in patients treated for malignancy

June Landa Alberdi¹, Larraitx Leunda Eizmendi¹, Miren Ercilla Liceaga², Maitane Umerez Igartua², Aitziber Lizardi Mutuberria³, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran¹, Mikel Urretavizcaya Anton¹, Idoia Beristain Aramendi¹, Leire Ulacia Epelde¹

Donostia Unibertsitate Ospitaleko farmazialariak¹
Mendaro Ospitaleko farmazialariak²
Elizondo Lanbide Eskola³

june.landaalberdi@osakidetza.eus

Laburpena

Gaixo onkologikoen artean, ohiko konplikazioak dira anemia eta sukar-neutropenia, batez ere kimioterapia jasotzen dutenen artean. Eragin desiragaitz horiek garaiz diagnostikatu eta tratatzea beharrezkoa da, gaixoen biziraupenean eta bizi-kalitatean eragin negatiboa baitute.

Gako-hitzak: anemia, sukar-neutropenia, kimioterapia.

Abstract

Anemia and febrile neutropenia are common complications among oncology patients that are being treated with chemotherapy. It is important to get an early diagnosis and treatment of these undesirable side effects, as both have a negative impact on life quality and mortality.

Keywords: anemia, neutropenia, chemotherapy.

1. Kimioterapiaren ondoriozko anemiaren maneia

Anemia eta burdin falta ohiko konplikazioak dira tumore solidoak zein hematologikoak dituzten gaixoetan, batez ere kimioterapia jasotzen dutenetan. Eritropoesian zein burdinaren homeostasian aldaketak egon daitezke, gaixotasun onkologikoaren edota tratamendu kimioterapikoaren ondorioz. Anemia mota desberdinen artean, folatoen eta B12 bitaminaren gabezia gutxitan izan ohi da kausa gaixo horietan (1-4).

Nekea eta bizi-kalitatearen okertzearekin lotzen da anemia. Ondorioen artean, antineoplasikoen erantzun gutxitua eta biziraute orokor txikiagoa daudela esan daiteke, baina ezin izan da kausalitate-harreman zuzenik ezarri (1-4).

1.1. Fisiopatologia

June Landa, Larraitz Leunda, Miren Ercilla, Maitane Umerez, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Mikel Urretavizcaya, Idoia Beristain eta Leire Ulacia

Hematopoiesia odoleko zelulen sorrera-prozesuari deritzo. Pertsona helduetan, hezur-muinean gertatzen da. Odoleko zelula guztiak bere burua berritzeko gaitasuna duen zelula ama pluripotential batetik datoz, eta mikroinguruneko estimuluei erantzunez, zelula aurrekari mota batera edo bestera desberdintzen dira. Ondoren, zelula horiek desberdintzen joango dira faktore estimulatzaile espezifikoek esker (1-4).

Eritropoietina (EPO) eritrozitoen ugaltze- eta heldze-prozesuaz arduratzen den hormona da. Giltzurrunean sortzen da % 95ean, eta gainerakoa hepatozitoetan. Hipoxia tisularra da oinarritzeko estimulua EPO hormona sortzeko. Ondoren, zelulen gainazaleko hartzailera atxikitzen da, eta hainbat seinale aktibatzen ditu, horien artean apoptosia (heriotza zelularra) eta eritrozitoen ugaltzea eragin dezaketenak (1-4).

Eritrozitoen aurrekarien heldze-prozesuan, azido folikoa, B12 bitamina, burdina eta B6 bitamina ezinbestekoak dira. Beraz, sustantzia horien eskuragarritasunak ere erregulatuko du eritropoiesia (1-4).

Anemia hemoglobinarean (Hb) jaitsiera edota odolean dauden globulu gorrien gutxitzea da. Beraz, oxigenoa garraiatzeko gaitasuna murriztua duten gaixotasunen multzoa da. Osasunaren Mundu Erakundeak gizonezkoetan Hb < 13 g/dL eta emakumezkoetan Hb < 12 g/dL izatean ezartzen du muga (5).

1.2. Tratamendua

Globulu gorrien transfusioa oinarritzkoa izan da anemiaren tratamenduan, eta horrela izaten jarraitzen du Hb maila azkar igo behar den kasuetan. Hala ere, giza eritropoietinaren genearen klonazioak bide berri bat ireki zuen 1984. urtean. Era horretan, giza eritropoietina errekonbinantea kantitate nahikoan sintetizatzea eta terapeutikan erabiltzea ahalbidetuz (4).

1.2.1. Eritropoiesiaren agente estimulatzaileak (EAE)

Kimioterapia jasotzen ari diren pertsona helduetan anemia tratatzeko onartuak daude EAEak. Horrelako tratamendua erabili aurretik, burdin gutxiegitasuna zuzendu eta bestelako kausak ere aztertu behar dira. Kimioterapia edo kimioerradioterapia jasotzen ari diren gaixoetan, EAEak honako kasuetan erabil daitezke: anemia sintomatikoa eta Hb < 10 g/dL dutenetan edo anemia asintomatikoa eta Hb < 8 g/dL dutenetan (1-4).

Terapia honen helburua 12 g/dL inguruko hemoglobina lortzea da, eritrozitoak transfunditzeko beharrik izan gabe (1-3).

Pertsonen arteko aldakortasuna dela eta, batzuetan Hb-aren balio handiagoak edo txikiagoak ikus ditzakegu. Horregatik, ezinbestekoa da gaixo horiek monitorizatzea eta dosia doitzea Hb balio optimoak lortzeko (Hb 10-12 g/dL), betiere, ≥ 12 g/dL balioak ekidinez. Kimioterapia amaitu ondoren, 4 astez jarraitzea komeni da EAE-ekin (1-3).

EAE-en erabileraren arriskuen artean, arrisku tronbotikoaren eta hilkortasunaren igoera (betiere Hb > 12g/dL gaineratik eta epe laburreko Hb igoera azkarrei lotuta) daude. Tumore-progresioa egon daitekeela ere esan izan da, baina ez daude nahiko ikerketa hori baieztatzeko (1-3).

1.2.2. Burdina

Burdin gabezia funtzio zelularrerako burdinaren eskuragarritasun-eskasia bezala definitzen da. Burdin gabezia absolutuak, berriz, burdin erreserbak agortuta daudela adierazten du eta burdinaren erabilgarritasun-eskasiak, izenak dioen bezala, erabilgarri ez dagoela adierazten du, nahiz eta burdin erreserbak betetik egon. Gaixo onkologikoetan burdin gabezia absolutua batez ere odol-jarioen ondorioz gertatu ohi da. Gainera, burdinaren homeostasia gutxitua egoten da, zitokina

proinflamatorioen eta hepzidinareen erregulazio positiboaren (burdina odolera jariatzeaz arduratzen den proteina nagusia) ondorio gisa (1-3).

Hainbat ikerketaren arabera, EAE-*ez gain zain barneko burdina administratzeak bizi-kalitatearen hobekuntza, globulu gorrien transfusioak gutxitzea eta EAE-en dosi txikiagoak behar izatea dakarrela ondorioztatu dute. Bestalde, aho bidez burdina hartzeak ez du onura esanguratsurik erakutsi.*

Zain barneko burdinaren administrazioa erreakzio anafilaktikoen identifikazio eta maneian ohituta dagoen pertsona sanitarioaren ikuskerarekin egin beharra dago. Behin administratu ondoren, gutxienez 30 minutuz behatu behar dira gaixoak (1-3).

1.2.3. Globulu gorrien transfusioa

Egungo gida klinikoan aholkuei jarraituz, globulu gorrien transfusioa anemia sintomatiko larria dutenentzat erreserbatzen da, Hb balio seguruak lortzeko (7-8 g/dL). Kimioterapiaren ondoriozko anemiaren tratamendu desberdinen onurak eta arriskuak ondorengo taulan deskribatzen dira (1. taula) (1-3).

1. taula. Kimioterapiaren ondoriozko anemiaren tratamendu desberdinen onurak eta arriskuak (1-3)

Tratamendua	Onurak	Arriskuak
EAEak	*Globulu gorrien transfusio-behar murriztua *Anemiaren sintomen hobekuntza	*Tronbosi-arriskua areagotua *Globulu gorrien aplasia totala (ezohikoa*) *Hilkortasun-igoera, batez ere kimioterapia edota erradioterapian ez dauden pazienteetan *Kasuen % 60ko eraginkortasuna du soilik *Burdinaren erabilgarritasun-eskasia izatera bultzatzen du eta eraginkortasunaren galera denboran zehar
Zain barneko burdina	*Burdin gabeziaren ondoriozko anemia zuzentzen du *Globulu gorrien transfusioen erabilera gutxiagotzen du *EAE-en eraginkortasuna hobetzen du	*Epe luzeko segurtasuna ez dago ezarria onkologian
Globulu gorrien transfusioa	*Hb eta hematokritoaren igoera azkarra *Anemiaren sintomen hobekuntza azkarra	*Arrisku tronbotikoaren igoera *Transfusioaren eta zirkulazio-sistemaren gainkargaren ondoriozko erreakzioak *Zenbait patogenoren transmisioa *Biziraupenaren gutxitzea, kirurgiarekin tratatzen diren zenbait minbizitan

**Giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa duten gaixo ez onkologikoetan*

2. Kimioterapiaren ondoriozko sukar-neutropenia

Temperatura orala $>38,3$ °C izatea edo 2 orduren barruan bi aldiz >38 °C izatea eta neutrofiloen kontaketa absolutua $<500/\mu\text{l}$ izatea da sukar-neutropenia. Kimioterapiaren ondoriozko konplikazio ohikoa eta larria da. Hilkortasuna areagotzea, osasun-baliabide gehiagoren beharra eta kimioterapiaren

June Landa, Larraitz Leunda, Miren Ercilla, Maitane Umerez, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Mikel Urretavizcaya, Idoia Beristain eta Leire Ulacia

dosi-jaitsiera ekar ditzake. Sukar-neutropeniaren ondoriozko hilkortasun-tasa jaisten joan da pixkanaka, baina oraindik ere esanguratsua izaten jarraitzen du (6-8).

Kimioterapia-pauta desberdinek zein gaixoaren ezaugarri klinikoek eragin zuzena dute sukar-neutropenia garatzeko orduan. Arrisku hau neurtzeko, balioztaturiko tresna batzuk daude, eta emaitzaren arabera arrisku larri (>% 20), arrisku ertain (% 10-20) edo arrisku baxu (<% 10) bezala sailka daiteke. Sukar neutropenikoa garatzeko arriskua neurtzen duen tresna horietako bat CISNE indizea da (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia). CISNE indizeak kontuan hartzen dituen parametroen deskribapena 2. taulan agertzen da (6-9).

2. taula. CISNE indizea (6-9)

	Puntuak
ECOG-PS ^β ≥ 2	2
Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa	1
Gaixotasun kardiobaskular kronikoa	1
Mukositis-gradua ^Ω ≥2	1
Monozitoak <200/∑l	1
Estresaren ondoriozko hipergluzemia	2

Puntuazioaren arabera, honela sailkatuko litzateke: arrisku baxua (0 puntu), arrisku ertaina (1-2 p) eta arrisku handia (≥ 3 p)
^βECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
^ΩMukositis-gradua: "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria"-ren arabera

CISNE indizeaz gain, badaude beste komorbilitate batzuk sukar-neutropenia izateko arriskua areagotzen dutenak, besteak beste, >65 urte izatea, gaixotasuna aurreratua egotea, lehenago ere kimioterapia edo erradioterapia hartu izana, sukar-neutropenia aurretik eduki izana, infekzio aktiboa izatea, kirurgia egin berria edo zauri irekia izatea, GIBa (giza immunoeskasiaren birusa) izatea, giltzurrun-gutxiegitasuna izatea, gibel-gutxiegitasuna izatea, profilaxirako antimikrobianoak ez erabiltzea, granulozitoen kolonien faktore estimulatzaileak ez erabiltzea, mukositis izatea, gaixotasun kardiobaskularrak izatea edo egoera funtzional edota nutrizional eskasa izatea. Bestalde, erabilitako farmako zitotoxikoek ere arrisku desberdina izan dezakete, eta horien konbinazioek arriskua areagotu dezakete, beraz kontuan hartu behar dira (6-9).

Kimioterapia-pauta desberdinek zein gaixoaren ezaugarri klinikoek eragin zuzena dute sukar-neutropenia garatzeko orduan. Arrisku hau neurtzeko, balioztaturiko tresna batzuk daude, eta emaitzaren arabera arrisku larri (>% 20), arrisku ertain (% 10-20) edo arrisku baxu (<% 10) bezala sailka daiteke. Sukar neutropenikoa garatzeko arriskua neurtzen duen tresna horietako bat CISNE indizea da (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia). CISNE indizeak kontuan hartzen dituen parametroen deskribapena 2. taulan agertzen da (6-9).

2.1. Profilaxi primarioa

2.1.1. Granulozito-kolonien faktore estimulatzaileak (G-CSF)

Sukar-neutropenia izateko arriskua handia eta ertaina den kasuetan (azken horretan, gorago aipaturiko komorbilitateak ere egonez gero), G-CSFak profilaxi primario bezala erabiltzea gomendatzen da, horrela, sukar-neutropeniaren arriskua % 50ean gutxitu daiteke. Profilaxia kimioterapia mielotoxikoa amaitu eta gutxienez 24 ordura hasi behar da. Iraupenari dagokionez, ez dago argi, baina gida klinikoek neutrofiloen kopurua normalizatu bitartean jarraitzea gomendatzen dute (6-11).

2.1.2. Antimikrobianoak

Antimikrobianoen erabilera ohikoa da profilaxi modura, kimioterapia hartzen duten gaixoetan.

- Antibiotikoen kasuan, arrisku baxua dutenean eta neutropeniaren iraupena <7 egunekoa izatea espero denean, ez da gomendatzen. Bestalde, neutropeniaren iraupena 7 egun baino gehiagokoa izango dela uste denean, neutropenia gainditu arte antibiotikoa hartzea komeni da. Gidek ziprofloxazinoa 500 mg/12 orduetik behin hartzea aholkatzen dute. Horrez gain, Pneumocystis jirovecci-ren infekzio-arriskua dutenek (adibidez, ≥ 20 mg prednisona edo dosi baliokidea dutenek ≥ 1 hilabetean edo purinen analogoetan oinarrituriko kimioterapia hartzen dutenek) trimetoprim-sulfametoxazola hartzea iradokitzen da.
- Antifungikoak: sukar-neutropeniaren arrisku handia dutenekin edo injertoaren aurkako ostalariaren gaixotasuna dutenekin azolak edo ekinokandinak erabil daitezke neutropenia hobetu arte.
- Antibiralak: transplante hematopoietikoa jasango dutenek edo leuzemia tratatzeko indukzio-kimioterapia hartuko dutenek eta herpes sinplearentzat seropositiboak badira, nukleosidoen analogo antibiralekin profilaxia egitea komeni da (adibidez, aziklobirra), leukozito-mailak normalizatu arte edo mukositisia sendatu arte. B hepatitisaren errektibazio-arriskua dutenak, aldiz, nukleosidoen analogoekin (tenofobir, entekabir) hastea komeni da. Gripearri dagokionez, kimioterapiaren dauden gaixoen, gaixoen ingurukoek eta osasun-langileek txertoa hartzea komeniko litzateke (6-13).

2.2. Tratamendua

Sukar-neutropenia garatuz gero, azkar diagnostikatu eta tratatzeko beharra dago. Antibiotikoekin berandu hasteak, alde batetik, ospitaleratzearen iraupena luzatu eta, beste aldetik, hilkortasuna areagotzen du. Tratamendua aukeratzeko orduan, espektro zabalekoa eta Pseudomonas aeruginosa tratatzeko balio duena aukeratzeko saiatu behar da. Betiere, inguruko epidemiologia bakterianoa eta erresistentzien egoera kontuan hartuz.

Gaixoen sukar-neutropeniarekin jarraitzen badu, nahiz eta espektro zabaleko antibiotikoa eduki eta lagin mikrobiologikoak negatiboak izan, infekzio fungiko baten susmoan pentsatu behar da. Antifungikoekin hastea da gomendia. Antifungikoaren aukeraketa arriskuaren, klinikaren, aurretik jasotako profilaxiaren eta proba desberdinen (galaktomananoaren antigenoa, biriketako tomografia axial konputarizatua (TAC)) emaitzen arabera izango da.

Iraupena neutrofiloen kopuruaren eta gaixoaren egoera klinikoaren menpe egongo da.

- Sukarrik gabe baldin badago >72 ordu eta neutrofiloak $>500/\mu\text{l}$: amaitu
- Sukarrik gabe baldin badago >72 ordu eta neutrofiloak $<500/\mu\text{l}$: amaitu tratamendu antibiotikoa eta ziprofloxazinoarekin jarraitu profilaxi modura neutrofiloak $>500/\mu\text{l}$ izan arte.
- Kultibo positiboak edo jatorri infekzioso jakina badu: iraupena desberdina izango da sindromearen arabera (6-13).

3. Bibliografia

1. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, Hofmann A, Link H, Littlewood T, Ludwig H, Österborg A, Pronzato P, Santini V, Schrijvers D, Stauder R, Jordan K, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018; 29 (Supplement 4): iv96–iv110.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Hematopoietic growth factors. v.2.2020, 2020.
3. Douglas Rizzo J, Browers M, Hurley P, Seidenfeld J, Somerfield MR, Temin S. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice

- Guideline Update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010; 116: 4045-4059.
4. Flores Balcázar C, Rosales Pérez S, Galván Salazar G, López Navarro O. Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. *iMedPub Journals*. 2015; 11 doi: 10.3823/1217.
 5. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) [Kontsulta 2023/04/05]. Eskuragarri: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf
 6. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Apro M, Herrsd J, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, 1 September 2016, Pages v111–v118, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
 7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Prevention and treatment of cancer-related infections. v.1.2020, 2019.
 8. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO, on behalf of the American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3199-3212.
 9. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston K, Strasfeld L, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1443-1453.
 10. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston K, Strasfeld L, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 3043-3054.
 11. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Peter Donnelly J, Kearny N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 8-32.
 12. Comité de Política Antibiótica- Hospital Universitario Donostia. Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas. 2ª Edición. Donostia: Comunicación OSI Donostialdea; 2017.
 13. Mensa J. et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. Edición del 2022. Barcelona: Antares; 2022.

Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak (2023ko urtarriletik abendura)

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

Laburpena

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

Aztertuko den Medikamentu Berria izeneko fitxaren helburua merkaturatzen diren medikamentu berriei buruz informazio objektiboa, ebaluatua, independentea eta zehatza eskaintzea da.

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

Sendagaiak zentzuz erabiltzea: gomendioak osasun profesionalentzat sendagaien erabilera hobetzeko.

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

1. INFAC buletina

<https://www.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/web01-a2cevime/eu/>

1.1. Kolesterolera eta gaixotasun kardiobaskularraren prebentzio primarioa: oraindik bada eztabaida

Osakidetzako Osasun Saileko Praktika Klinikoen Gida (PKG) batean landu zen nola maneiatu lipidoak arrisku kardiobaskularreko faktore gisa (AKBF). Gida horren azken eguneratze-lana, berriz, 2017an argitaratu zen Osasun Sistema Nazionalako PKG modura (PKG, OSN-Osteba).

Harrezkero, beste saiakuntza kliniko batzuk ere argitaratu dira: HOPE-3 prebentzio primarioan eta prebentzio sekundarioan PCSK-9-aren inhibitzaileei buruzkoak (IPCSK9) eta metaanalisi berriak; era berean, oihartzun handiko nazioarteko PKGak eguneratu egin dira, lipidoen tratamendu farmakologikoa AKBF bezala jorratzen dutenak: NICE 2016, Britainia Handian eginga, eta 2021eko laburpen-dokumentua, Estatu Batuetako TaskForce prebentzio-zerbitzuko 2022, AHA/ACC 2018koa – Estatu Batuetakoa – eta ESC/EAS 2019koa –Europakoa–.

Bigarren mailako prebentzioan, akordioa dago estatinekin tratatzeko; izan ere, kalitate handikoa da haien efikaziari buruzko ebidentzia.

Hala ere, prebentzio primarioan, PKGen artean, nabarmen aldatzen dira ikuspegia eta gomendioak. Neurri batean, alde horiek daude prebentzio primarioko ebidentzia kalitate gutxiagokoa delako. HOPE-32 saiakuntza salbu, apenas dago ebidentzia berri adierazgarririk prebentzio primarioan, eta argitaratu diren metaanalisi ugariak (haitan oinarritzen dira gidak eguneratzeko) ia saiakuntza kliniko berak jasotzen dituzte, baina perspektiba desberdinetatik aztertuta.

INFAC

INFAC honen helburua da aztertzea zer indarraldi duten OSN-Ostebak GKBko prebentzio primarioarako egindako gidako gomendioek prebentzio primarioko lipidoen tratamendu farmakologikoan AKBF gisa, kontuan izanik zer dioten azterlan berriek eta zabalkunde handiko beste PKG batzuen eguneratze-lanek. GKBen prebentzio primarioko lipidoei buruzko PKGetako laburpen-taulak gomendioak jasotzen ditu landuko diren hainbat gairi buruz.

1.2. Nola kudeatu menopausiaren sintomak

Menopausia bizitzaren etapa fisiologiko bat da, eta ez da gaixotasuntzat jo behar. Menopausia aukera bat da osasungintzako profesionalek aholku osasungarriak sustatzeko, hala nola dieta-aldaketak eta ariketa fisikoa egitea, ongizatea hobetzeko, gaixotasun kronikoen arriskua murrizteko eta epe luzera osasun mentala eta fisikoa hobetzeko. Tratamendu farmakologikoak eraginkorrak izan daitezkeen arren, menopausiaren eraginez bizi-kalitatea nabarmen okertu zaien emakumeentzat, medikalizazioak areagotu egin ditzake emakumeei bizitzaren etapa natural horrek eragiten dien antsietatea eta beldurra.

INFAC buletin honetan, menopausiaren sintoma basomotorrak eta urogenitalak nola kudeatu aztertzen da, eta hormona-tratamendu sistemikoaren segurtasunari buruzko azken ebidentziak jaso dira.

Sindrome genitourinarioari dagokionez, baginako hidratatzaileak eta lubrifikatzaileak dira aukera, eta, nahikoak ez badira, baginatiko estrogenoak erabili daitezke.

Sintoma basomotorretan, plazeboak pazienteen % 50i murrizten dizkio beroaldiak, baina hormona-tratamendu sistemikoa da tratamendurik eraginkorrena. Epe luzera estrogeno eta progestageno konbinazioa erabiltzeak, hasteko adina edozein dela ere, onura baino arrisku gehiago izan ditzake menopausia osteko emakumeetan (bularreko minbizia eta istripu kardiobaskularrak izateko arriskua).

50 urterekin bost urtean ahotik hartzeko hormona-tratamendu sistemiko konbinatua erabiltzeak esan nahi du bularreko minbiziaren kasu bat gehiago izango dela 69 urterekin, tratatutako 50 emakumeko. Arriskua bikoiztu egiten da 10 urtez erabiltzen bada.

Sintoma menopausiko desatsegin eta ezgaitzaileak izanez gero, indibidualki balioetsi behar da hormona-tratamendu sistemikoa, dosi efikaz txikiena emanez, eta aldian behin baloratuz, eta betiere tratamendua ahalik eta denborarik laburrenean emanda.

1.3. Metodologia: gutxiagotasun ezaren saiakuntzak; azpitaldeen analisiak

INFAC honen helburua da irakurleei tresnak eskaintzea gutxiagotasun ezaren saiakuntzen eta azpitaldeen analisisien irakurketa kritikoa egin dezaten. Farmakoen ikerketa klinikoari esker kalitatezko jakintza sortzen da. Ikerketa klinikoak egiteko moduen artean, kontrolpeko eta ausazko saiakuntza klinikoaren bidez sortzen da ebidentzia zientifikorik sendoena.

Klasikoki, saiakuntza klinikoak tratamendu berri bat konparatzaile gisa erabiltzen den tratamendua edo plazeboa baino hobea dela egiaztatzeko diseinatu dira. Azken urteotan, ugaritu egin dira gutxiagotasun ezaren saiakuntzak.

Bestetik, gero eta ohikoagoa da saiakuntza klinikoetan eta metaanalisietan azpitaldeen analisiak egitea. Azpitalde-analisiak egiten dira, baldin eta interesgarria bada ausazko saiakuntza klinikoaren subjektu talde berezi baten emaitzak ebaluatzea, oro har adinaren, sexuaren, larritasunaren, komorbiditatearen eta abarren arabera. Analisi horietan, zenbat eta analisi gehiago egin, orduan eta handiagoa da ausaz emaitza adierazgarriren bat izateko probabilitatea; ondorioz, erabilera are eztabaidagarriagoa izan daiteke.

1.4. Beroa, osasuna eta sendagaiak

Buletin honen helburua da organismoa berora egokitzen ari denean sendagaiei lotutako zer arrisku dagoen deskribatzea eta botikak ondo erabiltzeko zenbait gako ematea.

Oso tenperatura altuko edo muturreko tenperaturako boladek ondorio negatiboak dituzte osasunean, eta horrek isla du gero morbiditatearen gorakadan. Uda-hasierako bero-boladek ondorio gehiago dituzte osasunean, organismoa ez delako oraindik berora egokituta egoten.

Beroari lotutako gaixotasunak izateko arrisku-faktore batzuk dira hauek: muturreko adina (bularreko haurrak, haurtxoak eta adineko pertsonak), haurdunaldia, obesitatea, egoera sozioekonomikoa, bakartze soziala eta patologia kronikoak.

Osasun-profesionalek beroari lotutako gaixotasunen arriskuak eta larritasuna murriztu ditzakete, pertsona kalteberak identifikatuz, halakoei babes-neurriei buruzko informazioa emanez eta, behar izanez gero, bakoitzari bere tratamendua egokituz.

1.5. Dermatitis atopikoa: eguneratzea

INFAC honen helburua dermatitis atopikoa duten pazienteak maneiatzeko gomendioak berrikustea eta eguneratzea da.

Dermatitis atopikoa (DA) edo ekzema atopikoa larruazaleko gaixotasun inflamatorio kroniko eta errepikatu bat da, eta prurito biziarekin eta larruazaleko lehortasunarekin azaltzen da. Askotan, gaixotasun atopikoak (elikaduragatikoa, bronkioetako asma edo errinokonjuntibitis alergikoa) dituzten familietan agertzen da.

Adin pediatrikoan, larruazaleko gaixotasun kroniko ohikoena da; haurren artean % 20rainoko prebalentziarekin eta helduen artean, % 2-10 arteko prebalentziarekin. Paziente gehienek intentsitate baxuko edo moderatuko DA izaten dute, eta lehen mailako arretan tratatu daiteke. Dermatitis atopikoak eragin nabarmena izan dezake bizi-kalitatean eta ondorio psikosozial negatiboak izan ditzake.

Tratamenduaren helburuak sintomak (pruritoa eta dermatitisa) gutxitzea, exazerbazioak prebenitzea eta tratamenduak eragindako ondorio kaltegarri ahalik eta gutxien izatea dira. DA gaitz kroniko bat denez, tratamendua epe luzera planifikatu behar da, eta segurtasunari arreta berezia jarri behar zaio. Faktore asko kontuan hartuta heldu behar zaio gaixotasunari: faktore eragileak saihestu, higienearen eta hidratazioaren bitartez larruazalaren hesia bere onera ekarri eta mantendu, pazienteak eta sendeak hezi eta inflamazioa farmakologikoki tratatu.

1.6. Erabilera arrunteko bitaminak eta mineralak: efikazia eta segurtasuna

Buletin honen helburua da bitamina- eta mineral-osagarriek patologia zehatzak prebenitzeko duten eraginkortasuna eta segurtasuna berrikustea, bai populazio orokorrean, bai populazio espezifikotan (haurdunak, pediatriako populazioa, dieta murriztaileak dituzten pertsonak eta kirurgia bariatrikoa egin zaien pazienteak).

Azken urteotan, elikadura-osagarrien eta multibitaminikoen kontsumo handia ikusten da herritarren artean (bitaminak, mineralak, aminoazidoak, gantz-azido esentzialak, zuntzak, landare-estraktuak), osasun orokorra hobetu eta gaitz kronikoak izateko arriskua murrizten dutelakoan. Alabaina, kasu gehienetan ez da egiaztatu bitamina-osagarriak eraginkorrak direnik patologia kronikoak prebenitzeko. Bestalde, ondorio kaltegarriak eta toxikotasuna izan ditzakete dosi handietan hartuta (bereziki, A, D eta E bitamina lipodisolbagarrien kasuan), baita interakzio-arazoak, terapia eraginkorragoen erabileran atzerapenak, paziente batek izan dezakeen sendagai-karga handia eta kostu ekonomiko nabarmena ere.

INFAC

Profesional sanitarioek nutrizio- eta bitamina-osagarri horien arrisku, onura, eragozpen eta kostuen balantzearen berri eman beharko lukete. Garrantzitsua da bizimodu osasungarria gomendatzea eta dieta orekatua izatea, mikromantengaien urritasunak saihesteko.

1.7. Obesitaterako farmakoak

Egungo inguru obesogenikoan, obesitatearen prebentzioak populazio- eta gizarte-ikuspegi bat eskatzen du; abiatu beharreko politiketan, elikagai osasungarrien eskuragarritasuna erraztu eta ariketa fisikoa bultzatu behar da. Obesitatearen prebentzioa kritikoa da haurtzaroan eta nerabezaroan.

Obesitatearen hasierako tratamendua bizimoduaren aldaketak eragiteko esku-hartzeetan datza: dieta osasungarria, kaloria-murrizketarekin batera, jarduera fisikoa areagotzea eta portaera aldatzea. Tratamendu farmakologikoa gorde behar da bakarrik obesitatea edo gehiegizko pisua eta pisuarekin lotutako komorbilitatea duten pertsonentzat, baldin eta bizi-estiloen gaineko esku-hartzearekin ez bada lortu % 5eko pisu-galera gutxienez. Farmakoak eraginkorrak izan daitezten, nahitaezkoa da beti bizi-estiloa ere aldatzea.

Tratamendu farmakologikoa eteteen, pisua azkar berreskuratzen dela ikusten da, eta horrek pentsarazten du epe luzearako tratamenduak behar direla. Hala ere, saiakuntza klinikoek iraupen mugatua dutenez, epe luzearako segurtasun-datuak falta dira. Oraingoz, ez da argitaratu daturik obesitaterako baimendutako farmakoek gertaera kardiobaskularren inguruan duten eragina erakusten duenik.

Liraglutida, semaglutida, tirzepatida eta halako farmakoak (azken hori oraindik ez da baimendu diabetesik gabeko obesitatean) pisua galdu behar duten pertsonentzat aurrerapena izan daitezkeen arren, ez dituzte ordezkutzen obesitatea eta horri lotutako gaixotasunak prebenitzeko beharrezkoak diren irismen handiagoko politikak. Zalantza dago farmako horiek biztanleriaren sektore zabaletan eta epe luzean erabiltzearen segurtasunari dagokionez.

1.8. Osteoporosiaren tratamendu farmakologikoa: arrisku handiko populazioa identifikatzearen garrantzia

INFAC buletinaren ale honetan, osteoporosiaren tratamendu farmakologikoarekin zerikusia duten zenbait alderdi eztabaidagarri aztertzen dira.

Hezuraren dentsitate mineralaren eta haustura-arriskuaren artean alderantzizko erlazioa badago ere, hezuraren dentsitate mineralak hausturak aurreikusteko duen gaitasunak badu lotura adinarekin, hezuraren kalitatearekin eta formarekin, erorikoak izateko joerarekin eta beste zenbait arrisku-faktorerekin, hala nola haustura-aurrekariekin. Egiaz, hauskortasunak eragindako haustura-kasu gehienak T-score $>-2,5$ duten pazienteenak izaten dira; hau da, osteoporosi dentsitometrikorik ez dutenenak. Horregatik, osteoporosiari aurre egiteko gidek haustura-arrisku handiko pazienteentzat gomendatzen dute tratamendu farmakologikoa. Arriskua kalkulatzeko tresna ezagunena eta erabilieta FRAX[®] da.

Hausturak prebenitzeko neurriak hartzea gomendatzen da, hala nola bizimodu osasungarria eramatea, dieta orekatua izatea, ariketa fisikoa erregularri egitea, tabakorik ez erretzea, alkoholaren kontsumoa murriztea eta erorikoak prebenitzeko neurriak hartzea.

Farmakoen onura, zenbaki absolutuak hartuta, apala da. Prebentzio primarioko eta sekundarioko pazienteekin egindako meta-analisi baten arabera, ornoetako haustura kliniko bat prebenitzeko, 200 emakume postmenopausiko tratatu behar dira bisfosfonatoekin 12,1 hilabetez, eta aldakako haustura bat prebenitzeko, berriz, beste horrenbeste emakume, 20,3 hilabetez. Halaber, FREEDOM azterlanaren datuen arabera, zeinean aldakako haustura aldagai sekundarioa baitzen, 230 emakume tratatu beharko lirake 3 urtez denosumabarekin, aldakako haustura bat prebenitzeko.

Ahotiko bisfosfonatoak —nagusiki, alendronatoa— lehen aukerakotzat jotzen dira, haien onura/arrisku balantzean oinarrituta.

Denosumaba kentzeak errebote efektua eragiten duenez (ornoetako haustura anizkoitzak), zalantzak daude haren onura/arrisku balantzeari buruz. Arrisku horren berri eman behar zaie pazienteei, tratamenduarekiko atxikidura-arazoak badituzte edo tratamendua eteten badute.

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

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

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

1.9. Bertigo periferikoaren tratamendu farmakologikoa. Zer kasutan?

Bertigo zorabio mota bat baino ez da, eta berez sintoma bat da, eta ez diagnostiko bat. Subjektuaren beraren edo inguruaren higadura-sentsazio faltsua da, normalean birakakoa eta, askotan, sintoma begetatiboekin batera gertatzen da. Bertigoa gertatzen da eragiten zaiolako sistema vestibularren zati periferikoari (barne-belarriari eta zortzigarren nerbio kranialari) edo erasan zentralagatik (garuneko enborra, bideak eta zerebeloa).

Garrantzitsua da bertigoaren (jatorri periferikoa nahiz zentrala izan) etiologiaren diagnostiko egokia egitea, gertakarien denborazko profilean, gertaera abiarazleetan eta miaketa fisiko egokian oinarrituta.

Orekaren trastornoak dituzten pazienteen medikazioa berrikusi behar da, farmako asko izan baitaitezke eragileak edo agertzen lagundu baitezakete.

Bertigo periferikoak bertigo kasuen % 80-85 dira, eta kausa ohikoenak hauek dira: bertigo posizional paroxistiko onbera (BPPO), neuritis bestibularra eta Ménière-ren gaixotasuna. Bertigo periferikoari aurre egiteko, farmakoak maiz erabiltzen dira, nahiz eta haiek erabiltzearen aldeko ebidentzia sendorik ez egon.

Bertigo periferikoaren tratamenduaren helburua da bertigoa kentzea, horri lotutako sintoma neurobegetatiboak gutxitzea eta konpentsazio bestibularra hobetzea. Hiru kategoriatan banatu daiteke: sintomak arintzeko tratamendua, gaixotasun bestibularren azpiko kausara bideratutako tratamendu espezifikoa eta susperraldia sustatzera bideratutako tratamendua, hala nola errehabilitazio bestibularra.

Bertigo posizional paroxistiko onberan, aukerako tratamendua partikulak birkokatzekeo maniobra da, eta, oro har, ez da gomendatzen farmakoak erabiltzea.

Ezabatzaile bestibularren edo antiemetikoen bidezko tratamendua ahalik eta lasterren eten behar da (1-3 egun), konpentsazio-mekanismo zentraletan interferentziarik ez eragiteko.

Zalantzazkoa da farmako espezifikoak (kortikoideak, betahistina, diuretikoak) erabiltzea bermatzen duen ebidentzia, eta, beraz, garrantzitsua da pazienteei informazioa ematea eta haien iritziak eta lehentasunak kontuan hartzea, bai eta aldian-aldian haien eraginkortasuna berriz ebaluatzea ere.

Errehabilitazio bestibularra tratamendu segurua eta eraginkorra da; disfuntzio bestibularra duten eta ariketen programa egiteko gai diren paziente guztientzat gomendatzen da.

2. Aztertuko den Medikamentu Berria

<https://www.euskadi.eus/informazioa/lehen-mailako-atentzioko-medikamendu-berrien-ebaluazioa/web01-a2cevime/eu/>

2.1. Ahotiko semaglutida (256. fitxa)

Mugak kontuan hartuta, mesedegarria da ahotik hartzea?

Semaglutida (SEMA) peptido-hartzaileen agonista da, 1. motako glukagoiaren antzekoa (arGLP-1), zeina lehendik ere eskuragarri baitzegoen azalpetik administratzeko. Onartu den lehen ahotiko arGLP-1a da hau. Ahotiko SEMA finantzatuta dago —eta ikus-onetsita— II. motako diabetes mellitusa tratatzeko, bakarrik gorputz-masaren indizea (GMI) > 30 kg/m² duten pertsona obesoetan, beste antidiabetiko batzuekin batera konbinatuta (ez monoterapiari), baldin eta medikamentuok, dieta eta ariketarekin batera, ez badute lortzen kontrol gluzemiko egokirik.

Batez besteko GMI \geq 31 kg/m² duten pazienteetan egin dira azterlan pibotalak. 14 mg/eguneko dosiekin (gehieneko dosia), liraglutida (LIRA) 1,8 mg-ren antzeko efektua agertu du HbA_{1c} murrizteari dagokionez, eta enpagliflozina (ENPA) 25 mg eta sitagliptina (SITA) 100 mg gainditu ditu aldagai horretan. 7 mg-ko dosian ere ahotiko SEMAk gainditu egin du SITA 100 mg. Alde horiek estatistikoki esanguratsuak badira ere, klinikoki zalantzazkoa da haien garrantzia. Bigarren mailako aldagaiei dagokionez, ahotiko SEMAk dosien mendeko pisu-murrizketa erakutsi du: 1,2 eta 4,4 kg bitarteko murrizketa. 14 mg-ko dosiarekin, SEMAk eragindako pisu murrizketa handiagoa izan zen SITA 100 mg-k eta LIRA 1,8 mg-k eragindakoak baino, eta ENPA 25 mg-renaren antzekoa.

Laburbilduz, ahotiko SEMAk abantaila bat du azalpeko arGLP-1en aldean: administratzeko bidea. Baina ezin da aurrez jakin nola absorbatuko den, eta interakzioak eragiteko arrisku handiagoa dauka. Beste arGLP-1 batzuek ez bezala (liraglutida eta dulaglutida), plazeboarekin alderatuta ez du erakutsi gertaera kardiobaskularrak murrizteko ahalmen handiagorik. Horregatik guztiagatik, ez dakar aurrerapen terapeutikorik diabetesaren tratamenduan.

2.2. Dapagliflozina bihotz-gutxiegitasun kroniko sintomatikoaren tratamenduan eiekzio-frakzio murriztuarekin paziente helduetan (257. fitxa)

Eiekzio-frakzio murriztutun bihotz-gutxiegitasunerako hirugarren tratamendu-lerroan

Dapagliflozina 2 motako sodio-glukosa (iSGLT-2) kogarraiatzailearen lehen antidiabetiko inhibitzailea izan zen. Dapagliflozina paziente helduentzat baimenduta dago, eiekzio-frakzio murriztutun (EFm) bihotz-gutxiegitasun kroniko (BGK) sintomatikoa tratatzeko. Zenbait pazienterentzat baino ez da finantzatzen: zehazki, lehen lerroko terapiekin (AEBI edo ARA II, beta-blokeatzaileekin) eta bigarren lerroko terapiekin (mineralokortikoideen hartzaileen antagonistak) kontrolatu gabeko pazienteentzat.

Dapagliflozina EFm-dun BGK tratatzeko erabiltzea DAPA-HF azterlanean oinarritzen da; azterlan hori BGK sintomatikoa (NYHA II-IV), ezkerreko bentrikularen \leq % 40ko eiekzio-frakzioduna (EBEF), eta peptido natriuretikoaren maila plasmatico handiak (NT-proBNP) dituzten pazienteei egindakoa da; paziente horiek kontrol eskasa erakusten zuten, oinarritzko tratamendua dosi optimizatuekin egin arren. Dapagliflozinak % 4,9 murriztu zuen, 18 hilabetez, heriotza kardiobaskularra izateko arriskua edo BG okerragotzeko arriskua (ospitaleratzea edo larrialdietara joatea zain barneko tratamendurako).

Segurtasunari dagokionez, kontrako efektuen mota eta intentsitatea bat dator lehendik ezagutzen zen dapagliflozinaren segurtasun-profilarekin. Kontrako efektu ohikoenak bolumen-deplezioarekin lotutakoak izan ziren (hipotentsioa, deshidratazioa eta hipobolemia).

EFm-BGK duten eta lehen lerroko terapiekin (AEBI edo ARA II, β Bekin) eta bigarren lerroko terapiekin (MHA) kontrolatu gabe dauden pazienteekin, egun, sakubitriloa/balsartana erabil daiteke; dapagliflozina ez da harekin alderatu, ordea. Dapagliflozina tratamenduaren hirugarren mailan kokatzen da, terapia estandarri gehitzeko, eta sakubitriloa/balsartana baino aukera eraginkorragoa da.

2.3. Romosozumab (258. fitxa)

Arriskuak ditu eta onura gutxi

Romosozumab (ROMO) antigorputz monoklonala da, osteoporosi larria tratatzeko baimendua, menopausia osteko aldian dauden emakumeekin erabiltzeko, hausturak izateko arrisku handia dutenean. Finantzatuta dago, eta bisatua behar du, hezurren dentsitate minerala (HDM) 3koa edo gutxiagokoa duten eta, horrenbestez, haustura-arrisku handia duten emakumeekin erabiltzeko, baldin eta aldezturik bisfosfonatoen bidezko tratamendua jaso badute edo bisfosfonatoak kontraindikaturik badituzte, eta, hauskortasuna dela-eta, aldezturik haustura bat eduki badute (haustura osteoporotiko handia aurreko 24 hilabeteetan), eta, betiere, arrisku kardiobaskular txikia edo neurritsua badute eta miokardioko infartu akutuen, istripu zerebrobaskularren edo gaixotasun arterial koronarioaren aurrekaririk gabeak badira. Tratamenduak 12 hilabetez irauten du, gehienez. Eteten denean, tratamendu antirresortiboa eman behar da.

ROMOk emaitza hobekia eman zituen asteko alendronatoak baino, 12/24 hilabetera, haustura bertebra morfometrikoak eta haustura klinikoak murrizte aldera, menopausia osteko aldian zeuden emakumeen artean (batez beste, 74 urte), osteoporosi larria zutenetan (aurretiko hausturak eta/edo $< -2,5$ HDM atal guztietan); ez, ordea, ornoetakoak ez diren hausturetan eta aldakakoetan (bigarren mailako aldagai esploratzaileak), eta azken horiek dira garrantzi kliniko handiena dutenak osteoporosiari aurre egiteko tratamenduen eraginkortasuna neurtzeko.

Segurtasunari dagokionez, gertaera kardiobaskularren (miokardioko infartu akutua eta istripu zerebrobaskular larria) eta heriotza-tasaren hazkundera antzeman zen ROMO erabiltzearekin lotuta. Miokardioko infartu akutuen edo iktusaren aurrekariak dituzten herritarrak alde batera utzita ere, aparteko bi gertaera kardiobaskular larri aurreikusiko lirateke 1.000 pazienteko.

Tratamenduarekiko atxikidura baldintzatuta egon daiteke, zenbait kontu direla-medio: hilean behin bi dosi elkarren segidan eman beharra larrazalaren azpian, 12 hilabetez zenbait gorputz-ataletan; injektzioa jartzen den gorputz-atalean mina eta eritema agertzea (ohiko ondorio kaltegarria da) eta daukan kostu handia.

Ez da erreza romosozumab bidezko tratamendua hartuta onura har dezaketen pazienteen profila aurkitzea, eta, horrenbestez, ez da aurrerapen terapeutikotzat jotzen. Izan ere, analisia esploratzailea denez, zalantzakoa da behatutako ondorioen garrantzi klinikoa ornoetakoak ez diren hausturak edo aldakakoak murrizteari dagokionez, eta ez dira ezagutzen epe luzera ekar ditzakeen ondorioak, ezta zer segurtasun-arazo izango dituzten ere, batez ere maila kardiobaskularrean.

2.4. Dapagliflozina giltzurruneko gaixotasun kronikoan (259. fitxa)

Ez GGK duten paziente guztietan

Dapagliflozina (DAPA) baimenduta dago helduen giltzurruneko gaixotasun kronikoa (GGK) tratatzeko. Indikazio berri honen onarpena DAPA-CKDren emaitzetan oinarritzen da; III. faseko lehen saiakuntza klinikoa da GGK duten pazienteak barne hartu dituen (IGE ≥ 25 eta ≤ 75 ml/min/1,73 m²), II motako diabetes mellitus (DM2) dutenak ala ez dutenak, gernuko albumina/kreatinina zatidura (AKZ) 200 eta 5.000 mg/g artean, eta tratamendu egonkorrean, dosi optimizatuetan, AEBI edo AHB-II-rekin.

INFAC

Onartutako indikazioa GGKren tratamendua bada ere, eskura dagoen ebidentzia DAPA-CKD saiakuntzan sartutako biztanleriatik dator, eta ezin da estrapolatu GGK duten paziente guztietara. Hori dela eta, GGK (IGe > 25 eta < 75 ml/min/1,73 m²) duten pazienteen (DM2 dutenak ala ez dutenak) tratamendura mugatzen da finantzaketa, baldin eta 200 eta 5.000 mg/g arteko AKZ irizpideak betetzen badituzte eta AKZ 3 hilabetez edo gehiagoz handitzen bada, eta kontrolatuta ez badaude, nahiz eta tratamendua lehen mailako terapien dosi egonkor optimizatuekin egin (AEBI edo AHB-II).

2.5. Beriziguata (260. fitxa)

Azken maila farmakologikoa, eiekzio-frakzio murriztutun bihotz-gutxiegitasuna (BG-EFm) izanik deskonpentsazioagatik ospitaleratu berri dituztenentzat

Ziklasa guanilato disolbagarriaren estimulatzailea da beriziguata, eta baimenduta dago eiekzio-frakzio murriztua duten paziente helduetan bihotz-gutxiegitasun kroniko sintomatikoa (BG-EFm) tratatzeko, paziente horiek berriki izandako deskonpentsazio-gertakari baten ondoren zain barneko (ZB) tratamendu bidez egonkoritu ondoren. Finantzaketa kasu hauetara murrizten da, bisatuarekin: BG-EFm-a (< % 40) duten helduen tratamendua, baldin eta heldu horiek berriki deskonpentsazioak izan badituzte, zain barneko diuretikoaren premiarekin, nahiz eta tratamendu mediko optimoa eduki, eta deskonpentsazioaren ondoren egonkor eta eubolemiko badaude. Arreta berezia jarriko da adineko pazienteetan, adin-tarte horretan ondorio kaltegarriak izateko arriskua handiagoa delako eta litekeena delako eraginkortasunean onura txikiagoa izatea.

Tratamendu optimizatuaren parte gisa aurrez iSGLT2 eta/edo NAHIarekin tratatutako pazienteengan beriziguatak duen eraginkortasunari buruzko informazioa urria da. Nolanahi ere, aukera farmakologikoak agortu zaizkien pazienteek, alternatiba terapeutiko gisa, transplantea edo bentrikulu-asistentzia baino ez dute, eta, beraz, beriziguata gehitzeak onura klinikoa ekar dezake.

2.6. Enpagliflozina bihotz-gutxiegitasun kroniko sintomatikoan (261. fitxa)

Bai, baina... pazienteen erdiek ez lituzkete programan sartzeko irizpideak beteko

Enpagliflozina (EMPA), 10 mg-ko dosian, 10 mg-ko dapagliflozinarekin (DAPA) batera, 2 motako sodio-glukosa kogarraiatzailearen inhibitzaileak (iSGLT-2) dira, eta indikazio baimendua dute helduen bihotz-gutxiegitasun (BG) kroniko sintomatikoa tratatzeko. Ez dago bien arteko konparazio zuzenik.

Oso populazio hautatuan aztertu da EMPA, eta saiakuntza klinikoetarako hasieran bildutako pazienteen % 51k soilik bete zituzten inklusio-irizpideak (baztertutako gehienek ez zituzten irizpideak betetzen, nagusiki NT-proBNP maileri dagozkienak). Gainera, saiakuntza klinikoetan NYHA IV klase funtzionaleko paziente gutxi izan denez (% 0,3-0,5), baliteke lortutako onura populazio talde horretara ez hedatzeko modukoa izatea. Horregatik guztiagatik, EMPAren eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko datuak ezin dira estrapolatu saiakuntzetan sartutako populazioez bestelakoetara.

EMPA ospitalizazioak murrizteko tratamendu-aukera bat da BGA duten pazienteetan, NYHA II-III klase funtzionalean badaude eta NT-proBNPren maila plasmatico altua badute, eta tratamendu optimizatu izan arren sintomekin jarraitzen badute. BG-EFm-a duten pazienteetan, DAPAk eraginkortasun-ebidentzia handiagoa du, heriotza kardiobaskular gutxiago izan direla erakutsi baitu. Bestalde, BG-EFpm eta BG-EFk kasuetan, bi farmakoek onura erakutsi dute BGagatik izan diren ospitalizazioak murrizteagatik; ez dago desberdintasun esanguratsurik heriotza kardiobaskularrari dagokionez.

2.7. Zitisiniklina / Zitisina (262. fitxa)

Tabakoa uzteko beste tratamendu bat, baina bupropionarekin oraindik ez da konparatu zuzenean

Zitisiniklina (edo zitisina) baimenduta dago tabakoaren mendekotasuna tratatzeko eta nikotinarek mendekotasunak eragiten duen antsietatea apaltzeko, tabakoa erretzeari uzteko prest dauden erretzaile helduentzat.

Urtean, saiakera bat finantzatzen da erretzeari uzteko laguntza-programa batean sartuta dauden pazienteentzat (banaka edota taldeka). Tratamenduak 25 egun irauten du eta medikamentuaren kutxa batekin (100 konprimatu) burutu daiteke.

Beste tratamendu batzuekin alderatuta, zitisiniklinak abstinentzia jarraitu handiagoa lortu zuen sei hilabeteren buruan, nikotina bidezko terapia ordeztailleak (NTO) baino. Eraginkortasunean, ez du ematen alderik duenik bareniklinarekin. Bupropionarekin, orain arte ez da konparatu zuzenean. Cochraneren 2023ko berrikuspenaren arabera, bareniklina eraginkorragoa da bupropiona baino edo NTOren forma bakar bat baino, eta bi bidetatik administratutako NTO bezain eraginkorra edo eraginkorragoa izan daiteke.

Segurtasun konparatuari dagokionez, zitisiniklinarekin sarriago izaten da goragalea, NTOrekin baino. Bareniklinari dagokionez, ezohiko amets gutxiago, goragale gutxiago eta kontrako efektu larri gutxiago ikusi ziren zitisiniklinarekin.

Tabakoa erretzeari uzteko tratamenduetan, zitisiniklina beste aukera bat da, bupropiona bezala (ez dago biak konparatzen dituen saiakuntzarik) eta NTO bezala (finantzaketarik gabeko aukera). Tratamendu farmakologikoa aukeratzeko, honako hauek hartuko dira kontuan: erretzeari uzteko laguntzen aurreko erabilera; terapia farmakologikoez izan ditzaketen kontrako efektuak eta kontraindikazioak, eta erretzailearen lehenespeneak.

3. Sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioak

<https://www.euskadi.eus/informazioa/sendagaiak-zentzuz-erabiltzeko-gomendioak/web01-a2farma/eu/>

"Sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioak" aldizka argitaratzen diren oharak dira, eta osasun-langileei sendagai talde jakin batzuk erabiltzeko gomendio espezifikoak ematea dute helburu; izan ere, hobekuntza-eremuak hauteman dira sendagai talde horietan,. Horrela, herritarrek farmazia-prestazio egoki eta kalitatekoa jasoko dute, gure osasun-sistemaren jasagarritasunari laguntzeko.

3.1. Kolesterola eta gaixotasun kardiobaskularraren lehen mailako prebentzioa

Estatinak eguneko dosi zehaztuan gehien kontsumitzen diren medikamentu taldeen artean bigarrenak dira Euskadin. Gaixotasun kardiobaskularraren bigarren mailako prebentzioan adostasuna dago estatinen bidezko tratamendua gomendatzean, bere eraginkortasunari buruzko ebidentzia kalitate handikoa baita. Hala ere, lehen mailako prebentzioan, praktika klinikoko giden artean tratamendurako ikuspegia eta gomendioak oso desberdinak dira. Neurri batean, aldakortasun horren arrazoa da lehen mailako prebentzioan ebidentziaren kalitatea gutxiagokoa dela.

Estatinak erabiltzeko erabakia hartzeko orduan, kontuan izan behar da: zein den arrisku basal individuala, zein arrisku-murrizketa absolutua eta ea arrisku-murrizketak justifikatzen dituen arrisku potentzialak eta bizitza osoan zehar egunero medikamentu bat hartu behar izatea.

Oro har, gomendatzen da estatina-dosi ertainak erabiltzea, eta ez da beharrezkoa tratamendua areagotzea LDL kolesterol helburuetara iristeko. Ezetimibaren eraginkortasunari buruzko ebidentziarik ez dagoenez, iradokitzen da lehen mailako prebentzioan ez erabiltzea ezetimiba konbinaziorik estatinekin.

75 urtetik gorako pertsonetan, banan-banan erabaki behar da estatina bidezko tratamendua hasi behar den ala ez, pazienteekin eztabaidatu eta gero zer onura eta arrisku izan dezaketen ebaluatuta.

INFAC

Bizitzaren azken fasean, lehenasuna eman behar zaie bizi-kalitatea hobetzeko tratamenduei, eta ez gaixotasunaren eboluzioa aldatzeko tratamenduei. Kontuan hartu behar da ea aukerarik dagoen estatina-tratamendua uzteko, eta horretarako, baloratu behar da zein den pazientearen egoera klinikoa eta bizi-pronostikoa, onurak eta arriskuak ebaluatzeko.

Erizaintza Klinikoa I

Clinical Nursing I

Marijose Uranga Iturriotz eta Beatriz Pereda Goikoetxea

Erizaintza II Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Donostia Atala
Euskal Herriko Unibertsitatea

marijose.uranga@ehu.eus

Laburpena

Dokumentu hau Erizaintzako Graduaren Erizaintza Klinikoa I irakasgaiaren edukiak barneratzen dituen liburuaren aurkezpena da. Bertan liburuaren egitura, helburuak eta edukiak azaltzen dira. Liburu hau Erizaintza arloko ikasleei, irakasleei eta profesionalei zuzenduta dago.

Gako-hitzak: erizaintza, zainketa, kirurgia, oxigenazioa, gaixotasuna.

Abstract

This document is the presentation of the book that includes the contents of the subject Clinical Nursing I of the Degree in Nursing. It explains the structure, objectives and contents of the book. It is aimed at students, lecturers and professionals in the field of Nursing.

Keywords: nursing, care, surgery, oxygenation, disease.

1. Sarrera

Erizaintzako Gradua diseinatzeko, titulazioaren gaitasunak izan ziren abiapuntua eta helmuga. Irakasgaiak ez ziren finkatu azken unea iritsi arte; izan ere, irakasgaietan garatu beharreko gaitasunek zuten garrantzi guztia, eta ez irakasgaien izenek. Erizaintzako Graduaren arloetako bat Erizaintza Klinikoa izenekoa da, eta bere baitan hainbat gaitasun garatzen dira, horien artean gaitasun zehatz hauek: Pertsona helduaren osasun-aldaketak ezagutzea, fase desberdinetan agertzen diren adierazpenak bereiziz; Osasun-arazoengatik sortutako zainketa-beharrak identifikatzea; Gaixo helduaren balorazioan jasotako datuak aztertzea, arazoei lehentasuna ematea, zainketa-plana ezartzea eta betetzea, eta horren ebaluazioa egitea; Erizaintza-zainketako teknikak eta prozedurak egitea, gaixo eta familiako kideekin harreman terapeutikoa ezarri; eta, Osasunaren desbideratzeetatik sortutako arazoak tratatzeko edo prebenitzeko esku-hartzeak aukeratzea.

Erizaintzako Graduan Erizaintza Klinikoa arloan lau irakasgai daude (I, II, III eta IV). Erizaintza Klinikoa I bigarren mailako lehen seihilekoan kokatzen da, ikasleek lehenengo mailan oinarritzko zainketak emateko gaitasunak garatu ostean Patologia: Oinarritzko Zainketak irakasgaietan eta Practicumean.

Liburu honetan, Erizaintza Klinikoa I irakasgaietan garatu beharreko gaitasunekin lotura duen ezagutza argitaratu da hiru zati bereiziz: lehenengo atalean, erizaintza kirurgikoa eta oxigenazio-beharra ulertzeko edukiak aurkezten dira (arnas arazoak eta gaixotasun kardiobaskularrak barne); bigarren atalean, erizaintza-prozesua garatzen da (lehenengo ataleko edukiak kontuan hartuta); eta, hirugarren atalean, berriz, aurreko ataletan aipatutako erizaintzako prozedurak lantzen dira..

Marijose Uranga eta Beatriz Pereda

2. Helburuak

Egileen helburu nagusia izan da EHUko Erizaintzako Graduaren bigarren mailako ikasleentzat Erizaintza Klinikoa I irakasgairako euskarazko testuliburu bat egitea; izan ere, egileek uste dute bultzatu egin behar dela osasun-zientzietan materiala euskaraz sortzea eta, bereziki, erizaintzaren alorrean, gabezia handia dagoelako.

3. Edukiak

Erizaintza Klinikoa I irakasgaiaren garatzen diren gaitasunekin ikasleek ikasten dute zein diren kirurgiaren inguruan pertsonari eman beharreko zainketak, eta ikasten dute, halaber, arnas sistemako nahiz sistema kardiobaskularreko gaixotasunek pertsona helduengan eragin ditzaketen zainketa-beharrak balioesten, erizaintza-diagnostikoak identifikatzen eta zainketa-planak diseinatzen. Era berean, aipatutako egoeretan ohikoenak diren erizaintza-prozedurak praktikan jartzen dituzte ikasleek, era simulatua material klinikoarekin, Practicamera joan aurretik, eta horretarako ikasleek behar duten ezagutza liburuan aurkitzen da.

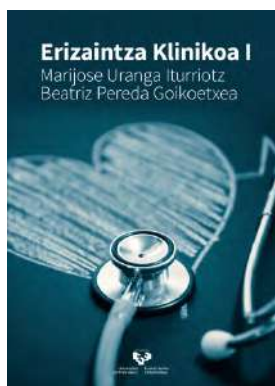
Sarreran aipatu bezala, liburuak hiru atal ditu eta atal bakoitzean gai-arlo hauek aurki daitezke:

- Lehenengo atalean: Erizaintza-zainketak kirurgiaren inguruan; Oxigenazio-beharra; Arnas funtzioa eta gaixotasunak; Funtzio kardiobaskularra eta gaixotasunak; eta, Zirkulazio periferikoaren funtzioa eta gaixotasunak.
- Bigarren atalean: Metodologia; Balioespen orokorra; Balioespen zehatza, lehen atalean aurkeztutako osasun-arazoen arabera; eta, erizaintza-diagnostikoak (NANDA-I), helburuak (NOC), jarduerak (NIC) eta ekintzak.
- Hirugarren atalean: prozedura hauek; Lagina jasotzea, Asepsia kirurgikoa, Drainadura kirurgikoen zainketa, Osasun-hezkuntza ebakuntzaren inguruan, Pultsioximetria, Peak-flow, Espirometria, Oxigenoterapia, Aire-bide artifizialak, Aireztapen mekaniko ez-inbaditzailea, Aireztapen mekaniko inbaditzailea, Arnasbideko jariakinak xurgatzea, Biriketako auskultazioa, Elektrokardiograma, Bihotz-biriketako bizkortzea, Arnasbideetako buxadurek eragindako asfixia, Zainetako presio zentrala, Orkatila/besoa indizea, Zaurien zainketak.

4. Eskerrak eta oharrak

Egitasmo honek Euskal Herriko Unibertsitateko Euskarazko ikasmaterialgintza sustatzeko deialdiaren laguntza izan du eta Euskal Herriko Unibertsitateko Argitalpen Zerbitzuak argitaratu du bi formatutan (paperean eta digitalean).

5. Informazio gehiago



Izenburua: *Erizaintza Klinikoa I*

Gaia: Medikuntza

Orrialdeak: 462

Edizio data: 2022

ISBN: 978-84-1319-449-3

Hizkuntza: Euskara

EDITORIALA: Euskal Herriko Unibertsitatea. Argitarapen Zerbitzua

Ondorengo estekan liburu pdf formatuan deskargatu daiteke:

<https://web->

[argitalpena.adm.ehu.es/listaproductos.asp?IdProducts=UMEPD224509](https://web-argitalpena.adm.ehu.es/listaproductos.asp?IdProducts=UMEPD224509)

Ateroskleriaren fisiopatologia: disfuntzio endotelialetik plakaren hausturara

*Pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction
to plaque rupture*

Shifa Jebari-Benslaiman^{1,2}, Asier Benito-Vicente¹, Asier Larrea Sebal², Unai Galicia-García¹,
Kepa B.Urbe¹, Ane San José Urteaga¹ eta Cesar Martín^{1,2}.

¹Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, EHU, Leioa, Bizkaia

²Biofisika Institutua (CSIC-EHU), Leioa, Bizkaia

shifa.jebari@ehu.eus

Laburpena

Aterosklerosia gaixotasun kardiobaskularren arrisku-faktore nagusia da eta endotelioaren aktibazioarekin hasten da. Jarraian zenbait prozesu gertatzen dira, hala nola lipido eta zuntzeko elementuen metaketa eta kaltifikazioa, zeinek ateroma-plakaren eraketa eta hantura-bidezidorren aktibazioa eragingo duten. Prozesu horiek odol-hodiaren estutzearekin batera, konplikazio klinikoak eragin ditzakete. Berrikuspen honetan ateroskleriaren garapenaren atal desberdinak laburtzen dira, endotelioaren disfuntziotik hasita, plakaren apurketaraino. Horrez gain, gaixotasunaren gaur egungo tratamenduak ere azaltzen dira.

Gako-hitzak: aterosklerosia, ateroma-plaka, infartua, gaixotasun kardiobaskularrak

Abstract

Atherosclerosis, the main risk factor for cardiovascular disease, is initiated by endothelium activation and followed by a cascade of events such as accumulation of lipids, fibrous elements and calcification. These processes trigger atheroma plaque formation and activation of inflammatory pathways. These processes along with the resulting vessel narrowing could promote cardiovascular clinical complications. This review summarizes the different stages of atherosclerosis development, ranging from endothelial dysfunction to plaque rupture, along with current treatment of the disease.

Keywords: atherosclerosis, atheroma plaque, stroke, cardiovascular disease

Bidalia: 23/09/27

Onartua: 23/12/27

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.575>

1. Sarrera

Osasunaren Mundu Erakundearen arabera, gaixotasun kardiobaskularrak dira munduko heriotza-kausa nagusia (1). Europa mailan adibidez, sistema kardiobaskularren gaixotasunek heriotza totalen % 32,7 eragin zuten 2020an (Eurostat).

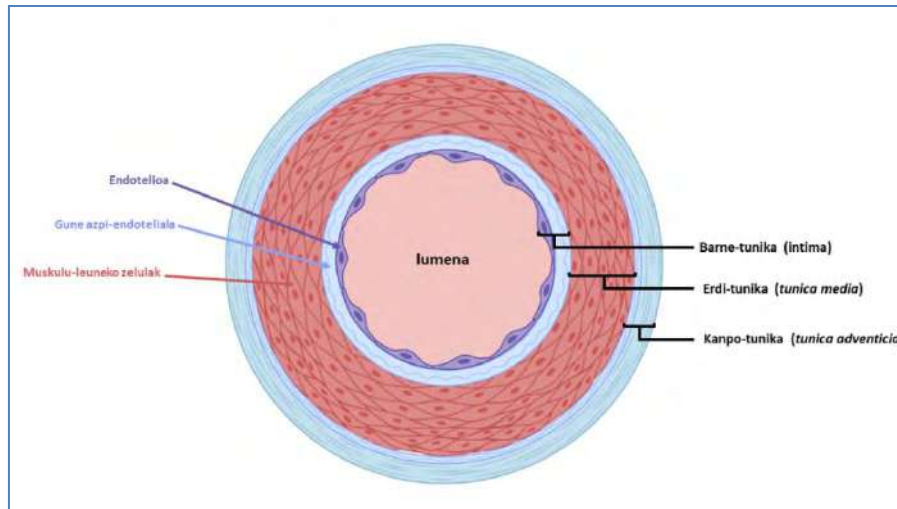
Gaixotasun kardiobaskularrek hainbat eragile dituzte, besteak beste, hipertentsioa, tabako eta alkoholararen kontsumoa edota kolesterola. Elementu horiek arterien paretan zurruntasuna eragin dezakete eta, ondorioz, organo eta ehunetara iritsi beharko lukeen odol-fluxua oztopatu, zeinak bihotzeko infartua edo infartu zerebrobaskularra eragin dezakeen.

Zehazki, kolesterolak ateroskleriaren garapena eragin dezake. Odoleko kolesterol-maila handiegia denean, arterien pareta zeharkatzeko eta bertan metatzeko gai da. Horren ondorioz, hanturazko erantzuna martxan jarri eta ateroma-plakaren garapena has daiteke. Berrikuspen honetan endotelioaren disfuntzioarekin hasten den ateroskleriaren garapenaren fase nagusiak azaltzen dira. Horrez gain, aterosklerosiak konplikazio kliniko kardiobaskularrak nola eragin ditzakeen ere azaltzen da.

2. Endotelioa

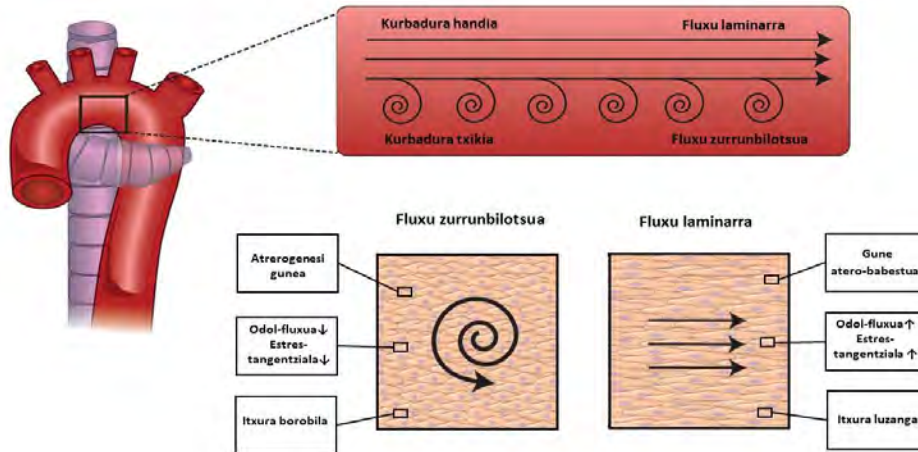
Egoera osasuntsu batean, pareta baskularra zelula endotelialez osatutako endotelio izeneko geruzaz estalita dago. Geruza horrek, kolagenoarekin eta zuntz elastikoekin batera, odol-hodien barne-geruza edo intima osatzen du (1. irudia). Intimako zelula endotelialak kontaktuan daude erdiko geruza edo erdi-tunika esaten zaion hurrengo geruzarekin. Tunika media muskulu leuneko (ML) zelulez eta kolageno-ehunez zein ehun elastikoz osatuta dago. Azkenik, geruza horren inguruan kanpo-tunika dago, kanpo-geruza alegia, ehun konektiboko matrize trinko batez osatua. Endotelioa estrategikoki kokatzen da odolaren eta ehunen artean, eta seinaleen sentsore eta transduktore gisa jarduten du, biologikoki aktiboak diren substantziak ekoiztuz. Besteak beste, endotelioaren azpian dagoen muskulu leunaren tonua modulatzeko, gainazal luminal ez-itsaskorra mantentzeko, eta pareta baskularren hemostasiaren, zelulen hazkuntzaren eta hantura-erantzunaren bitartekaria da (2). Izan ere, endotelioa gai da bai agonistak bai antagonistak diren molekulak produzitzeko eta jariatzeko, bi norabideetan efektua orekatzeko. Adibidez, molekula koagulatzaileak zein antikoagulatzaileak, hodi-uzkurtzaileak zein hodi-zabaltzaileak, eta proinflamatorioak zein antiinflamatorioak sor ditzake (2). Beraz, egoera fisiologikoan endotelioak eginkizun garrantzitsua du. Baina, egoera fisiologikoa arriskuan jarritz gero, zenbait gaixotasun kardiobaskularren fisiopatologian lagundu dezake (3).

1. irudia. Odol-hodi baten zehar-ebaketa. Odol-hodiaren lumenetik hasita, endotelioa aurkitzen da, zelula endotelialez eratutako geruza. Horrek, kolagenoarekin eta zuntz elastikoekin batera, odol-hodien barne-tunika edo intima osatzen du, hau da, barne-geruza. Intimako zelula endotelialak erdiko geruza edo erdi-tunika esaten zaion hurrengo geruzarekin kontaktuan daude. Erdiko tunika muskulu leuneko zelulez eta kolageno-ehunez zein ehun elastikoz osatuta dago. Azkenik, geruza horren inguruan kanpo-tunika dago, kanpo-geruza alegia, ehun konektiboko matrize trinko batez osatua (BioRender.com bidez sortua).



Endotelioak arteriak estaltzen dituzenez, odol-fluxuaren indar hidrodinamikoek zuzenean eragiten diote, haren aktibitatea modulatu (4). Adibidez, odolak eragiten duen estres tangenziala (ingelesetik, shear stress) zelula endotelialen zitoeskeletoa berrantolatzeke gai dela ikusi da (2. irudia). Arterietako eskualde tubularretan edo zuzenetan, non odol-fluxua eta, beraz, estres tangenziala handitu egiten den, zelula endotelialek forma laua eta lerrokatze luzanga erakusten dute, odol-fluxuaren norabidean. Gainera, zelula endotelialek estres tangenzial horri erantzuten diote, nukleoa odol-hodiaren lumenera orientatuz (5). Baina, odol-fluxua eta, beraz, estresa gutxitzen denean, zelula endotelialen bolumena handitu egiten da eta itxura biribilagoa erakusten dute (6). Horrez gain, indar hemodinamikoek aterogenesi-guneak zehaztuko dituzte, hau da, plaka aterosklerotikoen sorrera-guneak. Izan ere, ez da ausazko prozesu bat, animalietan zein gizakietan ikusi den bezala (7). Hala, odol-fluxu laminarra (mugimendu lineala eta uniforme) duten guneak aterogenesitik babestuta daudela esaten da, batez ere, gaixotasunaren lehen faseetan. Baina, odol-hodien adarkaduretan, fluxu zuzen hori fluxu zurrumbilotsu bilakatzen da bihotz-zikloan zehar (2. irudia). Birzirkulazio-eskualde horietan, non estres tangenziala txikiagoa den, ateroma-plaken eraketa errazten da. Hortaz, diagnostikoa egiteko unean arteria-adarkadurek garrantzi nabarmena izango dute (8).

2. irudia. Odol-fluxuaren eragina ateroklerosiaren garapenean. Arterien adarkaduretan fluxu zurrunbilotsua gertatzen da, non arteria-kurbadura handiagoa den. Fluxu horrek estres tangenziala murrizten du, eta gune horietan endotelioaren disfuntzioa eta LDL infiltrazioa sustatzen da, ateroma-plaka eratzeko lehen urratsak. Aitzitik, sistema baskularreko kurbadura txikiko eremuek estres tangenzial handiagoa dute eta, beraz, atero-babestuta daudela esaten da.



3. Ateroklerosiaren hasiera eta ildo gantzatsuaren eraketa

Ateroklerosia endotelioaren disfuntzioarekin eta dentsitate txikiko lipoproteinen (ingelesetik, Low Densitiy Lipoprotein, LDL) atxikipen eta aldaketarekin hasten da. Ondoren, LDL aldatuek, beste faktore aterogeniko batzuekin batera, zelula endotelialen aktibazioa bultzatzen dute, eta horrek monozitoen migrazioa intimara eragingo du. Makrofagoetara bereizitako monozitoek eta ML zelulek LDL aldatuak barneratuko dituzte, zelula apartsuen sorrera sustatzen delarik. Gainera, zenbait hantura-bidezidor aktibatzen dira, azkenik ildo gantzatsuaren eraketa sustatuko dutenak. Ildo gantzatsua ateroklerosiaren lehen seinalea da, begi hutsez detekta daitekeena. Eta lipido-pilaketa handiagatik bereizten da, bai zelula barnean (makrofago eta ML zeluletan) zein zelulaz kanpoko ingurunean (9).

3.1. Endotelioaren disfuntzioa ateroklerosiaren garapenean

Lehen esan bezala, endotelioa odol-homeostasia mantentzen lan egiten duen geruza da. Endotelioaren disfuntzioa, beraz, odol-homeostiaren erregulazioan parte hartzen duten mekanismoen alterazioa da (10). Ondorioz, odol-hodien basokonstriktzioa, lipido-infiltrazioa, leukozito-atxikitzea, plaketen aktibazioa eta oxidazio-estresa, besteak beste, gertatzeko probabilitatea emendatzen da. Guztira, ildo gantzatsuaren eraketa ahalbidetuko dute. Hori dela eta, endotelioaren disfuntzioa aterogenesiaren adierazletzat hartzen da.

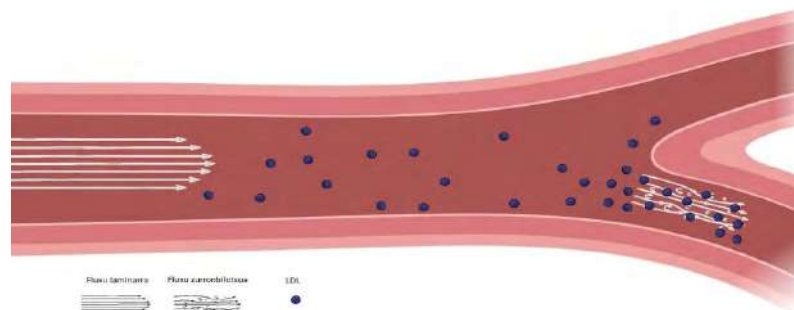
3.2. LDLen infiltrazioa

LDL lipoproteinak ehunak kolesterolez hornitzen duten partikula naturalak dira. Izenak adierazten duenez, lipidoz eta proteinaz osatuta daude. Kolesterolaz gain, bestelako lipidoak ere badituzte, fosfolipidoak eta triglizeridoak adibidez. Bestalde, LDLak osatzen dituzten apoproteina nagusiak ApoB100 dira (ingelesetik, apolipoprotein B-100). Nahiz eta gorputzaren funtzionamendu egokirako ezinbestekoak diren, odoleko LDLen kontzentrazioa altuegia denean (genetika edota kolesterol altuko dietaren ondorioz, adibidez), ateroma-plaken garapena eragin dezakete. Izan ere, LDLak endotelioa zeharkatzeko eta endoteliopean metatzeko gai dira.

Lehen esan bezala, ateroskleriaren sorrera-guneak birzirkulazio-guneetan gertatzen dira, non estres tangenziala txikiagoa den. Gune horietan LDLen infiltrazioa errazagoa da (3. irudia). Izan ere, fluxu zurrunbilotsuak, batetik, LDLak denbora luzeagoan gune horietan mantentzea eragiten du, eta, bestetik, endotelioaren egituraren disrupzioa.

LDLen migrazioa transzitosi izeneko prozesuaren bidez gertatzen dela deskribatu da duela gutxi. Prozesu horren arabera, LDLek eta zelula endotelialetan dauden hartzailleek elkarri eragiten diote (SRB-1 eta ALK1 hartzailleak) (11,12), zeluletan barneratu eta lipoproteinak alde basalera jariatzen dira.

3. irudia. Fluxu zurrunbilotsuek LDLen infiltrazioa intimara errazten dute. Arterien adarkaduretan odolaren birzirkulazio-guneak daude eta horietan sortzen den fluxuak LDLak denbora luzeagoan mantentzea eragiten du. Eta beraz, LDLak arteria-pareta zeharkatzeko probabilitatea emendatzen da. Horrez gain, fluxu zurrunbilotsuak endotelioaren osotasuna kaltetu dezake LDLen infiltrazioa erraztuz (BioRender.com bidez sortua).



3.3. LDLen aldaketa intiman

Behin gune azpiendotelialean, harrapatutako LDL partikulak oxidatuak izango dira, plasman agertu ohi diren agente antioxidatzaileen gabezia dela eta. LDL oxidatuek hanturazko agente moduan jarduten dute, lipido oxidatuak eta horien degradaziotik deribatutako bitartekariak dituztelako, azkenean, ateroma-plakaren garapenean laguntzen dutenak.

LDLen oxidazioa nola hasten den azaltzeko hainbat teoria daude, baina oxidazio-prozesua berdina da kasu guztietan. Hasiara batean, LDL partikulen alde lipidikoa oxidatzen da. Ondoren, apoB100 proteina aldaketak jasango ditu, sortu den oxidazio-ingurunearen ondorioz (13). Hala, inguruneko oxidazio-maila txikia denean, LDLak LDLR hartzaille bidez (ingelesetik, LDL receptor) barneratzen dira. Baina, oxidazioak aurrera egin ahala, proteinan gertatu diren aldaketen ondorioz, LDLRak ez ditu partikula gehiago ezagutuko. Aldiz, hartzaille sarraskijaleen bitartez barneratuko dira (ingelesetik, *scavenger receptors*). Izan ere, apoB-ren oxidazioak LDLRarekiko afinitatea murriztea eragiten du eta *scavenger* hartzailleekiko afinitatea, berriz, emendatu, proteinan epitopo berriak agertzen direlako (14). Behin LDL oxidatuak barneratu direla, horietatik eratorritako lipido bioaktiboek hanturazko molekulen adierazpena bultzatuko dute makrofagoetan.

Esan beharra dago, LDLen oxidazioa jasan dezaketen aldaketa arruntena dela. Baina, bestelako aldaketak ere jasan ditzakete, hala nola glikosilazioa, azetilazioa eta agregazioa. Horiek ere, ateroskleriaren garapena laguntzen duten aldaketak dira (15).

3.4. Endotelioaren aktibazioa

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín Endotelioaren aktibazioa endotelioak hantura-agenteen aurrean jasaten dituen aldaketak dira. Hasiera batean, aldaketa horiek ez dute proteinen *de novo* sintesirik edota geneen gainadierazpenik bultzatuko (I. motako aktibazioa) (16). Baina, bestelako agente proinflamatorioen aurrean (IL-1, TNF- α , endotoxinak edota LDL aldatuak), endotelioak aldaketa fenotipiko iraunkorrago bat jasan dezake (II. motako aktibazioa) (16,17). Azken horrek hantura-erantzun konplexuago bat eragiten du, NF-kB molekularen produkzioarekin hasten dena. Hala, NF-kB-ak leukozitoen atxikipena ahalbidetzen duten molekulen adierazpena induzituko du (VCAM-1 eta ICAM-1 hartzailleak bezalakoak). Eta baita zitokinen (MCP-1 eta IL-8) (18) eta molekula protronbotikoen adierazpena ere.

3.5. Monozitoen errekrutatzea eta zelula apartsuen sorrera

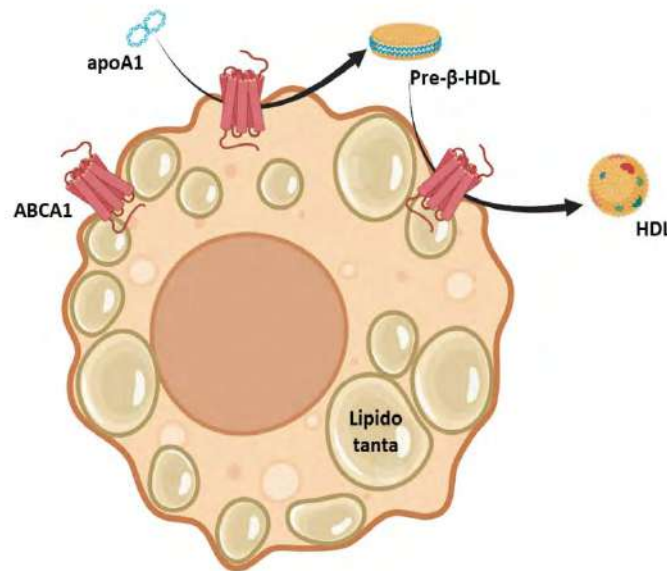
Aktibatutako endotelioak monozitoak erakarriko ditu intimara adierazitako molekulen ondorioz. Errekrutatze hori *in vitro* ikusarazi da eta fase hauetan bereizi daiteke: monozitoen biratzea (ingelesez, rolling), atxikidura, aktibazioa eta transmigrazioa.

Hitz bitan, hasieran monozitoak endotelioari atxiki eta biratzen hasten dira, P-selektina hartzaillearen bidez batez ere (19). Gero, monozitoen biratzea murriztu eta endoteliora sendo atxikitzen dira. Horretarako, monozitoen integrinak endotelioaren VCAM-I eta ICAM-I hartzaillei lotzen zaizkie (19). Azkenik, monozitoek gune azpiendotelialera migratzen dute. Migrazio-prozesuaren norabidea intiman aurretik jariatutako zitokinek zehazten dute; izan ere, monozitoek zitokina-kontzentrazio altuagoak dau den guneetara migratu eta hantura-fokura iristen dira.

Monozitoen migrazioan parte hartzen duen zitokina ohikoena MCP-1 da (CCL2 moduan ere ezaguna dena). Zitokina hori intimako zelula endotelialek, muskulu leuneko zelulek eta monozitoek eta makrofagoek ekoizten dute (20).

Behin intiman, monozitoak makrofagoetara bereizten dira eta M1 (proinflamatorioa) edo M2 (antiinflamatorioa) fenotipoetan polariza daitezke. Hala ere, makrofagoak hantura-ingurunearekiko sentikorak dira eta seinale berrien aurrean euren fenotipoa aldatzeko gai dira. Makrofagoen plastikotasun hori nahitaezkoa izango da erantzun arrakastatsu baterako. Orokorrean, M1 makrofagoak gaitzaren fase aurreratuetan nagusi dira eta M2 makrofagoak gaitzaren erregresioan (21). M1 makrofagoek hantura-zitokinak eta ROS espezieak jariatuko dituzte, eta horrek monozito gehiagoren erakarpena bultzatuko du. Bestalde, hartzaille ugari adieraziko dituzte, LDLak zein LDL aldatuak barneratzeko. Aurretik esan bezala, intiman pilatutako LDLek aldaketak jasan ditzakete, eta horien artean oxidazioak dira ezagunenak. LDL oxidatuak (LDLox) *scavenger* hartzailleen bidez barneratuko dira, alegia, CD36, SR-AI eta LOX-I hartzailleen bidez (22). Horiek ez dute alderantzizko erregulaziorik eta, ondorioz, LDLox barneratzen jarraituko dute, kontrolik gabe, nahiz eta zelula barnean kolesterol nahikoa izan. Eta hala, hantura-egoeran, non LDLox ugari dagoen, zelulek LDLox-en kantitate oso handiak barneratuko dituzte. Zelula barnean, LDLox-ak lisosometan degradatzen dira eta lipoproteinatik eratorritako kolesterola ACAT entzimak (ingelesez, acyl CoA:cholesterol acyltransferase) esterifikatzen du erretikulu endoplasmatikoa. Kolesterol-esterrak lipido-tanta gisa biltzen dira, zitoplasman edo erretikuluari lotuta (23). Pilatutako kolesterol-esterra kolesteril hidrolasa entzimarekin hidroliza daiteke, eta kolesterol askea sortu. Kolesterola, orduan, makrofagoetatik apoA1 proteinara edo HDLetara (ingelesez, High Density Lipoprotein) transferituko da (4. irudia). Prozesu hori pauso garrantzitsua da gehiegizko kolesterolaren erauzketa ahalbidetzeko, eta ABCA1, ABCG1 eta SRB-I kolesterol-garraiatazailleen bitartez gertatzen da (24). Zelula apartsuen sorrera saihesteko modu bat da prozesu hori. Baina, ateromaren ingurumen proinflamatorioak ABCA1en kolesterolaren fluxu-sistema hondatzen du eta, ondorioz, zelula apartsuen metaketa sustatzen du (25).

4. irudia. Kolesterola kanporatzeko prozesua zelula apartsu batetik. LDL oxidatuetatik eratorritako kolesterola lipido-tanta deritzen egituretan metatzen da. Metaketa hori gehiegizkoa bada, makrofagoek tanta horietatik eratorritako kolesterola apoA1 proteinari edo HDLei pasako diete. Izan ere, hasiera batean apoA1 proteina askeak ABCA1 kolesterol-garraiatzailearekin interakzionatu eta lipido-tantatik eratorritako kolesterola jasoko dute, HDL bihurtuz. Hasieran pre- β -HDL esaten zaie. pre- β -HDL-ek, ABCA1 hartzailearen bitartez, kolesterol gehiago eta fosfolipidoak hartu ditzakete eta HDL partikula handiago eta esferiko bilakatu (BioRender.com bidez sortua).



Gainera, gehiegizko lipido-barneratzeak hantura-erantzuna luzatzen du. Hau da, LDLox-ek hainbat seinaleztapen-bidezidor indusituko dituzte, NF- κ B-ren ituak aktibatzen dituztenak. Eta ondorioz, zelula endotelialen aktibazioa, monozitoen erakarpeta eta zelula apartsuen sorrera denboran mantenduko dira (26). Berez, makrofagoek LDLox-ak barneratzea mekanismo babesle moduan uler daiteke, azken finean, elementu zitotoxikoak intimatik jasotzen dituztelako. Baina, hantura-egoeran zelula apartsuen sorrera hain da handia, ezen ateroma-plakaren eraketa indusituko den, eta, azkenean, mekanismo babeslea kaltegarri bihurtzen da (23).

Bestalde, kolesterolaren gehiegizko metaketak kolesterol-kristalen eraketa eragingo du, bai zelula barnean zein kanpoan. Nahiz eta kolesterol-kristalak lesio ateroklerotiko aurreratuen ezaugarria izan, plaka goiztiarretan ere deskribatu izan dira, eta ateroklerosiaren garapenaren markatzaile goiztiar moduan erabil daitezkeela ondorioztatu da (27).

3.6. Muskulu leuneko zelulen ekarpena zelula apartsuen populazioan

Intiman dauden muskulu leuneko zelulak ere LDLox-ak barneratzeko gai dira, *scavenger* hartzaile batzuen bitartez, SR-A, CD36 eta LOX-1. Zehazki, intiman dauden zelula apartsuen erdiak ML zeluletatik eratorritakoak zirela ikusi zen ikerketa batean (28). Gainera, ML zelulek ABCA1 hartzaile gutxiago adierazten dute behin intiman daudela, eta, beraz, kolesterolaren fluxua barrura faboratua egongo da. Beraz, kolesterolaren pilaketa eta zelula apartsuen sorrera faboratua egongo da ML zeluletan (28). Aurkikuntza horrek ML zelulen garrantzia azpimarratzen du ateroklerosiaren garapenean.

Hitz gutxitan, endotelioaren disfuntzioak zera bultzatzen du: intiman LDLen erretentzioa eta aldaketa-ekin batera zelula endotelialen aktibazioa, zeinak monozitoak erakartzea indusituko duen. Monozitoak eta ML zelulak LDL modifikatuen *scavenger* hartzaileen bidez barneratu eta zelula apartsu bihur-

datzailea (ingelesetik, TGF- β , transforming growth factor- β) eta hazkuntza-faktore endotelial baskularra (ingelesetik, VEGF, vascular endothelial growth factor) (31). Aterosklosian zelula endotelialek edo zelula apartsuek produzitutako hazkuntza-faktoreen aurrean, erdiko tunikaren ML zelulak intimara migratu eta bertan zatituko dira (31).

Horrez gain, fenotipo sintetikoan ML zelulek MEZen osagaien produkzioa emendatuko dute, besteak beste, kolageno interstiziala, elastina eta proteoglikanoak. ML zelulek, sortzen dituzten MEZekin batera, zuntzeko geruza osatuko dute, zeinak garatzen ari den plaka ateriosklerotikoa inguratu eta apurketatik babestuko duen. Gainera, hazkuntza-faktoreen produkzioa gelditzen ez bada, hanturak jarraitzen duelako, ML zelulak ez dira uzkuertze-fenotipora bueltatuko eta, beraz, ateroma-plakaren garapena bermatuko da. Garatzen ari den plakaren egonkortasuna zenbait faktoreren mendekoa izango da, hala nola lodieraren, zelula- eta matrize-konposizioaren eta kolageno-edukieraren mendekoa (32).

4.2. Nukleo nekrotikoa

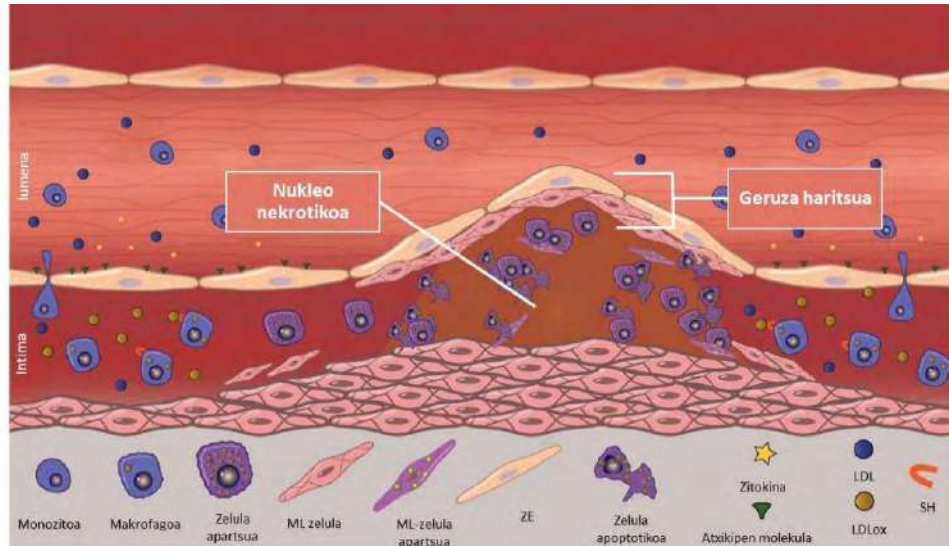
Nukleo nekrotikoa ateriosklerosi-plakaren nukleoa da. Zuntzeko geruzak inguratuta, nukleo hau lipidoz kargatutako eta kolageno eta zelula gutxiko gune bat da (33).

Aterosklosiaren fase goiztiarretan, makrofagoen apoptosia kaspasen sistemaren bitartez programatzen da, zelulen heriotza eraginez. Horren ondoren, zelula apoptotikoak fagozitoen bitartez deuseztatzen dira, eferozitosi izeneko prozesuaren bidez (34). Plakaren makrofagoek zelula apoptotikoen eferozitosia burutu dezakete, horien hondarrak fagozitatuz. Egoera fisiologikoan edota ateriosklosiaren fase goiztiarretan, eferozitosiak plakaren garapena inhibitzen du; izan ere, makrofago osasuntsuen presentzia apoptotikoena gainditzen du oraindik (34).

Baina, ateriosklerosiaren garatzen denean, makrofagoen eta ML zelulen heriotza emendatzen da, estres oxidatiboa, heriotza-hartzaileen aktibazioa, biziraupen-bidezidorren inhibizioa eta mantenugaien ga-bezia dela eta, zelula apoptotikoak pilatzen dira (35). Fase honetan, makrofagoen aktibitate fagozitikoa ez da gai izango pilatu diren zelula apoptotiko guztiei aurre egiteko. Gainera, zelula apoptotiko horiek heriotza nekrotiko sekundario bat hasten dute, zelulen osagai oxidatiboak eta hanturazkoak jariatuz. Eta azken horrek alboko zelulen heriotza induzitu eta hanturaren sakabanatzea eragingo du (35). Horrez gain, ateriosklosiaren fase aurreratuan eferozitosia bera ere hondatzen da, adibidez, eferozitosi-hartzaileak kaltetzen direlako (MerTK, LRP1, CD36 eta SR-BI). Plaka aurreratuetan eferozitosiaren hondatzeak zelula apoptotikoetatik eratorritako kolesterol-kristalen metaketa errazten du. Egoera fisiologikoan, kolesterol-kristal txikiak azkar fagozitatzen dira, baina, lesioak aurrera egin ahala, fagozitoak ez dira gai hainbeste kolesterol garbitzeko, eta azkenean, kristalen tamaina handitu eta gune azpiendotelialean metatzen dira (36). Prozesu horrek konplementuaren sistema aktibatzen du eta plakaren hantura emendatzen du. Gainera, aktibitate fagozitikoaren kaltetzea dela eta, zelula horien lisosoma-edukiera ere jariatuko da, hantura-erantzun sendoagoa bultzatzen delarik (36). Gertaera horiek guztiek zelula hilen pilaketa eta nukleo nekrotikoaren handitzea eragingo dute. Horrez gain, heriotza osteko metaloproteinaren jariatzea dela eta, matrize estrazelularra deskonposatzen hasiko da. Ondorioz, zuntzeko geruza gero eta ahulagoa izango da (37). Azkenik, zelula apoptotikoek eta nekrotikoek faktore tisuularra (FT) askatzen dute eta lipido oxidatuekin batera, nukleo nekrotikoaren joera tronbotikoa emendatzen dute (37).

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín

6. irudia. Zuntzeko plaka garapena. Hantura-ingurumena mantenduz gero, ateroma-plaka, ildo gantzatsua izatetik, zuntzeko plaka bat izatera pasako da. Intima zelula eta kolageno gutxi duen eremua bilakatzen da, makrofagoen heriotza eta kaltetutako eferozitosiaren ondorioz. Eredu hori nukleo nekrotikoa da eta barrera estruktural batez inguratuta dago: zuntzeko geruza esaten zaio. Zuntzeko geruza matrize estrazelularrez eta arteria-paretatik migratutako muskulu leuneko zelulez osatuta dago. Nukleo nekrotikoa babestu eta plakaren apurketa saihesten du. Aldi berean, intima tamainaz handitu eta odol-hodiaren lumena txikitzen hasten da. ZE: zelula endoteliala. ML: muskulu leuneko zelula. LDLox: LDL oxidatua. SH: scavenger hartzailea.



4.3. Plakaren kaltzifikazioa

Ateroma-plakaren kaltzifikazioa ateroklerosi aurreratuaren beste ezaugarri bat da. Plakan hezur antzeko formazioak eratzen dira, hantura-guneetan, non kolageno-zuntz gutxiago dauden (38). Kaltzioaren kristalizazio nukleazio guneak mintz-besikulek ahalbidetzen dutela ikusi da. Ateroma-plaketan adibidez, makrofago eta ML zelula sintetikoaren heriotzaren ondorioz askatutako besikulek hasten dute kaltzifikazio-prozesua. Nukleazio-gune horiek kaltzio ortofosfata pilatzen dute, gero, kaltzio fosfato amorfoa bilakatzen dena eta, azkenik, estruktura kristalinoak (38). Gainera, beste faktore batzuek zenbait zelula desberdintzea eragiten dute. Zehazki, perizitoak eta ML zelulak osteoblasto antzeko fenotipoetara desberdintzen dira ateroklerosiaren garapenean zehar. Hala, matrize mineralizatua sortzeko gaitasuna lortzen dute, kaltzio-deposituak eratzen direlarik, hezur-ehunean gertatzen den bezala.

Horrek guztiak mikrokaltzifikazioak eratzen ditu, bai intiman zein erdiko tunikan. Mikrokaltzifikazioak, gero, kaltzifikazio handiagoak bilakatzen dira, nukleo nekrotikoaren matrize estrazelularrean zabaltzen direnak (39), eta kaltzifikazio baskularrari hasiera ematen zaio. Nahiz eta plakaren kaltzifikazioa ateroklerosi aurreratuaren ezaugarri bereizgarria izan, ezin da esan kaltzifikazioa eta plakaren ahultasuna korrelazionatuta daudenik. Eta kaltzifikazioak baino, horren lokalizazioak, kaltzifikazio motak eta inguratzaren duen ingurumenak eragin handiagoa dutela ikusi da (38,39).

5. Plakaren egonkortasuna eta apurketa

5.1. Plaka ahula

Aurretik esan bezala, ateroma-plakak normalean adarkaduretan eratzen dira, non estres tangenziala txikiagoa den. Estres tangenzial txikiak, plakaren eraketaz gain, haren garapena ere errazten du. Hasi-era batean, plakan gertatzen diren prozesuek hodiaren lumenaren estutzeak saihesten dituzte. Baina, plaka handitzen denean, lumena estutu eta indar hemodinamikoak berrantolatzen dira. Zehazki, estres tangenziala handitu egiten da eta, beraz, plaka apurtzeko probabilitatea emendatzen da (40).

Ateroma-plaka batek nukleo nekrotiko handia, zuntzeko geruza mehea eta hantura-erantzun handia duenean, plaka ahula dela kontsideratzen da (41).

Zuntzeko geruzak nukleo nekrotiko tronbogenikoa babesten du odoleko koagulazio-faktoreetatik, eta, beraz, beraren lodiera plakaren ahultasunarekin korrelazionatzen da (42). Baina, ML zelulen heriotzaren ondorioz, matrize estrazelularraren produkzioa murriztu eta metaloproteasak jariatuko dira. Ondorioz, zuntzeko geruza gero eta ahulagoa izango da.

Lehen esan bezala, hantura-plaka garapenaren fase guztietan agertzen da, bai hasieran zein hausturan. Azken fasean adibidez, zuntzeko geruzaren ezegonkortasuna bultzatzen du (43). Zenbait zitokina proinflamatorik, IFN- γ adibidez, ML zelulen kolageno-produkzioa inhibi dezakete. Gainera, zenbait hanturazko bitartekarik, hala nola IL-1 β , TNF- α eta CD40 ligandoak (CD154), metaloproteasen adierazpena emanda dezakete, *in vitro* ikusi den bezala (44,45). Hortaz, hantura nagusitzen denean, zuntzeko geruzaren sendotasuna murrizten da, eta, ondorioz, indar hemodinamikoaren aurrean apurtzeko joera izango du (43).

5.2. Plakaren apurketa eta tronboaren sorrera

Plaka pitzatu edo apurtzen denean, gune azpiendotelialaren edukiera odolera askatzen da, eta eratu den zauria estaltzeko, koagulazio-prozesua piztuko da. Hasieran, plaketak kolageno azpiendotelialera atxiki eta aktibatuko dira, eta plaketa gehiago erakarriko dira. Aldi berean, nukleo nekrotikoaren osagai protronbotikoak askatu eta plasmaren faktore koagulatzaileekin kontaktuan jartzen dira. Zehazki, nukleoaren faktore tisularrak plasmaren VII faktorearekin erreakzionatzen du eta, horrela, tronbinaren produkzioa ahalbidetzen da, zeina fibrinaren formaziorako bitartekari ezinbestekoa den (46). Fibrina proteina disolbaezina da, sareak osatzen dituena. Plaketekin batera, fibrina-sareek lesioa estaltzen dute estruktura egonkorra eratuz. Estruktura hori tronbo moduan ezagutzen da.

Nahiz eta prozesu horren helburua, zauria sendatzea izan, bidezidor biokimikoen aktibazioak aterosklerosia garatzen jarraitzea bultzatzen du, lumenaren hertsadura eragiten den bitartean. Eta dena batera, konplikazio kliniko bat ekar dezake.

5.3. Konplikazio klinikoak

Tronboaren garapenak zenbait erreakzio martxan jartzen ditu, lesioa zuntzekoagoa eta egonkorragoa egingo dutenak. Horrek plakaren hauskortasuna murrizten du, baina tamainaz handitzen denez, odol-hodia buxatzeko probabilitatea emendatzen da. Hori gertatuz gero, arteria koronarioen odol-fluxua eta, beraz, oxigenoaren hornikuntza murriztuko da, eta kardiopatia iskemikoak gerta daitezke (gutxiegitasun kardiakoa edo angina pectoris bezalakoak) (43). Gainera, buxadura osoa edo ia osoa bada, bihotzeko infartua edo infartu zerebrobaskularra eragin dezake (47).

Bestalde, tronboa arteria-paretatik askatu eta sistema kardiobaskularretik zirkula dezake. Tronboa arteria distal batean geratuz gero, odol-fluxua oztopa dezake, eta, ondorioz, iskemia, organo-disfuntzioa edo infartua eragin (48).

6. Ateroskleriaren tratamendua

Gaur egun, ateroskleriaren sorrera edota garapena prebenitzeko, odoleko lipido-kontzentrazioa murrizten duten tratamenduak erabiltzen dira, beste batzuen artean. Tratamendua bizi-ohitura berriekin konbinatzea gomendatzen da, kirolarekin eta dieta osasungarriarekin

Zehazki, odoleko LDLaren kontzentrazioa murrizteko erabiltzen den farmako nagusia estatinak dira (49). Estatinekin kolesterolen sintesi endogenoan parte hartzen duen HMG-CoA erreduktasa entzima inhibitzen dute (ingelesetik, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase). LDLaren eraketa murrizten denez, odoleko kontzentrazioa jaitsi eta ateroskleriaren sorrera saihestu edo horren garapena kontrola daiteke.

Horrez gain, nahiz eta estatinen helburu nagusia ez izan, ateroma-plakak murrizten dituztela behatu da. Kasu horietan, plaka egonkor bat eratu daiteke, nahikoa lumenarekin, zeinak odol-zirkulazio egokia ahalbidetzen duen.

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín Baina, ateroma-plaka garatuetan, non odol-hodiaren buxadura ia osoa den, estatinek ezin dute plaka horien erregresioa eragin. Kasu horietan, aldiz, kirurgia kardiakoa praktikatu beharko zaio pazienteari, ateroma-plaka kendu edo plaka duten arteriak zabaltzeko. (50).

7. Eskerrak eta oharak

Lan hau "Pathophysiology of atherosclerosis" artikulu zientifikoaren atal baten adaptazioa da (International Journal of Molecular Sciences, 2022 Martxoak 20; 23(6):3346). Jatorrizko egileak lan honen egile berak dira.

8. Erreferentzia bibliografikoak

1. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>.
2. Biswas I, A. Khan G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. In: Fatima Shad K, Soheil Saeedi Saravi S, Luqman Bilgrami N, editors. Basic and Clinical Understanding of Microcirculation [Internet]. IntechOpen; 2020 [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/basic-and-clinical-understanding-of-microcirculation/endothelial-dysfunction-in-cardiovascular-diseases>
3. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg*. 2018 Jan;46:380-93.
4. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013 Feb;22(1):9-15.
5. Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function, and Mechanisms. *Circ Res*. 2007 Feb 2;100(2):158-73.
6. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;18.
7. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013 Feb;22(1):9-15.
8. Gimbrone MA, García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2013 Feb;22(1):9-15.
9. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992 Jan;85(1):391-405.
10. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-28.
11. Zhang X, Sessa WC, Fernández-Hernando C. Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Sep 25;5:130.
12. Jang E, Robert J, Rohrer L, von Eckardstein A, Lee WL. Transendothelial transport of lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2020 Dec;315:111-25.
13. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1997 Oct;8(5):268-74.
14. Steinbrecher UP, Zhang HF, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 1990;9(2):155-68.
15. Pentikäinen MO, Oörni K, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med*. 2000 Mar;247(3):359-70.
16. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007 Oct;7(10):803-15.

17. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013 Feb;123(2):540-1.
18. Yu XH, Zheng XL, Tang CK. Nuclear Factor- κ B Activation as a Pathological Mechanism of Lipid Metabolism and Atherosclerosis. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2022 Jan 25]. p. 1-30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242315000220>
19. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007 Sep;7(9):678-89.
20. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2014;20(28):4580-8.
21. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018 Sep;233(9):6425-40.
22. Moore KJ, Freeman MW. *Scavenger* receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Aug;26(8):1702-11.
23. Bobryshev YV. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron Oxf Engl* 1993. 2006;37(3):208-22.
24. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J Cell Mol Med.* 2016 Jan;20(1):17-28.
25. Maitra U, Parks JS, Li L. An innate immunity signaling process suppresses macrophage ABCA1 expression through IRAK-1-mediated downregulation of retinoic acid receptor alpha and NFATc2. *Mol Cell Biol.* 2009 Nov;29(22):5989-97.
26. Peled M, Fisher EA. Dynamic Aspects of Macrophage Polarization during Atherosclerosis Progression and Regression. *Front Immunol.* 2014;5:579.
27. Nasiri M, Janoudi A, Vanderberg A, Frame M, Flegler C, Flegler S, et al. Role of cholesterol crystals in atherosclerosis is unmasked by altering tissue preparation methods: Ethanol Dissolves Cholesterol Crystals in Plaques. *Microsc Res Tech.* 2015 Nov;78(11):969-74.
28. Choi HY, Rahmani M, Wong BW, Allahverdian S, McManus BM, Pickering JG, et al. ATP-binding cassette transporter A1 expression and apolipoprotein A-I binding are impaired in intima-type arterial smooth muscle cells. *Circulation.* 2009 Jun 30;119(25):3223-31.
29. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000 Sep;407(6801):233-41.
30. Chamié D, Wang Z, Bezerra H, Rollins AM, Costa MA. Optical Coherence Tomography and Fibrous Cap Characterization. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2011 Aug;4(4):276-83.
31. Louis SF, Zahradka P. Vascular smooth muscle cell motility: From migration to invasion. *Exp Clin Cardiol.* 2010;15(4):e75-85.
32. Anlamlert W, Lenbury Y, Bell J. Modeling fibrous cap formation in atherosclerotic plaque development: stability and oscillatory behavior. *Adv Differ Equ.* 2017 Dec;2017(1):195.
33. Visscher M, Moerman AM, Burgers PC, Van Beusekom HMM, Luidert TM, Verhagen HJM, et al. Data Processing Pipeline for Lipid Profiling of Carotid Atherosclerotic Plaque with Mass Spectrometry Imaging. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2019 Sep 1;30(9):1790-800.
34. Cabrera JTO, Makino A. Efferocytosis of vascular cells in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2021 Jun;107919.
35. Coornaert I, Hofmans S, Devisscher L, Augustyns K, Van Der Veken P, De Meyer GRY, et al. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2018 Jun 3;13(6):477-88.

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín

36. Nidorf SM, Fiolet A, Abela GS. Viewing atherosclerosis through a crystal lens: How the evolving structure of cholesterol crystals in atherosclerotic plaque alters its stability. *J Clin Lipidol.* 2020 Sep;14(5):619-30.
37. Martinet W, Schrijvers DM, De Meyer GRY. Necrotic cell death in atherosclerosis. *Basic Res Cardiol.* 2011 Sep;106(5):749-60.
38. Shi X, Gao J, Lv Q, Cai H, Wang F, Ye R, et al. Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe? *Front Physiol.* 2020 Feb 5;11:56.
39. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 May;10(5):582-93.
40. Slager C, Wentzel J, Gijzen F, Schuurbijs J, van der Wal A, van der Steen A, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005 Aug;2(8):401-7.
41. Stefanadis C, Antoniou C, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc [Internet].* 2017 Mar 15 [cited 2022 Jan 26];6(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.005543>
42. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012 Apr;1(1):60-74.
43. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002 Dec 19;420(6917):868-74.
44. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1084-8.
45. Sarén P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1996 Nov 1;157(9):4159-65.
46. Osaki T, Ichinose A. [Current views of activating and regulatory mechanisms of blood coagulation]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med.* 2014 Jul;72(7):1206-11.
47. Thanvi B, Robinson T. Complete occlusion of extracranial internal carotid artery: clinical features, pathophysiology, diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 2007 Feb 1;83(976):95-9.
48. Lyaker MR, Tulman DB, Dimitrova GT, Pin RH, Papadimos TJ. Arterial embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013 Jan;3(1):77-87.
49. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5(4):378-87.
50. DaCosta M, Tadi P, Surowiec SM. Carotid Endarterectomy. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470582/>*

Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onberaren Berrikusketak eta Kasu Aurkezpena

Benign Multicystic Peritoneal Mesothelioma: Review and Case Report

Garazi Astiazaran Aleman

Euskal Herriko Unibertsitatea. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea
Donostiako Irakasgunea

garaziastiazaran@gmail.com

Laburpena

Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera (MPMO) oso patologia ezohikoa da, batez ere ugalkortasun-aroko emakumeetan agertzen dena eta pronostiko ona duena. Mesotelioma gaiztoa ez bezala, ez da asbestoarekin erlazionatzen, baina haren etiopatogenia ez dago argi oraindik. Zenbait tratamendu mota probatu izan badira ere, gaur egun ez dago aukerako tratamendurik.

Donostia Unibertsitate Ospitalean (DUOn) MPMO duen 31 urteko emakume bat artatu zen duela gutxi. Diagnostikoa lesioaren biopsien azterketa anatomopatologikoaren bidez egin zen eta pazienteak zitorredukzio-kirurgia eta kimioterapia intraperitoneal hipertermiko (HIPEC) bidez tratatu zen. Hiru hilera egindako OTan birgaixotze bat ikusi zen eta tratatzeko egindako ebakuntzako aurkikuntzengatik, asmo terapeutikoa alde batera utzi eta jarraipena egitea erabaki zen. Gaur egun pazienteak ez du sintomarik.

Lan honen xedea patologia ezohiko honi buruz gaur arte argitaratutako informazioa biltzea da, praktika klinikoan diagnostiko eta tratamendurako erabakian laguntzeko. Horretan laguntzeko DUOn izandako kasuaren berezitasunak azaldu dira.

Gako Hitzak: Mesotelioma, Peritoneo, Tumore, Onbera

Abstract

Benign Multicystic Peritoneal Mesothelioma (BMPM) is a very infrequent pathology that mainly appears in women of reproductive age and has a good prognosis. Unlike malignant mesotheliomas, it is not associated with asbestos and its etiopathogenesis is still unclear. Although there have been many attempts of several types of treatment, there is currently no treatment of choice.

A 31-year-old woman with BMPM was recently treated at the University Hospital of Donostia. The diagnosis was made by histopathological examination of biopsies of the lesion and for management, cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) were decided. In the CT performed three months later, a relapse was seen and due to the findings of the surgery performed to

Garazi Astiazaran Aleman

treat it, the curative intent had to be abandoned and it was decided to follow up. To date, the patient remains asymptomatic.

The purpose of this paper is to compile the information published to date on this unusual pathology, in order to help in the diagnosis and treatment decision in clinical practice. To help with this, the particularities of the case at HUD will be presented.

Keywords: Mesothelioma, Peritoneum, Tumour, Tumor, Benign

Bidalia: 23/04/25

Onartua: 23/06/27

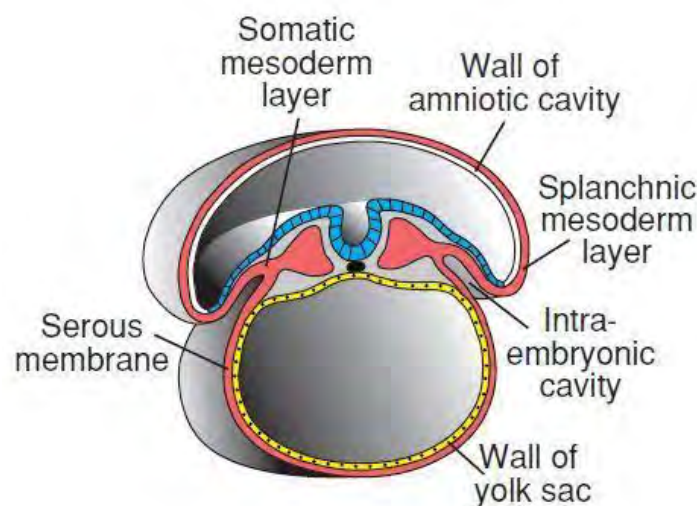
<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.512>

1. Sarrera

Mesotelioma Multikistiko Peritoneal Onbera, izenak dioen bezala peritoneoan agertzen den eta mesotelioz osaturik dagoen egitura kistiko onbera da. Mesoteliomak mesotelio delako egituratik sortzen diren tumoreak dira. Egitura hau gorputzeko zenbait barrunbe eta organo estaltzen dituen estalduramintz serosoa da eta estaltzen duen gunearen arabera izen desberdina hartzen du; hala nola pleura (barrunbe torazikoan), perikardioa (bihotza estaliz), peritoneoa (barrunbe abdominalean) eta ugaltze-organoeetan ageri diren tunika seroso eta baginalak. Organoak biltzen dituen mesotelio-geruzari errai-mesotelioa deritzo, eta gorputzeko pareta estaltzen duenari, berriz, mesotelio parietala (1).

Mesotelioa mesodermotik eratzen den ehuna da. Mesodermoa enbriogenesiaren 20. egunaren inguruan hasten da desberdintzen; batetik, barrunbe intraenbrionikoa osatzen duten mesodermo somatikoaren zelulek mesotelio parietala eratuko dute, eta bestetik, mesodermo esplanknikoaren zelulak errai-mesotelioaren osagai bilakatuko dira (1. irudia) (2).

1. irudia. 20 egun inguruko enbrioaren zeharkako mozketaketa.



Alboko mesodermo-plaka mesodermo esplankniko eta mesodermo somatikoan bereizten ari da (2).

Egitura histologiko arrunta xafra basalari lotuta dagoen epitelio lau ezkatatsu bakunak osatzen du, nahiz eta zenbait lekutan epitelio kubiko bakuna aurki dezakegun; lesiodun guneeetan eta omentuaren gune linfoideetan besteak beste. Argi aldeko gainazala mikrobiloz estalia dago, eta horien artean da-

goen likido seroso eta proteikoak marruskadura baxuko gainazal bat sortzen du organoen artean, mugimendu intrazelomikoa errazteko; bihotzaren ponpatzea eta biriken aireztatzea adibidez (1).

Mesotelioaren funtzioen artean, mugimendua errazteaz gain, lubrifikatzaile horri eta mesotelioak ekoizten dituen glikosaminoglikanoei esker organismoa infekzioen eta tumoreen diseminazioaren aurka babesten du. Hala ere, hori ez da mesotelioak immunitate-sisteman duen funtzio bakarra, mesotelio-zelulak zelula antigeno-aurkezleak baitira, leukozitoen migrazioa errazten baitute eta, azkenik, zitokina proinflamatorioak sintetizatzen baitituzte hazkunde-faktore eta matrize estrazelularreko proteinez gain, serosaren konponketa egiteko. Azkenik, mesotelioak likido eta partikulen garraioan, koagulazioan eta fibrinolisian ere eragina dauka (1).

Beste ehunetako tumoreak bezala, mesotelioma zelulen gehiegizko hazkundearen ondorioz sortzen den patologia da, mesotelioa dagoen edozein gunetan sor daitekeena. Mesoteliomak onberak ala gaiztoak izan daitezke. Mesotelioma gaiztoen artean % 65-70ek pleuran du jatorria, % 30 inguruk peritoneoan eta % 5ek baino gutxiagok perikardioan, bagina-tunikan eta tunika serosoan. Hauetan ohikoena pleurako mesotelioma gaiztoa da, eta beste zenbait mesotelioma bezala asbestoaren esposizioari oso lotuta dago; asoziazio horrek eragin zuen herrialde askotan asbestoaren erabileraren debekua (3).

Mesotelioma onberak askoz ere ezohikoagoak dira eta haien artean aurki dezakegu Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera. Tumore mota hau 1928an deskribatu zuen lehen aldiz Plaut medikuak, umetokiko leiomiomen kirurgia batean horma fineko lesio kistiko bat aurkitu zuenean ustekabean (4). Hala ere, autore askok babesten dute Ralph Mennemeyer eta Michael Smith medikuak izan zirela patologia hau deskribatzen lehenak, haiek izan baitziren mikroskopio elektroniko bidez Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onberaren jatorri mesoteliala baieztatu zutenak. Mennemeyer eta Smithek 1979an deskribatu zuten tumore hau linfangioma bat zuela susmatzen zuten paziente batean. Pazientearen kontrol sintomatologikorako egindako hirugarren operazioko laginak mikroskopio elektronikoan aztertzean ongi diferentziatutako mesotelio-zelulek osatutako kisteak aurkitu zituzten (5). Esan bezala, Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera entitate ezohikoa da; izan ere, 1979tik 2017ra 200 kasu inguru soilik argitaratu ziren (6), eta haren intzidentzia 0,15/100.000koa dela estimatzen da (7).

Lan honetan patologiarik Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera (MPMO laburtzeko) deituko bazaio ere, bibliografian beste zenbait izenez ere aurki daiteke, hala nola “Mesotelioma Kistikoa”, “Peritoneoko Hantura Kistea” “Ebakuntzaondoko Peritoneoko Kistea” eta “Peritoneoko Inklusio Kiste Multilokulatu”.

2. Helburua

Duela gutxi Donostiako Unibertsitate Ospitalean ondoren Mesotelioma Peritoneal Multikistiko Onbera diagnostikatuko zitzaion paziente bat artatu zen, eta patologia oso ezohikoa denez, hasieran irudi erradiologikoak zirela eta, kartzinomatosi peritoneal edo pseudomixoma peritoneala izango zelako susmoa izan zen.

Hori dela eta, lan honen bidez patologia ezohiko honen berrikusketa bat egin nahi izan da informazio berrizatu eta ahalik eta osoena izateko, eta etorkizunean geroz eta gehiago diagnostikatzen ari den patologia hau kontuan hartzeko diagnostiko diferentzian.

Bestetik, Donostiako Unibertsitate Ospitalean izandako kasuaren aurkezpena egingo da, haren berezitasunak azaltzeko eta patologia ezohikoen kasuan esperientzia indibiduala hedatzea garrantzitsua delako. Era berean, berrikusketaren informazioa ospitaleko kasuarenarekin alderatuko da, desberdintasunak ikusteko.

3. Material eta metodoak

Lan honetako berrikusketa egiteko bilaketa bibliografikoa egin da datu-base hauetan: PubMed, Researchgate, Cochrane liburutegia eta elsevier. Bilaketan honako termino hauek bilatu dira: “Multicystic

Garazi Astiazaran Aleman

Peritoneal Mesothelioma”, “Peritoneal Inclusion Cyst”. Horietaz gain, berrikusketarako beharrezkoak ziren datu gehigarriak biltzeko “Malignant Mesothelioma”, “sirolimus”, “Cystic Lymphangioma” eta “mesothelium” terminoak ere erabili dira bilaketa egiteko orduan. Bestetik, aztertutako artikuluen bibliografia ere erabili da ahalik eta informazio gehien eskuratu dela bermatzeko. Informazio-iturri fisikoei dagokienez, Euskal Herriko Unibertsitateko Medikuntza eta Erizaintza Fakultatearen Donostiako Irakasguneko liburutegian eskuragarri dauden liburuak eta Donostia Unibertsitate Ospitaleko Anatomia Patologikoa saileko liburuak erabili dira, “Mesotelioma” eta “Mesotelio” gaiak aztertuz.

PubMed datu-basean bilaketak egiteko hasiera batean “Free Full Text”, “English”, “Spanish” eta “Humans” aukerak erabili ziren. Ondoren, “OR” boolear operadorea erabili da patologiarri buruz eskuragarri dauden artikuluz guztiak lortzeko, “Multicystic Peritoneal Mesothelioma OR Peritoneal Inclusion Cyst” bilatuz.

Patologia ezohikoa izanik, artikuluz zaharretatik hasita 2021/04/13 arte publikatutako artikuluz hartu ziren kontuan bilaketan. Era horretan, 237 artikuluz lortu dira. Artikuluz horiek hartuta bigarren baheketan bat egin da artikuluz izenburua eta beharrezko kasuetan abstract-a irakurriz, informazio egokiena hautatzeko. Bestetik, interesgarriak ziruditen baina irakurketa askea ahalbideturik ez zeukaten zenbait artikuluz lortzeko egileei zuzenean eskatu zaie artikuluz Researchgate web-orriaren bidez. Artikuluz kanporatze-irizpide bezala erabili da diagnostikoa histologikoki berretsi ez izana, lanaren “4.5.6. Eskleroterapia” puntuan izan ezik, ez baita puntu horri buruzko informaziorik aurkitu kanporatze-irizpidea aplikatuta. Hala ere, puntuan bertan zehaztu da diagnostikoaren berreste histologikorik eza.

Ondoren, berrikusketa osatzeko beharrezko informazioa kontrastatu da eta sekzio bakoitzerako informazio berri eta osatuenari eman zaio lehenetasuna. Bilaketa MPMOaren ezaugarri kliniko, histopatologiko, diagnostiko eta terapeutikoetara bideratu da.

Bestetik, Donostiako Unibertsitate Ospitalean izandako kasu baten azalpena egin da. Horretarako Osabide Global programaren bidez pazientearen datuen bilketa egin da, berrikusketaren araberako arrisurfaktore posibleen bilaketa eginez eta patologiarren agerpenean eta haren eboluzioan zehar izandako miaketan, proba osagarri eta maneiuari buruzko informazioa jasoz. Ondoren, Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Anatomia Patologikoa saileko laginen biltegian lanean aurkeztuko den kasuko laginak bildu dira, eta lesioaren biopsien txostena kontuan hartuta, eta mikroskopio optikoan laginei begirada azkar bat eginez, lan honetan aurkeztuko diren laginak hautatu ziren. Horretarako MPMOaren presentzia zuten laginak hautatu ziren, eta horietatik “Zilborreko lagina” hautatu zen irudi esanguratsuenak zitu elako. Lan honetarako laginaren hematoxilina-eosina tindaketa bidezko irudia eta tindaketa immunohistokimiko bidezko irudiak erabili dira.

Hau guztia egiteko etika-komitearen baimena lortu da (1. Eranskina).

4. Berrikusketa

4.1. Epidemiologia

MPMOren intzidentzia altuena ugalkortasun-aroko emakumeetan aurki daiteke; izan ere, kasuen % 84 inguruk profil horrekin kointziditzen du (8). Hala ere, adin pediatrikoan dauden paziente gutxi batzuetan ere deskribatu da (9-11), eta baita gizonezkoetan ere (11,12). Patologiarren batez besteko agerpenadina 32-37 urte ingurukoa da (6,13).

Entitate ezohikoa izanik, ez da erraza intzidentzia kalkulatzeko, baina zenbait autoreren arabera intzidentzia 0,15/100.000 ingurukoa izan liteke (7). Aurretik esan bezala, 1979an entitatea deskribatu zene-tik 2017ra arte 200 kasu inguru publikatu ziren (6), baina azken urteotan urtero publikatzen diren kasuen gorakada bat aurki daiteke bilaketa bibliografikoan.

4.2. Etiopatogenia

Gaur arte ez dago MPMOren patogenesia argitzen duen teoria osatu bat; izan ere, autoreek zenbait jatorri aipatzen dituzte kasu bakoitzaren aurrekarien arabera. Ondorioz, oraingoz patologiaren jatorria multifaktoriala dela defendatzen da.

Batetik, orain arteko susmo nagusia zera da: peritoneoaren iritazio kronikoaren ondoriozkoa dela, patologia honek beste zenbait patologiarekin duen erlazioa dela eta. Kasu askotan ebakuntza kirurgiko abdominalen aurrekariak ikusi dira, Rapisarda et al.-ek (6) egindako berrikusketan esaterako, pazienteen % 30-87k aurrekari horiek zituela ikusi zen. Kirurgia-aurrekariet gain, patologia honekin erlazio estua duen beste entitate inflamatorio bat endometriosisia (14-16) da eta umetokiko leiomiomek ere erlazioa izan dezaketela uste da (9). MPMOk beste patologia inflamatorioekin duen erlazioaz gain, bere jatorri inflamatorioa defendatzen duena bere histologia da, ondoren anatomia patologikoaren azpigiain aipatuko den bezala, kisteen paretetan inflamazio-zelulen infiltratuak aurki baitaitezke.

Bestetik, zenbait autorek patologiaren jatorri neoplasikoa proposatzen dute, MPMOk duen hazteko eta ebakuntza ondoren errezidibatzeko joeraz gain, zenbait pazienteek ez dutelako iritazio peritoneala eragin zezakeen aurrekari jakinik. Gainera, hasiera batean MPMO gisa diagnostikatutako zenbait kasuren transformazio gaiztoak erregistratu dira (6,17).

Beste teorietako bat hipotesi hormonal da. Horren arabera, MPMOren hazkundera eta progresioa patologia honek sexu-hormonei dien sentibilitatearen ondoriozkoa da. Teoria hori proposatu zen MPMOren intzidentzia handiagoa delako adin ugalkorreko emakumeetan, laginetan estrogeno- eta progesterona-hartzaileak aurkitu izan direlako eta tumoreak tamoxifeno eta gonadotropina hormona askatzailearen analogoei erantzuten dielako (18). Hala ere, kontuan izan behar da gizonetan eta adin ugalkorretik kanpoko emakumeetan ere ager daitekeela, eta ondorioz, beste faktore batzuen eragina beharrezkoa dela garapenerako (9-12).

Jatorri genetikoari dagokionez, orain arte ez da definitu patroia hereditarioa, nahiz eta Bernstein et al.-ek (19) MPMO deskribatu zuten bi ahizpetan —eta haien hirugarren ahizpak ere MPMOrekin bat zetozen lesioak izan eta lesio horiek zelula mesotelialez osatuak bazeuden ere—, ez zen MPMO diagnosirik egin, azterketa patologikoari jarraitu ez zitzaielako (19).

Mesotelioma gaiztoetan ez bezala, asbestoaren esposizioak ez dirudi mesotelioma onberaren garapenean eraginik dutenik (19).

4.3. Klinika

Orokorrean MPMOk sintomatologia ez-espezifikoa eragiten du. Sintomak ematen dituenean, tumorearen tamainaren eta lekuaren arabera izan ohi dira. Lesio handiek min abdominala, asetasun-sentsazioa, distentsioa, heste-buxadura, goragalea, gorakoak, pisu-galera, heste-ohituraren aldaketak, disuria eta gernu-erretentzioa eman ditzakete (6,16,20). Miaketa fisikoan batzuetan zurruntasun abdominala, distentsio abdominala eta masa pelbiko edo abdominal ukigarria aurki daiteke (6,20). Hori guztia dela eta, klinikak patologia ginekologiko eta digestibo gaiztoak susmaraz ditzake.

4.4. Diagnostika

MPMOK eragiten duen klinika ez-espezifikoa edo klinikarik ezaren ondorioz, lesioaren lehen aurkikuntza bi erataria egin ohi da: okerreko susmoaren ondorioz egindako ebakuntzako aurkikuntza modura edo klinikaren azterketan egindako irudi-proben bidez, sintomatologia ez-espezifikokoaren ondorioz proba horietara jo ohi baita. Izan ere, kontuan izan behar da patologia honetan odol-analisiek eta tumore-markatzaileen analisiek ez dutela alteraziorik jasaten.

Irudi-proben artean, ekografia, ordenagailu bidezko tomografia eta erresonantzia magnetiko nuklearra dira erabilgarrienak MPMOn tipikoak diren kisteak ikusteko.

Garazi Astiazaran Aleman

Orokorrean kisteok Douglas-en zakuaren peritoneo-gainazalean aurki daitezke emakumeetan eta ondestean eta maskuriaren arteko zakuaren peritoneo-gainazalean gizonaetakoetan. Nahiz eta peritoneo pelbikoan sortu ohi den (21), beste zenbait gainazal serosotan ere sor daiteke, hala nola obulutegi, umetoki, maskuri, bare, gibel eta gongoil linfatiko inguruan (20).

4.4.1. Irudi-probak

4.4.1.1. OT eta EKO

Ordenagailu bidezko Tomografian (OT) ikusiko den irudia lesioaren araberakoa izango da; hau da, lesioa masa kistiko multilokularra, pareta meheko kiste unilokular anitzak edo masa kistiko unilokularra den kasuen araberakoa (21). Lesioak hipodentsoak izan ohi dira, kontrasterik hartzen ez dutenak. Hala ere, kasu batzuetan paretek kontraste pixka bat hartu dezakete. Orokorrean lesioek ez dute kaltzifikazioirik izaten; izan ere, gaur egun arte kaltzifikazioak zituen MPMO kasu bakarra argitaratu da (22).

OT eta EKO probetan antzeko irudi motak adierazten dituzten patologiekin egin beharko da hasierako diagnostiko diferentziala, eta kasu honetan kontuan hartu beharko lirateke linfangioma seroso kistikoa, mesotelioma kistiko onbera zein gaiztoa eta tumore adenomatoide kistikoa (23,24).

EKO eta OT proben bidez ezin izan ohi da MPMO linfangioma kistikoagandik bereizi, baina hala ere, ekografiak OTk baino hobeki adierazi ohi du patroia multikistikoa. OT, berriz, erabilgarriagoa izan liteke peritoneoarekin duen erlazioa adierazteko (23,24).

Ebakuntza aurreko diagnostiko zuzena egin ezin bada ere, antzeko irudia ekoizten duten patologia batzuk baztertzen saia daiteke haien ezaugarri bereizgarrien bidez (25).

4.4.1.2. EM

Kisteen edukia dela eta, erresonantzia bidezko irudietan urez beteriko egiturek adierazten dituzten ohiko intentsitateak ikusiko ditugu: intentsitate baxua T1ean dauden irudietan eta intentsitate altua T2an dauden irudietan (23) eta indartze periferikoa gadolinioa eman ondoren (24).

4.4.2. Anatomia Patologikoa

Patologia ezohikoa izanik, normalean laparotomia diagnostikoetan egindako biopsien ondorioz diagnostikatzen da. Izan ere, ebakuntzako aurkikuntza eta biopsien azterketa intraoperatorioak ez dira nahikoa MPMO diagnostikatu ahal izateko, ez baitira gai MPMOrekin nahas daitezkeen patologia guztiak baztertzeko. Ondorioz, behin betiko diagnostikoa egiteko azterketa anatomopatologikoa beharrezkoa da (25).

Laginaren bilketan oso garrantzitsua da behar beste ehun izatea, lesio osoan aztertu behar delako atipia eta inbasioen presentziarik ote dagoen. Hori dela eta, Orratz fin batekin egindako ziztada/xurgapena (PAAF) eta orratz lodi bidezko biopsia (BAG) bezalako teknikak ez dira nahikoa izango azterketa histologiko bidez MPMOren diagnostikoa egiteko, nahiz eta beste patologia batzuk baztertu daitezkeen. Ondorioz, diagnostikoa egin ahal izateko garrantzitsua izango da kirurgia bidez ahalik eta lesio tamaina handiena ateratzea.

4.4.2.1. Azterketa makroskopikoa

Kirurgian zehar egindako azterketan eta piezen erresezioaren ondoren egindako azterketa anatomopatologiko makroskopikoan "mahats-ale" itxurako lesio kistikoak aurki daitezke. Orokorrean omentua okupatzen dute, baina beste eremu batzuetan ere ager daitezke, hala nola obulutegietan, umetokian, umetokiko tronpetan, apendizean (heste sobrean) eta peritoneo pelbikoan. Kisteak baskularizatuak

egon ohi dira, hala ere, aurkitu izan dira barrunbe peritonealean inolako lotunerik gabe aske zeuden kisteak (8,9).

Kisteak multilokulatuak zein unilokulatuak izan daitezke, eta azken horiek bakanak edo anizkoitzak izan daitezke, orokorrean txikiak, gardenak eta pareta finekoak izan ohi direnak. Multilokularrak, berriz, taldeka bildu ohi dira “mahats-ale” erako egiturak sortuz, eta kiste unilokularretan ez bezala, haien arteko septuak lodiagoak izaten dira ehun fibroso baten ondorioz (6). Azken horietan kiste barruko isurkaria aldakorra izan daiteke, nahiz eta gehienetan serosoa eta gardena izan, odoltsua edo eosinofilikoa ere izan baitaiteke (6,26,27). Kisteen edukiaren kolorea erabilgarria izan daiteke endometriometatik bereizteko, zeren azken horiek txokolate-koloreko likido bereizgarri bat izan ohi baitute (28). Linfangioma kistikoan agertzen den likidoak, berriz, orokorrean itxura kilosoa badu ere, hemorragikoa eta serosoa ere izan daiteke (26).

Kisteen tamaina aldakorra izan daiteke, 1 mm-tik 20 cm-ra arteko kisteak deskribatu baitira (6,29). Kaltzifikazioari dagokionez, ez da ohikoa, baina paziente batean deskribatua izan da (22).

4.4.2.2. Mikroskopia optikoa

Mikroskopia optikoa oinarritzko teknika da MPMOn diagnostikoan. Izan ere, lesioaren egitura eta ezaugarri nagusiak adieraziko dizkigu. Patologia honetan, beste askotan bezala, tindaketarik erabiliena hematoxilina-eosina izango da.

MPMOn histologiari dagokionez, kisteen paretak zelula mesotelialez osatuta daude, lauak zein kuboidalak izan daitezkeenak. Zelula horiek orokorrean nukleoa atipiarik gabekoa izan ohi dute, nukleo/zitoplasma erlazioa ez da handitua egoten eta ez da mitosirik ikusten. Gainera, kromatina aske egoten da eta nukleoloa egotekotan txikia izan ohi da, nahiz eta askotan ikusi ere ez den egiten (30). Kisteen arteko septuak, berriz, ehun konektibo laxoz eratuta daude, eta bertan infiltratu inflamatorioa aurki daiteke fibrina, granulazio-ehun eta hemorragia-arrastoez gain (10). Infiltratu inflamatorioan linfozitoak, neutrofiloak zein eosinofiloak aurkitu izan dira (10, 18).

Kontuan izan behar da noizbehinka aurkikuntza histologiko desberdinak ikus daitezkeela mesotelioma peritoneal gaiztoa irudika dezaketenak, hala nola nukleo handi eta hiperkromatikodun atipia, arkitektura-egitura konplexuak (papila txikiak, guruin itxurako egiturak...) (6).

Diagnostiko diferentzialean linfangioma kistikoa baztertzeko, Masson-en trikromikoa eta halako tindaketa bereziak erabil daitezke, linfangioman MPMOn agertzen ez diren muskulu-zuntzak ikus daitezkeelako, eta horiek ikusteko era ona delako tindaketa mota horren erabilera (31). Bestetik, linfangiomaren kasuan kisteak endotelio-zelula lau sinplezko geruza batez osatuta daude (32).

Tumore adenomatoide mesotelialak eta mesotelioma gaiztoak baztertzeko, berriz, azterketa makroskopikoa eta ezaugarri histologikoak erabiltzen dira gehienbat (31). Tumore adenomatoide kistikoak orokorrean osagai kistikoaz gain osagai solido bat ere izan ohi du, eta noizbehinka mesotelio-zelulez osaturiko papila motzak ere ikus daitezke. Hala ere, kontuan hartu behar da tumore batzuek adenomatoide kistikoaren eta MPMOn ezaugarrien arteko nahasketa bat azal dezaketela, bi tumoreen jatorrien arteko erlazio baten susmoa ager daitekeelarik (32).

Mesotelioma gaiztoak, berriz, epitelioidak izan ohi dira peritoneoan eta haien arkitektura-patroi ohi-koenak tubularra, papilarra eta solidoa dira, eta oso gutxitan agertuko dira kisteak. Zelulak poligonalak, kuboidalak edo zilindriko baxuak izan ohi dira, zitoplasma eosinofilodunak eta nukleo-atipia baxu zein ertaina eta aktibitate mitotikoa adierazten dute, indize mitotiko handituarekin eta mitosi anormalekin (30,32). Zelulen antolamenduari dagokionez, MPMOn bezalako geruza bakunak osatu ordez estratifikazio zelularra ikus daiteke, era desantolatu batean hasten direlarik, askotan nodulu hedakorretan (30). Zelularitatea ere handituta egon ohi da, lagin dentsuak izan ohi baitira, hala ere, ez da ohikoa inflamazio-zelulak aurkitzea, eta nekrosi-eremuak ikus daitezke. Gainera, gaiztotasunaren adierazle

Garazi Astiazaran Aleman

den estromaren inbasioa ikus daiteke laginetan, MPMOn ikusten ez dena (30,32). Bestetik, egitura konplexuak eratzeko joera dute, papila konplexuak eta tubuluak besteak beste.

1. taula. Mesotelioma gaiztoaren eta MPMOren diagnostiko diferentzial histologikoa.

Mesotelioma gaiztoa (30,33)	MPMO (6,10,32)
- Normalean estromaren inbasioa ikus daiteke (panzitokeratina tindaketarekin errazago ikus daiteke)	- Estromaren inbasiorik ez
- Papila konplexuak, tubuluak eta epitelio geruzatuak	- Epitelio lau edo kubiko bakuna, gutxitan arkitektura-egitura konplexu txikiak (papila txikiak...)
- Normalean hantura gutxi	- Hantura-zelulak oso ohikoak
- Hazkunde desantolatua (Zitokeratina tindaketarekin errazago ikus daiteke)	- Egitura uniformeak eta antolatua (Zitokeratina tindaketarekin errazago ikus daiteke)
- Mitosiak (noizbehinka)	- Mitoiak oso arraroa
- Atipia aldakorra	- Egotekotan oso atipia txikia
- Nekrosia (noizbehinka)	- Nekrosia oso arraroa

4.4.2.3. Mikroskopia elektronikoa

Gaur egun histokimikaren aurrerapenak direla eta, ez da mikroskopia elektronikoaren erabilera handirik egiten MPMOren diagnostikoan. Hala ere, artikulu zaharragoetan behin betiko diagnostikorako teknika bezala aipatzen da teknika immunohistokimikoekin batera (31).

Mikroskopia elektronikoan mesotelio-zelulen ezaugarriak ikus daitezke, besteak beste zelulen argi aldeko gainazalean mikrobiloak, desmosomak, firu ertain intrazitoplasmakoak, erretikulu endoplasmatikoa eta mitokondria dilatatuak (31,34).

4.4.2.4. Immunohistokimika eta FISH

Laginaren jatorri mesoteliala baieztatzeko immunohistokimika erabil daiteke. Mesotelio-zelula normalek honakoen aurrean erreakzionatzen dute: kalretinina, CA125, zitokeratina 5/6, vimentina, WT-1 (6,31,35) eta D2-40 (35,36). Mesotelio-zelulen ohiko markatzaileez gain, mesoteliomek batzuetan estrogeno- (ER) edo/eta progesterona-hartzaileak (PR) ere adierazten dituzte(6,7), eta giza mesoteliomen % 60k mTOR aktibazioa adierazten du (37). Mesoteliomen azterketa immunohistokimikoa egiterakoan aztertu izan den beste molekula bat BerEP4 da; izan ere, molekula hori adenokartzinometan agertu ohi da mesoteliometan baino maiztasun handiagoan, hain zuzen ere, Carella et al.-ek (38) ikusi zuten BerEP4 mesoteliomen % 9an soilik zela positiboa. Era berean, Jo et al.-ek (39) ikusi zuten adenokartzinomek 4-klaudina adierazten zutela, mesoteliomek ez bezala. Mesoteliometan gutxiagotan agertzen den beste molekula bat PAX8 da, zeina, beste zenbait tumoretan ohikoagoa bada ere (tiroideko minbizian esaterako), mesotelioma onbera zein gaizto gutxi batzuetan ere ager daitekeen (30).

2. taula. MPMOren perfil immunohistokimikoa. Diagnostiko diferentzian erabilgarriak diren erre-aktiboak.

MPMO Immunohistokimika		
Positiboa (6,20,30,34)	Negatiboa (20,26,31)	Aldakorra
Kalretinina	CD31	PR eta ER (+/-) (6,7)
CA125	CD34	PAX8 (-/+) (30)
Zitokeratina 5/6	BerEP4 (gehienetan ne- gatiboa) (37)	
Vimentina	4-Klaudina (38)	
WT-1		
D2-40 (+/-) (35)		
BAP-1 (normala)		
p16 (normala)		

Behin laginaren jatorri mesoteliala baieztatzean, garrantzitsua da jakitea ea gaiztoa edo onbera den, batez ere histologikoki dudak sor ditzaketen laginetan, hala nola lesioak atipikoak edo erreaktiboak direnean. Lesio gaiztoak lesio onberetatik bereizteko azken urteotan zenbait markatzaile aurkitu dira, besteak beste GLUT-1, p53, IMP-3, desmina, EMA, BAP1 eta p16 (20). Lehen bostak (GLUT-1, p53, IMP-3, desmina eta EMA) mesotelioma gaiztoetan positibo izan daitezkeela publikatu izan bada ere, Churg et al.-ek adierazi dute erabilera hori kasu kopuru altuetako analisi estatistikoetan soilik dela adierazgarria, eta, ondorioz, ez dela erabilgarria kasu indibidualetan (40). Horren ondorioz, gaur egun beste bi markagailuak (BAP1 eta p16) ari dira garrantzia hartzen.

Batetik, BAP1 (BRCA1-associated protein 1) gene tumore-supresorearen galera zenbait tumoretan aurki daiteke, hala nola mesoteliometan, begi eta azaleko melanometan eta giltzurrunetako kartzinometan (41). Gene honen azterketa oso erabilgarria da mesotelioma gaiztoak baztertzeko, espezifikotasun handia baitu (42,43).

Bestetik, p16INK4A (p16), CDKN2A bezala ere ezaguna, gene tumore-supresorea da, zelula-zikloko supresore bezala lan egiten duena. Gene honen galera homozigotoa aurki daiteke giza tumore gaiztoen ia % 50ean, mesotelioma gaiztoan kasu (44).

Kontuan izan behar da, bi markatzaile horiek gene tumore-supresoreak direnez, bi kopien galera behar dela funtzioa galtzeko.

BAP1ak eta p16ak mesoteliometan zuten jokoak ikertu zuten duela gutxi Hwang et al.-ek (42). Aurretik aurkitua zuten ehun mikroarray bidez BAP1-galerak mesotelioma gaiztoak onberetatik bereizten zituela % 100eko espezifikotasunarekin (43). Ikerketa horretan, berriz, BAP1 proteinaren eta p16aren egoerak ikertu zituzten immunohistokimikaz eta FISH bidez hurrenez hurren, pleurako eta peritoneoko mesotelio-zeluletan biopsia zein zitologia bidez lortutako laginetan (42). BAP1a aztergarria izan zen biopsia zein zitologia bidezko laginetan, baina p16a ezin izan zen zitologia bidez lortutako lagin guztie-

tan aztertu, lagin batzuk ez zirelako FISHerako egokiak. Laginen ia erdiek adierazi zuten bi geneen (BAP1 eta p16) galera eta % 100ek adierazi zuen bi geneetako baten galera (BAP1 edo p16). Peritoneoko mesoteliomen laginek BAP1aren galera adierazi zuten, baina ez zuten p16aren galerarik adierazi. Azkenik, mesotelioma onberen biopsia eta zitologia guztiek adierazi zituzten bi geneak, hau da, batek ere ez zuen galerarik izan (42).

Azken aldian publikatu diren ikerketen ondorioz, zenbait autorek kontsideratzen dute BAP1aren IHK eta p16aren FISH azterketa direla mesotelioma onberak gaiztoetatik ezberdintzeko era efektiboena (20,45,46), nahiz eta beti ez den beharrezkoa izango, askotan nahikoa izango delako HE eta IHK bidezko azterketa. Hala ere, mesotelioma peritoneal gaiztoetan p16aren galera ezohikoagoa denez pleuraletan baino, eta bi gene horien galerak sentzibilitate baxua duenez (% 14-50 mesotelioma peritonealetan), kontuan izan behar da geneen galera ez aurkitzeak ez duela lesioa onbera egiten (40).

Azkenik, aurretik azaldu den bezala MPMOren lesio tipikoen diagnostiko diferentzian linfangioma kistikoa izan daiteke desberdintzeko arazo gehien eman dezakeen patologia. Linfangiomatik bereizteko endotelio-zelulen markagailuak (CD31, CD34, VIII faktorea eta VEGFR3) erabil daitezke, haien absentsian endotelio-jatorria baztertu daitekeelako, eta ondorioz, linfangiomaren diagnostikoa (20,26,32). Bestetik, MPMOn aurki daitezkeen zitokeratina, kalretinina eta WT-1 ez dira adierazten linfangioma kistikoa (47).

3. taula. MPMOren diagnostiko diferentzial immunohistokimikoa. MPMOren diagnostiko diferentzialeko patologia garrantzitsuenen profil immunohistokimikoaren desberdintasunak MPMOrenarekiko.

	MPMO (6,20,30,34)	Mesotelioma Gaiztoa (42,43)	Linfangioma Kistikoa (20,26,32,47)
Zitokeratina	++	+++	+
Kalretinina	+++	+++	-
WT-1	++	+++	-
D2-40	+/-	+++	+
BAP-1	Normala	Galera	Normala
p16	Normala	Galera	Normala
CD31	-	-	++
CD34	-	-	++
VIII faktorea	-	-	++
VEGFR3	-	-	++

Esan beharrik ez dago, IHK diagnostikorako erabilgarria bada ere, ezaugarri histologikoak hematoxilina-eosina tindaketa bidez ikusi ohi direla, azterketa mikroskopikoan, eta batzuetan nahikoa direla diagnostikoa egiteko eta IHK teknika osagarria dela. Hori dela eta, ezin dugu IHK zuzenean erabili aurretik azterketa mikroskopikoa egin gabe.

4.4.3. Diagnostiko diferentziala

MPMO patologia ezohikoa denez, askotan ez da min abdominopelbikoaren edo ebakuntza barneko aurkikuntza kistikoen diagnostiko diferentzian kontuan hartzen, eta, ondorioz, nahasmen horren ondorioz, patologia gaizto edo border-line baten diagnostikoa egiteko arriskua dago. Hala gertatuz gero, posible da ustez gaiztoa izan eta benetan onbera den patologia bat tratatzeko maneiua oldarkorra hautatzea, horrek pazientearengan izango dituen ondorio guztiekin. Hori dela eta, garrantzitsua da diagnostiko diferentzian MPMO buruan izatea, era horretan behar ez diren tratamendu oldarkorrak saihestu baitaitezke.

Kontuan harturik MPMO mesenteriotik edo omentutik ateratzen den lesio kistikoa dela, antzeko ezaugarriak dituzten lesioekin egin behar da diagnostiko diferentziala. Lesio onberen artean honakoak izan behar dira kontuan: linfangioma kistikoa, endosalpingosi kistikoa, endometriosisia, kiste mulle-rianoa, tumore adenomatoide kistikoa, hodi mesonefrikoren hondar kistikoa, kiste enterikoak, heste bikoizketa kisteak eta mesoteliomak (23,32). Lesio gaiztoen artean, berriz, antzeko irudia eman dezakete zelula fusiformeen tumoreak, teratoma kistikoak (23), mesotelioma gaiztoak eta peritoneoa hartzen duten tumore serosoak (32).

Horietatik guztietatik MPMOren diagnostiko diferentzian patologia garrantzitsuenak linfangioma kistikoa, tumore adenomatoide kistikoa eta mesotelioma gaiztoa dira (21,26,32).

Linfangioma kistikoa aro pediatrikoan agertzen den tumore onbera ezohikoa da. 1/20.000ko intzidentzia duela kalkulatu da eta ohikoagoa da gizonezkoetan 3:1 proportzian (48). Esan bezala, orokorrean aro pediatrikoan agertzen da; izan ere, % 65 pazienteak 2 urte bete aurretik diagnostikatzen da (49). Agerpen-adina eta pazienteen gehiengoaren generoa dira MPMOtik bereizten duten faktoreetako batzuk. Bestetik, linfangioma intraabdominalak orokorrean eretroperitoneoan egoten bada ere, linfangioma intraperitonealen artean heste mehearen mesenterioa da agertzeko lekurik ohikoena (48). Ondorioz, linfangioma kistikoren lokalizazio ohikoena abdominala izango da, MPMOtik bereiziko duena, hau normalean pelbikoa izango baita, eta agerpen abdominala lesio pelbikoaren zabaltearen ondoriozkoa izango da gehienetan (21,32).

Tumore adenomatoide kistikoa mesoteliomak sortzen den lesio onbera eta ezohikoa da, gehienetan gizonezkoen genitalean (epididimoan bereziki) agertuko dena. Emakumezkoen kasuan umetoki-tronpetan, umetokian, obulutegietan, omentuan eta mesenterioan ere ager daiteke. Mota desberdinetako tumore adenomatoideak daude (adenoidea, angiomatoidea, solidoa eta kistikoa), baina hala ere, mota kistikoan gehienetan osagai solido bat ere aurki daiteke (26,32). Errekurrentziarako joera handia duen MPMOekin alderatuta, ez da ohikoa tumore adenomatoide kistikoaren berragertzea erresektzio kirurgikoaren ondoren (7,50).

Mesotelioma gaiztoari dagokionez, mesoteliotik sortzen den tumore gaiztoa da. Diagnostikoaren batez besteko adina 60 urtekoa da eta ohikoagoa da gizonezkoetan 3:1 proportzian (26). Aurretik esan bezala, mesotelioma peritoneal gaiztoa pleurakoa baino ezohikoagoa da, eta azken hori baino gutxiagotan erlazionatzen da asbestoarekin. Mesotelioma peritoneal gaiztoen artean, emakumezkoek gutxiagotan dute erlazioa asbestoarekin (6,26,51). Mesotelioma gaiztoaren maneiua desberdina da eta pronostikoa MPMOrena baino askoz okerragoa da, eta horregatik garrantzitsua da horretatik desberdintzea (50).

4.5. tratamendu-aukerak

Gaur egun arte ez dago aukerako tratamendurik, ez eta maneiurako protokolo zehatzik ere.

Paziente asintomatikoetan tratamendu kontserbadorea gomendatzen dute zenbait autorek, patologia-ren gaiztotzeko joera definitiborik gabe egonik, kirurgiak morbilidade handiagoa eragin baitezake patologia berak baino. Gainera, paziente gehienak ugalkortasun-aroko emakumeak direnez, ebakuntza erradikal batek haien ugaltzeko ahalmena kendu edo/eta menopausia goiztiar bat eragin dezake obulutegiak kenduz gero. Ondorioz, paziente hauetan ugalkortasuna babesteko teknikak baloratu beharko lirakeke. Izan ere, nahiz eta mesoteliomak obulutegiaren gainazala hartu dezakeen, ez du parenkima inbaditzen eta funtzionalak izaten jarraitzen dute. Gainera, kirurgia eginda ere errekkurentzia-tasak nahiko altuak direnez, kontuan izan behar da tratamendua behin betikoa ez izateko aukera handia dagoela (6).

Zenbait tratamendu-aukera aztertu dira orain arte, bakoitzak bere abantailak eta desabantailak dituelarik, baina aipatu beharra dago erradioterapia ez dela erabilgarria patologia honetan, ez baitu errekkurentzia-tasa jaistea lortzen (26).

4.5.1. Jarraipena soilik

Batzuetan, paziente asintomatikoetan tratamendu espezifikorik ez ematea hauta daiteke, eta jarraipena egin progresiorik duen ikusteko. Paziente hauen jarraipena beharrezkoa da errekkurentzia-aukera handiagatik eta nahiz eta oso ezohikoa izan, gaiztotzeko aukera minimo bat dagoelako (6).

4.5.2. Kirurgia

Patologia onbera izanik, tratamendu-aukera ohikoena kirurgia da; barrunbe abdominaletik kisteak kentzean datzana. Atxikiduren ondorioz erresekzio osoa ezinezkoa denean, geratzen diren kisteen martsupializazioa gomendatzen da. Bestetik, erresekzio erradikala ez da gomendatuko prozedurak bizitzarako beharrezko egiturak arriskuan jartzen baditu (31). Hala ere, kontuan izan behar da kirurgia ondorengo errekkurentzia-ratioa % 50ekoa dela 32 hilabete ondoren batez beste. Gaur egun arte ez da deskribatu errekkurentzia eragin dezakeen arrisku-faktorerik (25).

4.5.3. Zitorredukzio-kirurgia eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa (HIPEC)

Zitorredukzio kirurgikoa eta HIPECa aukerako tratamendua izan liteke lehen erresekzioaren ondoren progresioaren ebidentzia izanez gero, tratamendu hau epe luzera patologia-ren progresiorik gabeko bizirautearekin elkartu baita (26,52).

Maneiu mota honetan lehenik eta behin pazienteei zitorredukzio-kirurgia egiten zaie. CC puntuazio-sistemaren bidez neurtzen da zitorredukzio-maila: CC0 = ez dago lesio erresidualik; CC1 = nodulu erresidualak $\leq 2,5$ mm; CC2 = nodulu erresidualak 2,5-25 mm; CC3 = nodulu erresidualak >25 mm (52,53).

Zitorredukzio-kirurgiaren ondoren HIPECaren administrazioa agente kimioterapiko batekin edo biren konbinazioarekin egin daiteke. Gaur egun arte, C mitomizina agente bakar gisa eta Doxorribizina eta Zisplatinoa konbinatuta erabili izan dira agente kimioterapiko gisa (20,52,54). HIPECa 60-90 minutuz mantendu ohi da abdomen irekiaren teknikaren bidez, 42,5 °C inguruan (52-54).

Tratamendu hau landu duten ikerketek adierazi dute (52,53,54) tratamendutik 5 urtera errezydibarratioak % 10-20 inguruan daudela.

4.5.4. Laparoskopia + laser terapia

Laser bidezko ablazioa erabili izan da kasu bakan batzuetan, potasio tilanil fosfatoarekin. Rosen et al-en (55) arabera, laser terapiaren abantailak dira atxikidurarik ez duela sortzen, eta errezydiba asko izan ditzakeen patologia izanik, laparoskopia bidezko tratamenduak laparotomia bidezkoak baino morbilidade txikiagokoak direla. Hala ere, orain arte ez da aztertu laser terapiarekin tratatutako pazienteei errezydibarik izan duten.

4.5.5. Terapia hormonal

Tamoxifenoa (56) eta GnRH agonistak (57,58) bezalako farmako antiestrogenoekin egindako terapia hormonalak erabilgarria izan daiteke neoplasia estrogeno-mendekoak dituzten paziente aukeratuetan, tratamendu hau kisteen bolumenaren murrizketarekin elkartu baita (56-58) .

Tamoxifenoak GnRH agonistek baino hobeki mantentzen ditu kolesterol-mailak eta hezur-dentsitatea, eta, ondorioz, errekurrentzia-kasuetan aukera hobea izan liteke (56).

4.5.6. Eskleroterapia

Bilaketan aurkitutako ikerketa gutxitan erabili da eskleroterapia MPMO tratatzeko, eta ikerketa horien arazo nagusia da ez dela konfirmazio histologikorik egin MPMO baieztatzeko (59,60). Ondorioz, kontuan hartu behar da eskleroterapia erabili duten kasuetan ez dagoela bermatuta tratatzen ari ziren patologia MPMO dela.

Adibidez, Jeong et al.-ek (59) eskleroterapia erabili zuten aurrez kirurgia ginekologiko bidez tratatutako pazienteetan. Hala ere, paziente horien diagnostikoa ez zen histologikoki ziurtatu, eta ikerketan sartzeko baldintzatza klinika eta MPMOrekin bateragarria zen irudi-tekniken bidezko patroia hartu zituzten. Paziente horiek aurretik kirurgia ginekologikoaren ondorioz histerektomia egina zuten, tratamendu gisa kisteen puntzioa egitea erabaki zen, haietatik ahalik eta likido gehien ateraz eta agente esklerotikoa sartuz, eta denbora baten ondoren drainatuz. Paziente batzuetan pobidona iododuna % 10ean izan zen aukerako agente esklerosatzaile, beste batzuetan etanol absolutua eta azken pazientean bi agente esklerosatzaileak erabili zituzten. Prozeduraren ondorengo jarraipenetan 4-60 hilabete-ra (24,7 hilabete batez beste) kisteen diametroa % 50 baino gehiago murriztu zen, pazienteen erdietan desagertzera heldu arte, eta ez zen errebidibarik izan (59). Autoreek ez dute paziente horien egoeraren eguneraketarik publikatu, ondorioz ezin da jakin ea epe ertainera errebidibarik izan zuten.

4.5.7. Rapamizina/sirolimus

Aurretik esan bezala, mesoteliomen % 60k baino gehiagok mTORaren aktibazioa dute (37). mTORaren bidezidorrak bi efektoreen bidez eragiten du zelulan: p70S6 kinasa eta 4E-BP1/eIF4E. Bi horiek entzima garrantzitsuak dira gene-itzulketaren erregulazioan, eta, ondorioz, haien aktibazioak proteina-sintesia eta zelula-zikloaren progresioa eragiten du (61). Hori dela eta, eragin horiek ekiditeko modua bi efektore horien aktibazioa eragiten duen mTOR molekularren inhibizioa izan daiteke (62,63).

mTORaren inhibitzailea, molekularren izenak (mechanistic target of rapamycin) dioen bezala, rapamizina da. Rapamizina, hasiera batean antifungiko bezala erabiltzen zen farmakoak, erabilera immunozabatzailerik eta antitumoralak zituela ikusi zen. Izan ere, gaur egun rapamizinarekin erabilera ohi-koena giltzurrun-transplanteetan errefusa ekiditeko immunozabatzailerik da (64).

Rapamizinarekin eragin antitumoral posiblea kontuan hartuta, zenbait saiakera egin dira gizakietan tumoreen aurkako farmako gisa erabiltzeko (62). Saiakera horiek kontuan hartuta, Stallone et al.-ek (63) rapamizina erabili zuten MPMO zuen paziente batean, zeinaren kisteetan IHKan p70S6 kinasaren fosforilazio-maila altua ikusi baitzen. Paziente horrek, aurretik ebakuntza jaso izan bazuen ere, lau hilabete-ra errebidiba bat jasan zuen, eta bigarren kirurgia bati uko egin zionean, rapamizinarekin dosi baxuekin tratatzea erabaki zen. Sei hilabete ondoren kisteen tamaina txikitu zela ikusi zen, eta bi urtera guztiz desagertu zirela. Jarraipen-periodoan rapamizina ongi toleratu zela ikusi zuten eta pazienteak ez zuela albo-ondoriorik izan, mantenuko dosia giltzurrun-transplanteetan erabiltzen dena baino txikiagoa zelako (63).

4.5.8. Jarraipena

Tratamenduren bat egitea erabaki edo jarrera kontserbadoreago bat izatea aukeratuta ere, garrantzitsua da pazienteen jarraipena egitea; izan ere, tratatuta ere errekurrentzia-tasa handiko patologia da (tratamenduren arabera % 10-50eko arriskua 5 urtera (25,52-54)).

Jarraipena egiteko zenbait modu proposatu dira, baina orokorrean abdomen eta pelbiseko OTa soilik edo tumore-markatzaileekin (CEA, CA125 eta CA19-9) egitea proposatu da. Jarraipen hauek urtero (52), sei hilabeterik behin lehen bi urteetan eta ondoren urtean behin (53) eta lehen urtean 3 hila-beterik behin eta ondoren urtean behin 5 urtez (26) egitea proposatu izan da beste aukera batzuen artean.

4.6 Pronostikoa

MPMO pronostiko oneko patologia bat da, ez baitu izaera gaiztorik. 5 urtera biziraupena % 100ekoa da eta gaiztotzeko progresioa oso ezohikoa da, gaur arte gaiztotu den kasu bakarra baitago dokumentatua: 14 urteko paziente batena, diagnostikatu eta 12 urtera hil zena interbentzio kirurgikoari uko egin ondoren (8,12,17).

Gaiztotzeko aukerari dagokionez, oso txikia da, aurretik esan bezala kasu bakarra publikatu baita, aurretik MPMO zuela jakinda mesotelioma gaiztoa garatu duena. Kasu hori Gonzalez-Moreno et al.-ek (17) publikatu zuten. Kasuko pazientea 37 urteko emakume bat zen, 27 urte zituela MPMO diagnostikatu ziotena eta kirurgia bidez tratatu zutena. Ondorengo 10 urteetan beste sei aldiz egin zizkieten ebakuntzak errezidiben ondorioz, eta azken ebakuntzako biopsietan gainerakoan onbera zen kiste batean mesotelioma gaiztodun gune bat aurkitu zuten. CA-125 eta CA-72-4 altu zituen eta beste tumore-markatzaileak (CEA, CA19.9 eta CA15.3) negatiboak ziren. Tratamendu gisa zitorredukzioa eta HIPECa hautatu zuten (17).

Bestetik, DeStephano et al.-ek (65) 6 hilabeteko ume baten kasua publikatu zuten 1985ean. Kasu horretan haurra lehen ebakuntzatik 11 hilabetera zendu zen zenbait tratamendu kirurgiko eta kimioterapia-tratamenduren ondoren. Hala ere, haur horren tumorearen azterketa histologikoan MPMO patroia histologikoaz gain, hepatoblastomaren eta zaku bitelinoaren tumorearen patroia histologikoak eta datu analitikoak ere ikusi ziren. Ondorioz, ezin esan daiteke haur horren kasua MPMOren gaiztotze batek edo hark eragindako heriotza izan ote zenik (17,65).

Errekurrentzia-arriskuari dagokionez, ikerketa baten arabera % 27-75ekoa da (29) patologiaren historia naturalean, eta aurretik esan bezala, tratamenduaren arabera % 10-50eko arriskua egon daiteke 5 urtera (25,52,53,54). Hala ere, kontuan izan behar da MPMOren errezidibak erregistratu direla ebakuntzatik 36 urte arte (25).

5. Kasu-aurkezpena

31 urteko emakumea ospitalera etorri zen min abdominala zela eta. Pazienteak ez zuen aurrekari kirurgikorik, eta haren aurrekari mediko bakarrak ziren polen eta akaroiei zien alergia eta tratamendua-rekin kontrolatua mantentzen zuen asma. Pazientearen ohiko tratamendua honakoa zen: salbutamol-inhalagailua, budesonida/formoterol inhalagailua eta cetirizina behar zuenean. Familiako aurrekari aipagarri bakarra aitaren birrikako minbizia zen, ama eta ahizpa osasuntsu baitzeuden. Pazientearen esanetan, eta izandako lanak kontuan hartuta, ikusi zen ez zuela asbesto-esposizioirik jasan bere bizitzan.

Azterketa fisikoan abdomen biguna eta beheragarria zuen, apur bat distenditua baina irritazio peritonealik gabea. Haztapenean masa bat nabaritu zitzaion zilborretik 2-3 hatz beherago. Masa hori ikertu nahian bagina bidezko haztapena egin zen, eta bertan Douglas-en zakua masa batek okupatzen zuela nabaritu zuten.

5.1. Proba osagarriak

5.1.1. Ekografia

Ekografia transbaginean mioma ugaridun umetokia ikusi zen, handiena 100 x 60 mm-koa eta serosa azpikoa zelarik. Eskuineko tronpa eta obulutegia ikusi ezin baziren ere, ezkerreko eremuan Douglas-en

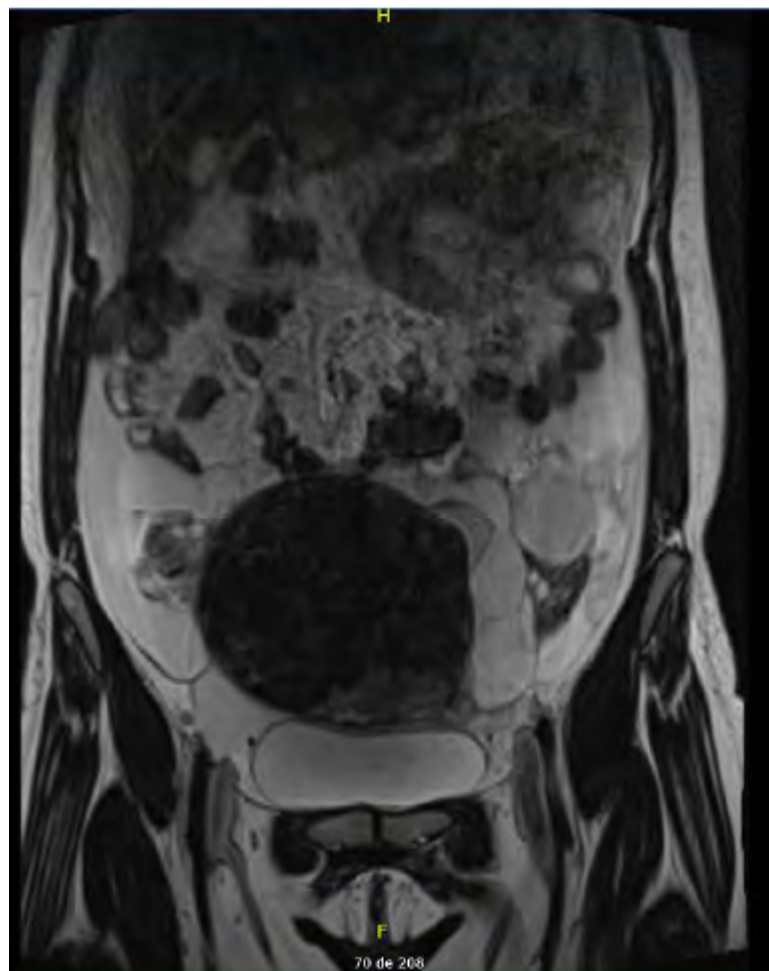
zakurantz 89 x 68 mm-ko tumorazio kistiko, irregular eta septu anitzekoa ikusi zen. Lokuluetako batzuek eduki likido dentsoa zuten. Doppler bidez septu lodiek irrigazioa zutela ikusi zen eta lesioaren gainaldean 26 x 18 mm-ko gune solido irrigatua ikusi zen. Ez zen likido askerik ikusi. Ekografia abdominalean antzeko aurkikuntzak egin ziren.

5.1.2. Erresonantzia magnetikoa

Erresonantzia magnetikoan septu anitzeko lesio kistiko zabal bat ikusi zen, pelbis osoa hartzen zuena umetokia eta obulutegiak inguratuz eta ondestea eta sigma atzerantz bultzatuz (2. irudia). Hedadura kraneala bifurkazio aortoiliakora iristen zen. Lesioak septu fin eta uniforme ugari zituen, batez ere Douglas-en zakuan. Kontrastearekin areagotze indartsua ikusi zen septuetan. Gibel eta bare ingurura heltzen zen aszitisa identifikatu zen. Ez zen adenopatia patologikorik ikusi, ez peritoneo barruan ez eta atzealdean ere. Obulutegietan ez zen aurkikuntza patologikorik ikusi eta umetokiko miomak ekografia-ko aurkikuntzekin bat egin zuten. Apendizea itxuraz normala zen.

Egindako aurkikuntzak aszitisari elkartutako masa kistiko batekin bat zetoenez, diagnostiko diferentzian kontuan hartu ziren MPMO, pseudomixoma peritoneala (nahiz eta inguruko organoen "scalloping"-ik ez zen ikusi eta mukozelearen irudi argirik ere ez zen ikusten, biak ohikoak pseudomixoma peritonealean) eta kartzinomatosi muzinatsua (obulutegiaren itxura heterogeneoa zela eta, nahiz eta ez zen nodulu peritoneal ez omental argirik ikusi). Aszitisaren presentzia eta pazientearen profila zela eta, mesenterioko zenbait kiste mota baztertu ziren, linfangioma kistikoa besteak beste.

2. irudia. Ebakuntza aurreko erresonantzia magnetikoa, T2 sekuentzia.



Kistek hiperintentsio ikus daitezke umetoki miomadunaren aldeetara.

5.1.3. Ordenagailu bidezko Tomografia

OTan ez zen adenopatiarik ikusi toraxean, ez eta isuri perikardiko edo pleuralik ere. Abdomenean EM-ko aurkikuntza antzekoak ikusi ziren, eta horietaz gain, omentu nagusian uhertasun susmagarri bat ikusi zen.

5.1.4. Tumore-markatzaileak

Tumore-markatzaileak aztertu ziren diagnostikoa bideratzeko, baina aztertutako guztien balioak normaltasunaren barnean zauden: AFP 1,4 (0-9), CEA 0,8 (0-5), Ca15.3: 6 (0-30), Ca 19.9: 3 (0-35) eta Ca 125: 11,3 (0-35).

Beste proba osagarri bezala, kolonoskopia, gastroskopia eta ekokardiografia ere egin zitzaizkion, normalak izan zirenak.

5.1.5. Laparoskopia diagnostikoa

Aurkikuntza erradiologikoak pseudomixomarekin bat ez zetoenez, kartzinomatosi peritonealaren susmoa zegoenez eta tumore primarioa zein zen argi ez zegoenez, laparoskopia diagnostikoa egitea erabaki zen, pseudomixoma eragin lezakeen patologia apendikularra baztertzeko eta laginak hartzeko.

Laparoskopian aszitis serosoa eta apendize zekal makroskopikoki normala aurkitu ziren eta ez zen muzinaren zeinurik inon aurkitu. Hipogastrioan umetoki handia, miomadun umetokiarekin bateragarria, ikusi zen, hari itsatsirik likido serosoz betetako kiste ugari zeudelarik. Umetoki-tronpek eta obulutegiek kisteen ondorioz atxikidurak zituzten umetokiarekin, eta ezker aldean sigmarekin, ezker-obulutegia ikus ezin zitekeelarik, ez eta Douglas-en zakua ere. Beste lesioen erako masa kistiko bat aurkitu zen jeiunoari atxikita. Kirurgian zehar likido aszitikoaren xurgaketa egiteaz gain, laginak hartu ziren ikerketa zitologikorako eta zenbait biopsia azterketa anatomopatologikorako.

5.2. Azterketa anatomopatologikoa

Ebakuntzan zehar hartutako biopsien azterketa makroskopikoan kiste anitzeko lesioak aurkitu ziren, 0,4-7 cm ingurukoak, kisterik handiena 4 cm-koa zelarik. Kisteen hormak zuriak eta gainazal laukoak ziren orokorrean eta edukia serosoa eta horixka zen. Umetoki-tronpa eta obulutegietako kisteen kolorea arre morexka zen, horiek zirelarik formazio kistiko handienak (4,5 x 3,5 cm eskuinekoa eta 7 x 6 cm ezkerrekoa), eta kisteetako batzuek eduki seroso horixka bazuten ere, beste batzuek eduki lodi, oretsu eta marroixka zuten barnean. Beheranzko kolonaren apendize epiploikoko kisteen edukia mukosoa zen eta kolore horixka gardena zuten.

Mikroskopio optikoan tamaina desberdinetako kisteak (3-5. irudiak) ikus zitezkeen eta gehienetan ez zen edukirik ikusi. Hala ere, gutxi batzuk material amorfo eosinofiliko batez beterik zeuden (3. irudia). Kisteren batean ere ez zen material muzinatsurik ikusi, zeinak adenokartzinoma muzinatsu batek eragindako kartzinomatosi peritoneala baztertzeko laguntzen zuen. Gainera, apendizaren azterketa histologikoan ez zen aldaketa histologiko esanguratsurik ikusi.

Kisteak septu fibrosoz banaturik zeuden eta haietan zelula inflamatorioen talde bakan batzuk ikus zitezkeen odol-hodien inguruan (3. irudia). Ez zen azpiko ehunen infiltraziorik ikusi, ez eta papila edo antzeko arkitektura-egitura konplexurik ere. Kisteen hormetan geruza bakarra osatzen zuten zelula lau zein kuboidalak ikusi ziren, eta ez zen mitosirik edo atipiarik ageri. Gainera, nukleo/zitoplasma ratioa ez zegoen aldatua (6. irudia).

Immunohistokimikan (7-12. irudiak) laginak positiboak ziren WT1, kalretinina, PAX8, D2-40 eta CK5/6 erreaktiboekin aztertzean, baina ez zuen immunoerreakzionatu BerEP4, estrogeno- eta progesteronahartzaileen azterketan eta Ki67 baxua adierazi zuen (4. taula).

4. taula. Biopsiaren profil immunohistokimikoa.

Erreaktiboa	Tindaketa (66)	Egoera
WT1	Nukleoa	++
Kalretinina	Nukleoa eta zitoplasma	+++
PAX8	Nukleoa	+
D2-40	Mintz plasmaticoa (35)	+
CK5/6	Zitoplasmaticoa, areagotze perinuklearra- rekin	+++
BerEP4	Mintz plasmaticoa (37)	-
PR*	Nukleoa (67)	-
ER*	Nukleoa (67)	-
Ki67*	Nukleoa (G1,S, G2 eta M faseetan soilik) (68)	baxua

*PR, ER eta Ki67aren egoera adierazten duten laginak ez dira eskaneatu.

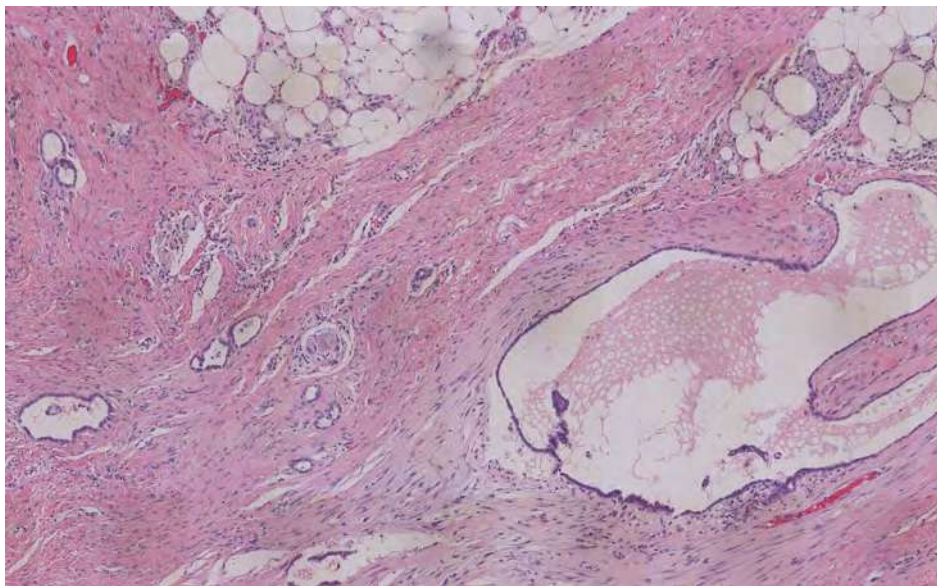
Diagnostiko patologikoa mesotelioma multikistiko peritoneal onbera / inklusio-kistek izan zen, eta kirurgian zehar hartutako lagin gehienetan aurkitu ziren diagnostiko horrekin bateragarriak ziren irudiak (5. taula).

5. taula. Biopsien araberako lesioaren hedapen topografikoa.

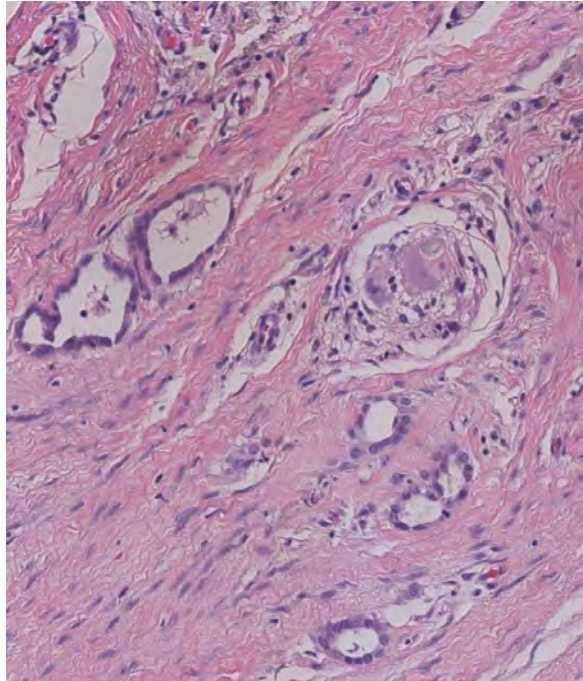
Lesioaren presentzia	Lesioaren presentziarik ez
Aurreko ebakuntzako trokar supraumbilikalaren orbaina	Aurreko ebakuntzako trokar epigastrikoaren orbaina
Aurreko ebakuntzako trokar infraumbilikalaren orbaina	Gibekeko lotailu borobila
Zilborra	Jejunoko nodulua
Umetokia eta anexoak	Ileoneko nodulua
Peritoneo pelbikoa	Apendizea
Barea eta epiploia	Apendize epiploikoa
Beheranzko kolonaren apendize epiploikoa	

Tratatzekeko intentzioarekin egindako ebakuntzan hartutako biopsia guztien jatorria eta haietan lesioaren presentziaren egoera adierazten duen taula.

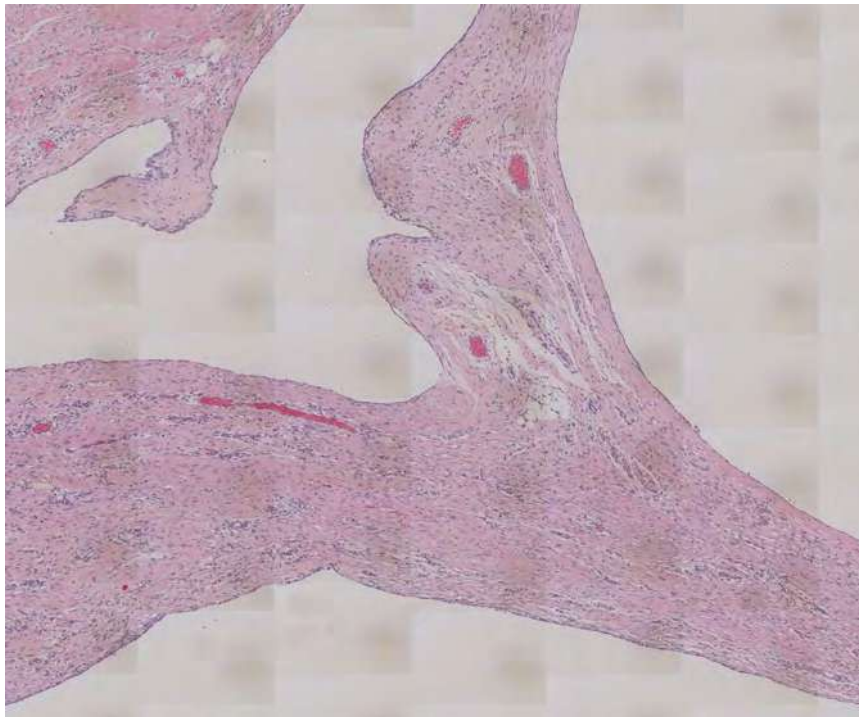
3. irudia. Hematoxilina-eosina tindaketa. Irudian zehar tamaina desberdinetako kisteak ikus daitezke, eta haien artean ehun konektiboa. Kisterik handienean eduki eosinofiloa ikus daiteke.



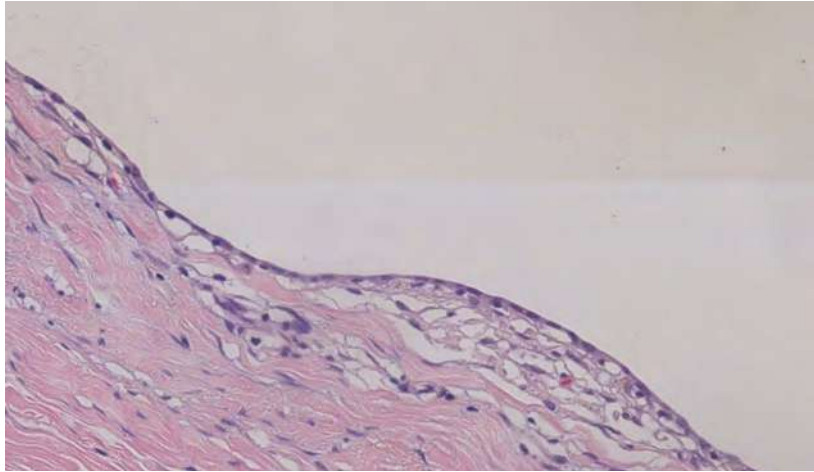
4. irudia. Hematoxilina-eosina tindaketa, 3. irudiaren handipena. 3. irudiko kiste txikien handipen honetan kisteen hormetan zelula kuboidalez osatutako geruza bakuna ikus daiteke.



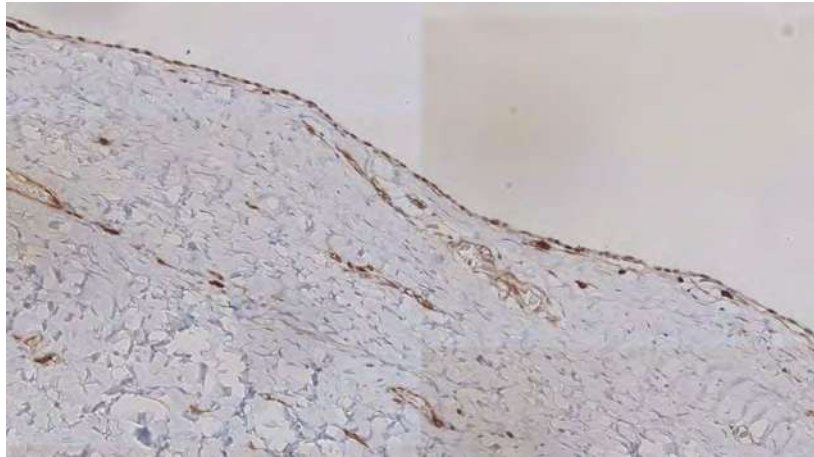
5. irudia. Hematoxilina-eosina tindaketa. Lesioaren izaera multikistikoa adierazten duen irudia da, hiru kiste ikus baitaitezke septuez banaturik eta gainazalean zelula lauez osaturiko geruza fina dutelarik. Hantura infiltrazio arinak ikus daitezke odol-hodien inguruan.



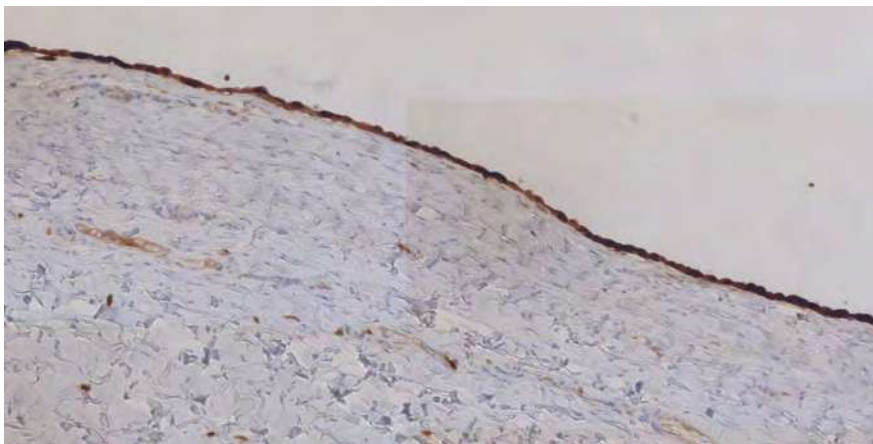
- 6. irudia. Hematoxilina-eosina tindaketa, handipen handia.** Kisteen gainazala osatzen duten zelula lauek osaturiko geruza bakana ikus daiteke, mesotelio-zelulen geruzarekin bat datorrena. Nukleo/zitoplasma ratio normala ikus daiteke eta ez da atipia nuklearrik ageri.



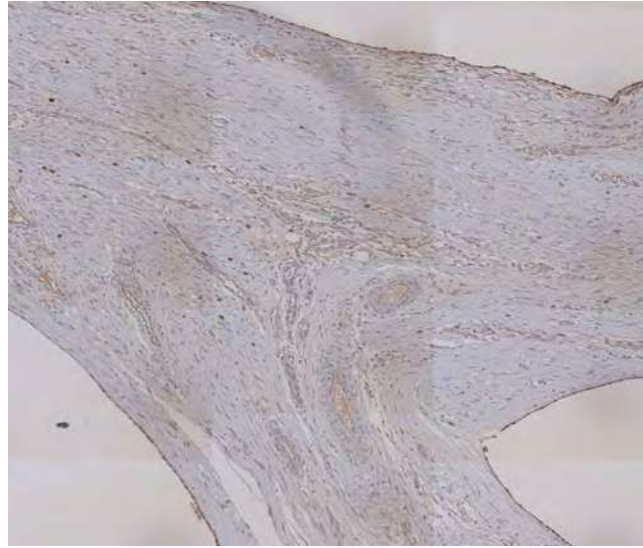
- 7. irudia. WT-1 tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio zelulen nukleoak WT-1 errektiboarekin tindatuta daude, haren positibotasuna adieraziz.



- 8. irudia. Kalretinina tindaketa immunohistokimikoa.** Mesotelio-zelulak Kalretinina errektiboarekin tindatuta daude, haren positibotasuna adieraziz.



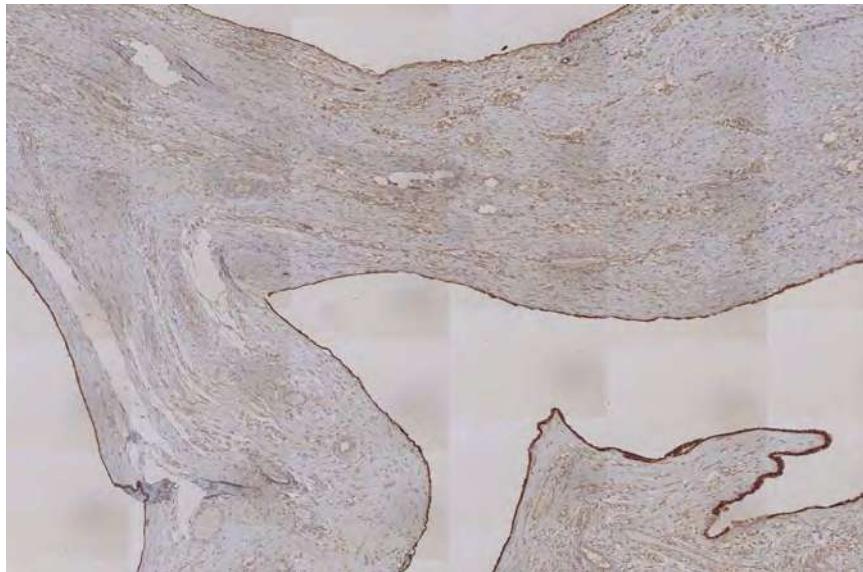
9. irudia. PAX-8 tindaketa immunohistokimikoa. Mesotelio-zelulen nukleoak PAX-8 errektiboarekin tindatuta daude, harekiko positibotasuna adieraziz.



10. irudia. D2-40 tindaketa immunohistokimikoa. Mesotelio-zelulak D2-40 errektiboarekin tindatuta daude, harekiko positibotasuna adieraziz.



11. irudia. CK5/6 tindaketa immunohistokimikoa. Mesotelio-zelulak CK5/6 errektiboarekin tindatuta daude, harekiko positibotasuna adieraziz.



12. irudia. BerEP4 tindaketa immunohistokimikoa. Mesotelio zelulak ez dira BerEP4 errektiboarekin tindatu. Lagina BerEP4arekiko negatiboa da.



5.3. Maneiua

Behin diagnostikoa edukita, Donostiako Unibertsitate Ospitaleko tumoreen batzordean pazientea zitorredukzio bidezko ebakuntza eta HIPEC bidez tratatzea erabaki zen. Hala ere, lehenbizi pazientearekin hitz egin zen jakiteko ea ondorengotza izateko nahirik zuen, ugalketa-organoak kendu edo ez jakiteko. Pazienteak erabaki zuen nahiago zuela lesioaren erauzketa osoa, umetoki eta anexuen erauzketa barne.

Kirurgian zehar ikusi zen kisteak zituela umetokiaren eta anexuen inguruan, peritoneo pelbikoan, epiploi nagusian, beheranzko kolonaren eta sigmaren apendizetako epiploikoetan eta bareari atxikita, baina ez zen erraien erasanik ikusi. Bestetik, eduki serosodun hernia unbilikala aurkitu zen eta oraingoan ere apendizetako itxura makroskopikoki normala zuela ikusi zen. Ebakuntza horretan ere 1.300 cc inguruko aszitis serosoa aurkitu zenez, kirurgian zehar drainatu egin zen. Zitorredukzioa lortzeko asmoz, honako prozedurak egin ziren CCO maila lortzeko: anexektomia bikoitzeko histerektomia, omentektomia nagusia esplenektomiarekin baina pankrea mantenduz, apendizektomia, heste lodiko inplanteen, apendizetako epiploikoen eta peritoneo pelbikoaren erresekzioa. Zitorredukzio-prozeduren ondoren HIPECa egin zen oxaliplatinoarekin 30 minutuz, ospitaleko protokoloaren arabera (2. eranskina)(69). Ebakuntzaren ondoren koagulopatia garatu zuen, erreakzio transfusional bat zela eta.

Ebakuntza ondoren jarraipena egin zitzaion kontsulta bidez hileroko sintomatologiarik ote zuen jakiteko. Ebakuntzatik hiru hilabetera jarraipeneko OTA egin zen, eta bertan berragertze bat ikusi zen. Erabaki zen irudi bidezko jarraipena egitea eboluzioa ikusteko, eta beste bi OT egin ziren hilabete batera eta hiru hilabetera. Azken horretan lesio pelbiko bat ikusi zen, peritoneo parietalaren loditzearekin eta kiste isolatuak aurkituz diafragma azpiko eremuan (35 x 19 mm), ezkerreko eremu parietokolikoan eta eskuineko hobi iliakoan (18 x 13 mm). Berragertzea zela eta, hirugarren ebakuntza egitea erabaki zen, bigarrenez HIPEC bidez tratatzeko, baina oraingoan C mitomizina edo zisplatinoarekin agente kimioterapiko bezala. Hala ere, ebakuntza horretan atxikidurak zirela-eta bertan behera utzi zen HIPECa egiteko asmoa, eta kolezistektomia soilik egin zen. Kirurgia ondoren pazienteak sintomarik aurkezten ez zuenez, jarraipena egitea erabaki zen lesioen progresioa aztertzeko 6 hileroko kontrolako OTak eginez. Gaur egun, azken ebakuntzatik lau hilabetera, ez da OTan lesioaren handitzerik ikusi eta pazienteak sintomarik gabe dago.

6. Ondorioak eta eztabaida

Nahiz eta MPMO histologikoki ongi karakterizatua dagoen patologia bat izan, haren etiopatologia, historia naturala eta maneiua klinikoa ez daude argi. Horren arrazoi nagusia haren intzidentzia baxua da, ez delako erraza hain kasu gutxirekin ondorio argiak ateratzea. Hori dela-eta, garrantzitsuak dira kasuen publikazioa eta kasuan lan egin duen taldearen esperientzia, patologiarik buruz dagoen informazioa osatzeko eta zabaltzeko, gerora diagnostikoa eta maneiua errazagoak eta eraginkorragoak izan daitezkeen.

Esan bezala, intzidentzia baxua bada ere, azken urteotan gorakada bat izan du. Kontuan izan behar da azken urteotan irudi bidezko azterketetan eta teknika immunohistokimikoetan aurrerapen handiak izan direla, eta, ondorioz, diagnostiko zehatzagoak egin daitezkeenez, duela urte batzuk MPMO bezala klasifikatu ezin ziren kasuak gaur egun MPMO direla baieztatu daitezkeela. Bestetik, lehen esan bezala, patologia hau terminologia desberdinez aipatu izan denez literaturan, baliteke orain arteko intzidentzia-estimazioak sesgatuak egotea, ez zituztelako beste izenez aipatutako kasuak kontuan hartu.

MPMO aipatzeko terminologiari dagokionez, zenbait autorek "Peritoneoko Inklusio Kisteak" hobesten dute, entitate ez-neoplasikoa delako euren aburuz. Izan ere, autore horiek "mesotelioma" terminoa laginean atipia edo gaiztotasun-adierazleak diren aldaketak agertzean soilik erabiltzea aholkatzen dute, haien ustez "Mesotelioma" deitzeak behar baino jarrera terapeutiko oldarkorragoa hartzea eragin baitezake (6).

Gure kasuan pazientearen profila literaturan deskribatzen denarekin bat dator, adin ugalkorreko emakumea delako. Klinikari dagokionez, ez da literaturan aipatzen denetik aldendu, sintomatologia abdominal ez-espezifikoa baitzuen, eta paziente askotan aurki daitekeen masa ukigarria. Hala ere, ez zuen beste kasuetan tipikoa den aurrekari kirurgikorik edo endometriosisia bezalako patologia inflamatorioirik. Gaur egun arte publikatutako kasuetan bezala, gure pazienteak asbestoaren esposiziorik ere ez du jasan.

Aurretik aipatu bezala, diagnostiko diferentzialean patologiarik garrantzitsuenetakoa mesotelioma gaiztoa da. Izan ere, azken horren eta MPMOren pronostikoa guztiz desberdina da, lehena diagnostikatu eta tratatuz gero batez besteko biziraupena % 56koa eta % 26koa baita, 3 (70) eta 10 urtera (71) hurrenez hurren, eta MPMOrena, berriz, bietan % 100ekoa (6). Bestetik, mesotelioma gaiztoaren diagnostikoak, eta horrek asbestoarekin duen erlazioak ondorio juridiko asko dakartza, asbestoarekin lotutako mesotelioma peritoneala gaixotasun profesionaltzat hartzen baita (72), eta horrek ondorio ekonomiko asko baitakartza bai pazientearentzat bai eta aseguruarentzat ere. Ondorioz, nahiz eta aurretik aipatu den bezala peritoneoko mesotelioma pleurakoa baino gutxiagotan erlazionatzen den asbestoarekin, oso garrantzitsua izango da asbestoaren presentziarik dagoen ikustea. Hori guztia dela eta, MPMOren diagnostikoa egitean oso garrantzitsua izango da mesotelioma gaiztoa baztertea, horrek dituen inplikazio guztiengatik.

MGaren eta MPMOren arteko diagnostiko diferentziala egiteko zenbait teknika aipatu dira lan honetan. Hala ere, badago lan hau egiteko aztertu diren kasu gehienetan erabili ez den baina beste zenbait tumoreren azterketan oso erabilia den teknika bat: Ki67aren azterketa. Ki67a zelulen proliferazio-maila adierazten duen markatzaile bat da, minbizien biopsietan markatzaile pronostiko eta prediktibo bezala gero eta gehiago erabiltzen ari dena (68,73). Era honetan, Ki67aren balio baxuak, mesotelioma onbera gaiztotik desberdintzeko erabil daitezkeen beste teknikekin elkartuta, diagnostikoa ziurtatzen lagun liezaguke. Lan honetarako egin den bilaketa bibliografikoan Ki67aren erabilera aipatu den kasu bakarra aurkitu da, zeinean Ki67aren balioa % 1-2koa zen (74). Kontuan izan behar da Ki67 balioa beste teknikekin batera erabili behar dela diagnostikoa bideratzeko, eta ez bere baitan, badaudelako Ki67 balio baxua duten mesotelioma gaiztoak ere, nahiz eta oso bakanak izan (30).

Anatomia patologiko bidezko diagnostiko guztietan bezala, nahiz eta teknika ugari egon MPMaren diagnostikoa egiteko, ez dira denak erabil behar, horietako asko teknika osagarriak baitira, dudak izatean edo irudi zalantzarriak adierazten dituzten lesioetan erabilgarri suertatuko direnak. Gure kasuan adibidez, ez zen FISH teknika erabili beharrik izan mesotelioma gaiztotik bereizteko, ohiko tindaketekin onberatasun-irizpideak zituelako, gaiztotasun-irudirik gabe. Halako kasuetan garrantzitsua izango da baliabideen erabilera arduratsua, behar ez diren probak ekidinez, baliabide horiek beharrezkoak diren kasuetan erabili ahal izango direlako.

Dudarik gabe, MPMOren diagnostikoan, praktika kliniko orokorrean bezala, beharrezkoa da kliniko zein patologoen etengabeko ikasketa eta berrikuntza, literaturaren bidez jakinduria eguneratuz. Izan ere, ezagutzen ez diren entitateak askotan ez dira diagnostikatzen.

Tratamenduari dagokionez, errekuarentzia-tasa altua dela-eta, zenbait autorek defendatzen dute helburuak ez lukeela erresekzio osoa izan behar, baizik eta arintze sintomatikoa. Azken batean pazienteen ehuneko handi bat ugalkortasun-aroko emakumeak dira, eta erresekzio osoa egiteak gehienetan ugalkortasunaren galera eragin dezake (6,53).

Lan honetan aurkeztu den kasuko pazienteak 31 urte zituenez, pazientearen ugalkortasuna kontuan hartzeko faktorea zen. Hori dela eta, pazientearen autonomia-printzipioa errespetatuz zitorreduktzioaren ondorioak azaldu zitzaizkion eta ondorengotzarik nahi ote zuen galdetu zitzaion. Pazienteak ondorengoak izateko nahia izan balu, tratamendu-aukera egokia izango zitekeen likido aszitikoaren xurgatzea eta kisteen erresekzioa sintomak murrizteko helburuarekin, ugalkortasuna mantenduz. Hala ere, pazienteak ondorengoak izateko nahirik ez zuenez, erresekzio osoa aukeratu zen, errekuarentzia-arriskua jaisteko asmoz. Beste tratamendu-aukerei dagokienez, estrogeno- eta progesterona-

hartzailerik adierazten ez duenez, terapia hormonalak baztertu daitezke. Bestetik, eskleroterapiaren erabilera azaltzen duten publikazioek ez zuten histologikoki berretsi MPMOren presentzia, eta, ondorioz, ez dakigu eskleroterapiak benetan MPMOn zer eragin izango lukeen. Gainera, eskleroterapiarekin tratatutako pazienteei jarraipen motza egin zitzaien, eta ezin da jakin ea epe ertainera errebidibak gutxitzeko erabilgarria den. Laser terapiari dagokionez, oso kasu gutxitan probatu izan da eta ez dago epe ertainera duen eraginkortasunaren informaziorik, ondorioz ez dakigu ea errebidibak gutxitzen dituen. Azkenik, rapamizinen erabilera interesgarria izan baliteke ere, MPMO zuen kasu bakarrean erabili da.

Tumoreen batzordean eztabaidatu ondoren, zitorreduzio eta HIPEC bidezko tratamendua izan zen gure pazientearekin erabili zena, eta tratamendu-aukera bibliografiarekin bat bazetorren ere, HIPECa egiteko agente kimioterapikoaren aukeraketa ez zen izan orain arte literaturan erabili dena. Izan ere, oxaliplatinoa erabili zen, 30 minutuz mantenduz peritoneo barruan, eta MPMOri buruzko orain arteko literaturan zisplatinoa eta doxorribizina edo C-mitomizina erabili izan dira 60-90 minutuz mantenduz peritoneo barnean. Ondorioz, baliteke horiek errekurrentzia-arriskua txikitzeke farmako hobekia izatea.

Esan bezala, pazienteak errekurrentzia jasan zuenean literaturan aukerakoak diren agente batekin tratatzea erabaki zen, baina ebakuntza barneko aurkikuntzek ezinezko egin zuten. Ondorioz, kasu honetan baloratu liteke p70S6 kinasaren fosforilazio-maila neurtzea, ikusteko ea rapamizina/sirolimus erabiltzeak zentzurik izango lukeen, nahiz eta kontuan izan beharko litzatekeen farmako horrekin patologia honetan dagoen esperientzia txikia. Hala ere, jarraipena egitea erabaki zen pazienteak sintomarik gabe mantentzen den bitartean. Kontuan hartuta errebidiba-arrisku altuko patologia dela eta saiakera terapeutikoak huts egin duela, erabaki ona iruditzen zaigu pazientearen ongizatea kontuan hartuz sintomarik gabe egotea hartzea helburutzat, gaiztotzeko arriskua minimoa delako eta era horretan iatrogenia ekidin daitekeelako.

Patologia ezohikoa izanik tratamendu-aukerak aztertzeke saiakuntza klinikoak egitea oso zaila da, eta, ondorioz, ez da erraza gomendio orokor bat ematea. Hori dela eta, erreferentziako zentro bat eratu beharko litzateke, eta han diziplina anitzeko talde baten bidez pazientearen maneia baloratu, betiere pazientearen ezaugarriak eta nahiak kontuan hartuz tratamendua ahalik eta hobekien indibidualizatuz.

7. Eskertzak eta oharrak

Shakya doktoreari, bere artikulua (9) eskatzean bidaltzeagatik.

Ander Ezkurra Anatomia Patologikoko zerbitzuko egoilariari, kasu-aurkezpenarako beharrezko datuak lortzen laguntzeagatik eta laginak eskaneatzen laguntzeagatik.

Kirurgia Orokorra eta Digestio-aparatuko zerbitzuko kirurgia hepatobiliarreko unitateko Xabier Arteaga Martin medikuari, Osakidetza HIPEC gida bidaltzeagatik (69).

Maddi Garmendia Irizar Anatomia Patologikoko zerbitzuko medikuari, lan honen tutorea izateagatik eta kasu interesgarri hau ikertzen uzteagatik.

Lan honek Gipuzkoako Medikuen Elkargoak antolatutako 2022. urteko Jose Begiristain Doktorearen saria jaso du.

8. Erreferentzia bibliografikoak

1. Mutsaers SE. Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002; 7: 171-191.
2. Sadler TW. Body cavities. Hemen: Sadler TW, editor. *Langman's Medical Embryology*. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 211-221.

3. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed*. 2007; 9(2):32.
4. Canty, Williams J, Volpe RJ, Yunan E. Benign cystic mesothelioma in a male. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85:311-315.
5. Menemeyer R, Smith M. Multicystic, Peritoneal Mesothelioma. A Report with Electron Microscopy of a Case Mimicking Intra-Abdominal Cystic Hygroma (Lymphangioma). *Cancer*. 1979; 44:692-698.
6. Rapisarda AMC, Cianci A, Caruso S, Vitale SG, Valenti G, Piombino E, Cianci S. Benign multicystic
7. mesothelioma and peritoneal inclusion cysts: are they the same clinical and histopathological
8. entities? A systematic review to find an evidence-based management. *Arch Gynecol Obstet*.
9. 2018;297(6):1353-1375.
10. Søreide JA, Søreide K, Körner H, Sjøiland H, Greve OJ, Gudlaugsson E. Benign Peritoneal Cystic Mesothelioma. *World J Surg*. 2006; 30:560-566.
11. Weiss SW, Tavassoli FA. Multicystic mesothelioma. An analysis of pathologic findings and biologic behavior in 37 cases. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12:737-746.
12. (9. Shakya VC, Agrawal CS, Karki S, Sah PL, Poudel P, Adhikary S. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum in a child—case report and review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2011; 46:23–26.
13. Singh AP, Gupta AK, Ansari M, Barolia DK, Mathur V. Benign Cystic Mesothelioma in a Girl. *APSP J Case Rep*. 2017; 8:31.
14. Tuncer AA, Narci A, Dilek FH, Baskin Embleton D, Çetinkuşun S. Benign cystic mesothelioma in a child: case report and review of the literature. *Balkan Med J* 2016;33:232-234.
15. Khurram MS, Shaikh H, Khan U, Edens J, Ibrar W, Hamza A, Zaka A, Bano R, Hadid T. Benign
16. Multicystic Peritoneal Mesothelioma: A Rare Condition in an Uncommon Gender. *Case Rep Pathol*.
17. 2017;2017:9752908.
18. Ross MJ, Welch WR, Scully RE. Multilocular peritoneal inclusion cysts (so-called cystic mesotheliomas). *Cancer*. 1989; 64:1336-1346.
19. Groisman GM, Kerner H. Multicystic mesothelioma with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992; 71:642-644.
20. Kurisu Y, Tsuji M, Shibayama Y, Yamada T, Ohmichi M. Multicystic mesothelioma caused by endometriosis: 2 case reports and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2011; 30:163-166.
21. D'Antonio A, Baldi1 C, Adesso M, Napolitano C. The first case of benign multicystic mesothelioma presenting as a splenic mass. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10:678.
22. González-Moreno S, Yan H, Alcorn KW, Sugarbaker PH. Malignant transformation of "benign" cystic mesothelioma of the peritoneum. *J Surg Oncol*. 2002;79(4):243-251.
23. Luna-Abanto J, Mendoza-Tisoc G, Huanca-Amesquita L, Berrospi-Espinoza F. Benign Multicystic Peritoneal Mesothelioma in a Male Teen: Case Report and Review of the Literature. *P R Health Sci J*. 2020;39(2):222-225.
24. Bernstein EM, Tate A, Silasi DA, Rutherford T. Benign multicystic mesothelioma: a case report of three sisters. *Rare Tumors*. 2009; 1:46.


25. Chand MT, Edens J, Lin T, Anderson I, Berri R. Benign multicystic peritoneal mesothelioma - literature review and update. *Autops Case Rep* [Internet]. 2020;10(3):e2020159.
26. Park JY, Kim KW, Kwon HJ, Park MS, Kwon GY, Jun SY, Yu ES. Peritoneal mesotheliomas: clinicopathologic features, CT findings, and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):814-825.
27. Hassan A., Sinclair D. Case report: Calcification in benign cystic peritoneal mesothelioma. *Clin Radiol*. 1993;48: 66-67.
28. Stoupis C, Ros PR, Abbitt PL, Burton SS, Gauger J. Bubbles in the belly: imaging of cystic mesenteric or omental masses. *Radiographics*. 1994;14(4):729-737.
29. Baeyens P, Pringot J, Raat A, Van Belle K, Van Campenhoudt M. Benign cystic peritoneal mesothelioma. *JBR-BTR*. 2004;87(3):114-115.
30. Noiret B, Renaud F, Piessen G, Eveno C. Multicystic peritoneal mesothelioma: a systematic review of the literature. *Pleura Peritoneum*. 2019;4(3):20190024.
31. Dzieniecka M, Kałużński A. Benign multicystic peritoneal mesothelioma (BMPM). - case report and review of the literature. *Pol J Pathol*. 2011;62(2):122-124.
32. Snyder JA, Carman R Jr, Aggon AA, Cardinale JP. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A rare case presenting as pneumoperitoneum and pneumatosis intestinalis. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2(1):55-58.
33. Ellenson LH, Pirog EC. The Female Genital Tract. Hemen: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9.ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2015.1010-1012.
34. Momeni M, Pereira E, Grigoryan G, Zakashansky K. Multicystic benign cystic mesothelioma presenting as a pelvic mass. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:852583.
35. Cheung AN, Kim K-R, Longacre TA, Malpica A. Tumours of the peritoneum. Hemen: Who Classification of Tumours Editorial Board, editor. *Female genital tumours : WHO Classification of Tumours*, 5th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 181-183.
36. Bhandarkar DS, Smith VJ, Evans DA, Taylor TV. Benign cystic peritoneal mesothelioma. *J Clin Pathol*. 1993;46:867-868.
37. Safioleas MC, Constantinos K, Michael S, Konstantinos G, Constantinos S, Alkiviadis K. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12(35): 5739-5742.
38. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, Butnor KJ, Chirieac LR, Churg AM, Dacic S, Galateau-Sallé F, Gibbs A, Gown AM, Krausz T, Litzky LA, Marchevsky A, Nicholson AG, Roggli VL, Sharma AK, Travis WD, Walts AE, Wick MR. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):89-108.
39. Iversen OH, Hovig T, Brandtzaeg P. Peritoneal, benign, cystic mesothelioma with free-floating cysts, re-examined by new methods. A case report. *APMIS*. 1988;96(2):123-127.
40. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol*. 2006;(1):34-48.
41. Shin HD, Kim SB. Benign Cystic Mesothelioma Misdiagnosed as Peritoneal Carcinomatosis. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(1):115-120.

42. Guo Y, Chirieac LR, Bueno R, Pass H, Wu W, Malinowska IA, Kwiatkowski DJ. Tsc1-Tp53 loss induces mesothelioma in mice, and evidence for this mechanism in human mesothelioma. *Oncogene*. 2014; 33: 3151-3160.
43. Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, Salerno A, Egarter-Vigl E, Seebacher C, Donazzan G, Grigioni WF. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(1):43-50.
44. Jo VY, Cibas ES, Pinkus GS. Claudin-4 immunohistochemistry is highly effective in distinguishing adenocarcinoma from malignant mesothelioma in effusion cytology. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(4):299-306.
45. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet?. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140 (4): 318–321.
46. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology*. 2013;45:116–126.
47. Hwang HC, Sheffield BS, Rodriguez S, Thompson K, Tse CH, Gown AM, Churg A. Utility of BAP1 immunohistochemistry and p16 (CDKN2A. FISH in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):120-126.
48. Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, Thompson K, Rodriguez S, Tse CH, Gown AM, Churg A. BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:977–982.
49. Romagosa, C., Simonetti, S., López-Vicente, L. Mazo A, Lleonart ME, Castellvi J, Ramon y Cajal S. p16Ink4a overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene*. 2011; 30: 2087–2097.
50. Chung CT, Santos Gda C, Hwang DM, Ludkovski O, PintilieM, Squire JA, Tsao MS. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol*. 2010; 63:630-634.
51. Tangjitgamol S, Erlichman J, Northrup H, Malpica A, Wang X, Lee EE, Kavanagh JJ. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: cases reports in the family with diverticulosis and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1101-1107.
52. Pathology Outlines [internet] Michigan: Pathology Outlines; 2021 Multicystic Mesothelioma; [konsulta, 2021/04/13]. Multicystic Mesothelioma; [8 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pleuraperitmulticysticmeso.html>.
53. Aprea G, Guida F, Canfora A, Ferronetti A, Giugliano A, Ciciriello MB, Savanelli A, Amato B. Mesenteric cystic lymphangioma in adult: a case series and review of the literature. *BMC Surg*. 2013 16;13(Suppl 1):A4.
54. Abdulraheem AK, Al Sharie AH, Al Shalakhti MH, Alayoub SY, Al-Domaidat HM, El-Qawasmeh AE. Mesenteric cystic lymphangioma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;80:105659.
55. Jerraya H, Ghariani W, Blel A, Gaja A, Dziri C. Benign multicystic peritoneal mesothelioma presenting as a ghost abdominal mass. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(3):361-163.
56. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Péchoux C, Mutti L, Pairon JC, Stahel R, van Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W;Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010 Mar;35(3):479-95.

57. Zahid A, Clarke L, Carr N, Chandrakumaran K, Tzivanakis A, Dayal S, Mohamed F, Cecil T, Moran BJ. Outcomes of multicystic peritoneal mesothelioma treatment with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJs Open*. 2021;5(2): zraa001.
58. Nizri E, Baratti D, Guaglio M, Sinukumar S, Cabras A, Kusamura S, Deraco M. Multicystic mesothelioma: operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(7):1100-1104.
59. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Oliva GD, Laterza B, Deraco M. Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2790-2797.
60. Rosen DM, Sutton CJ. Use of the potassium titanyl phosphate (KTP) laser in the treatment of benign multicystic peritoneal mesothelioma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:505-506.
61. Letterie GS, Yon JL. The antiestrogen tamoxifen in the treatment of recurrent benign cystic mesothelioma. *Gynecol Oncol*. 1998;70:131-133.
62. Letterie GS, Yon JL. Use of a long-acting GnRH agonist for benign cystic mesothelioma. *Obstet Gynecol*. 1995;85:901-903.
63. Nozawa S, Iwata T, Yamashita H, Banno K, Kubushiro K, Aoki R et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue therapy for peritoneal inclusion cysts after gynecological surgery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000;26:389-393.
64. Jeong JY, Kim SH. Sclerotherapy of peritoneal inclusion cysts: preliminary results in seven patients. *Korean J Radiol*. 2001;2:164-170.
65. Lim HK, Cho JY, Kim SH. Sclerotherapy of peritoneal inclusion cysts: a long-term evaluation study. *Abdom Imaging*. 2010;35:431-436.
66. Abraham RT, Gibbons JJ. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2007;13(11):3109-3114. Pubmed.
67. Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1317-1323.
68. Stallone G, Infante B, Cormio L, Macarini L, Grandaliano G. Rapamycin treatment for benign multicystic peritoneal mesothelioma: a rare disease with a difficult management. *Am J Case Rep*. 2017;18:632-636.
69. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*. 2003;35(3):7-14.
70. DeStephano DB, Wesley JR, Heidelberger KP, Hutchinson RJ, Blane CE, Coran AG. Primitive cystic hepatic neoplasm of infancy with mesothelial differentiation: report of a case. *Pediatr Pathol* 1985;4:291-302.
71. Hammar SP, Dacic S. Immunohistology of Lung and Pleural Neoplasm. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 5th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2017. 415-463.
72. Hicks D, Dell'Orto P, Falzon M, Hoff KD, Levy YY, McMahon L, Miller K, Russo L, Viale G. Immunohistochemical Performance of Estrogen and Progesterone Receptor Antibodies on the Dako Omnis Staining Platform: Evaluation in Multicenter Studies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(5):313-319.
73. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000 Mar;182(3):311-322.

74. Enríquez-Navascués JM, Beguiristain A, Arteaga X, La Casta A, Egaña L, Iraeta H, Roteta L, Gaztañaga I, Aranguren A, Adell AB, Zabarte M, Alberdi, G. Lizeaga G, Ripa C, Fernández I, Galparsoro, Orube. Programa de Carcinomatosis Peritoneal. 2018. Osakidetza, Donostialdeko ESI, Donostia Unibertsitate Ospitalea. 2018 [argitaratu gabea].
75. Mohamed F, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. 2002;3(5):375-86.
76. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, Holtzman M, Hanna N, Turner K, Beresneva T, Zhu Y. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. Surgery. 2013;153(6):779-786.
77. España. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. [Internet]. Boletín Oficial del Estado. 2006 [Kontsulta: 2023-06-23]. 34 or.
78. Eskuragarri: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-22169-consolidado.pdf>.
79. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). Mol Med Rep. 2015;11(3):1566-1572.
80. Padmanabhan N, Ishibashi H, Nishihara K, Sako S, Katayama K, Wakama S, Kamada Y, Yonemura Y. Multicystic peritoneal mesothelioma treated with complete cytoreductive surgery, peritonectomy and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy-A case report. Int J Surg Case Rep. 2020;74:152-157.

1. ERANSKINA: ETIKA KOMITEA

	Osakidetza	OSI-Donostialdea
<p>El CEI del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de la Dra. Maddi Garmendia, como Tutora del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Garazi Astiazaran Aleman estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autor del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2020/2021 y titulado:</p>		
<p>"Mesotelioma peritoneal multikistikoa onberaren berrikusketa eta kasu aurkezpena"</p>		
<p>Y Resuelve:</p> <p>Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la "Ley Orgánica 3/2018 de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales" que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.</p> <p>Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.</p> <p>Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 20 de Octubre de 2020.</p>		
<p>Firmado:</p> 		

Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

Este CEI no ha accedido ni ha evaluado el protocolo del estudio. Esta aprobación sólo es válida para el fin que expresa este documento: tutorización que garantiza la protección de datos personales y derechos digitales.

2. ERANSKINA: DONOSTIAKO UNIBERTSITATE OSPITALEKO KARTZINOMATOSI PERITONEALAREN PROGRAMA (69)

HIPEC (Técnica de Elias modificada)

La HIPEC se realiza en el modelo llamado “coliseo” o abierto. Tras realizar una CC0 ó CC1 (nódulos residuales < 2,5 mm), preparar el campo, preparar las paredes del abdomen mediante la suspensión de la pared al separador y colocar plástico para aislar la cavidad peritoneal del aire ambiente, se colocan los tubos y sondas térmicas.

Una hora antes del inicio de la HIPEC y durante la citorreducción quirúrgica (una vez confirmada la reseccabilidad con intención curativa) se administra vía intravenosa en bolus 400 mg/m² de 5-Fluorouracilo y 20 mg/m² de Leucovorin, que potencia el efecto del Oxaliplatino y se beneficia de la hipertermia intraperitoneal para su difusión.

Posteriormente se comienza la infusión de Bicavera 1,5%[®] sin Oxaliplatino, hasta conseguir la temperatura intraperitoneal deseada (entre 41 y 42 °C). En ese momento se introduce el fármaco quimioterápico en el sistema de infusión, a una dosis de Oxaliplatino de 460 mg/m² en 2 L/m² de Bicavera 1,5%[®] con un flujo de 1 L/min que se distribuye manualmente por toda la cavidad abdominal durante 30 minutos.

Kognitiboki hauskorrek diren pertsonengan narriadura kognitiboa eta dementzia prebenitzeko esku-hartze kognitibo eta sozioemozional baten proposamena: “GOIZ ZAINDU”-tik “CITA GO-ON”-era

Cognitive and socio-emotional intervention proposal to prevent cognitive impairment and dementia in cognitively fragile people: from GOIZ ZAINDU to CITA GO-ON

Naia Ros¹, Nekane Balluerka¹, Mirian Ecay-Torres², Arantxa Gorostiaga¹, Mikel Tainta², Goretti Soroa¹, Aitor Aritzeta¹, Fátima Garcia-Pena¹.

Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)⁽¹⁾,
CITA-Alzheimer Fundazioa⁽²⁾

naia.ros@ehu.eus

Laburpena

Dementzia faktore anitzen arteko elkarrekintzaren emaitza da, eta horietako faktore batzuk aldatu eta esku-hartzeren bat izan dezaketela kontsideratuz, dementzia-kasuen herena prebeni liteke. FINGER ikerketak, narriadura kognitiboa prebenitzeko, arrisku-faktoreen eta bizi-ohitura osasungarrien inguruko domeinu anitzeko esku-hartze baten eraginkortasuna frogatu zuen. CITA-Alzheimer eta UPV/EHUko QUALIKER taldeak elkarlanean burututako ikerketa pilotuak, GOIZ ZAINDU ikerketak alegia, erakutsi du FINGER metodologia euskal ingurune soziokulturalean aplika daitekeela, ezaugarri horiek dituen eskala handiagoko ikerketa bat egitea justifikatuz: CITA GO-ON ikerketa. Aurkezten den lan hau ikerketa azken horren barruan kokatzen da.

Hitz gakoak: Narriadura kognitiboaren prebentzioa, dementziaren prebentzioa, esku-hartze kognitiboa, esku-hartze sozioemozionala

Abstract

Dementia is the result of the interaction between multiple factors, some of which can be modifiable and susceptible to intervention. So, one third of cases of dementia could be prevented. The FINGER study showed that multi-domain intervention on risk factors and healthy living habits was effective in preventing cognitive impairment. The pilot study carried out jointly by CITA-Alzheimer and the QUALIKER group of the UPV/EHU, the GOIZ ZAINDU study, has shown that the FINGER methodology can be applied to the Basque sociocultural environment, justifying that an investigation of these characteristics can be carried out on a larger scale: CITA GO-ON study. The work presented is part of this study.

Keywords: Cognitive impairment prevention, dementia prevention, cognitive intervention, socio-emotional intervention

Naia Ros, Nekane Balluerka, Mirian Ecay, Arantxa Gorostiaga, Mikel Tainta, Goretti Soroa, Aitor Aritzeta eta Fátima Garcia

Bidalia: 23/07/17

Onartua: 24/01/18

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.566>

1. Sarrera eta motibazioa

2019. urtearen hasieran, 90,5 milioi adineko biztanle (60-65 urtetik gorakoak, Osasunaren Mundu Erakundearen arabera) bizi ziren Europar Batasunean (1). Datozen hiru hamarkadetan, Europar Batasuneko adinekoen kopuruak goranzko bideari jarraituko dio, eta 2050ean 129,8 milioi biztanle izatera iritsiko dela estimatzen da.

Horrela, nahiz eta orokorrean biztanleriaren biziraupena luzeagoa izan, askok hainbat osasun- edo mugikortasun-arazori aurre egin beharko diete urteek aurrera egin ahala. Espainia mailan esaterako, 40 urtetik gorakoaren artean, 700.000 pertsona baino gehiagok Alzheimer gaixotasuna pairatzen dute, eta 2050. urterako kopuru hori bikoiztea espero da (2), dementziak prebenitzeko edo sendatzeko aurrerapen medikorik sustatzen ez bada.

Azkenaldian, medikuntza prebentiboa eta pertsonari egokitutako ikuspegia ezarrita dagoelarik, dementziaren erronkari aurre egiteko modua aldatu egin da. Dementziara daramaten gaixotasunek, Alzheimerren kasuan bezala, zenbait urtez iraun dezakeen sintomarik gabeko aurretiko fase bat igaro ohi dute. Fase horretan, aldaketa fisiopatologikoekin batera, hainbat arrisku-faktore detekta daitezke dagoeneko. Nahiko ebidentzia zientifikoa existitzen da aurretiko fase horretan prebentziorako leiho terapeutiko bat aurkitu daitekeela baieztatzeko.

Azken finean, dementziari aurre egitea osasun publikoaren lehentasunetako bat da eta gizarteak saihestu ezin duen erronka. Komunitate zientifikotik, gure arduraren jakitea dementzia prebenitzeko prebentzio-estrategia eraginkor bat zertan datzan, dagozkion politika soziosanitarioak proposatu ahal izateko.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Ezaguna da dementzia faktore genetiko, ingurumeneko, mediko, sozial eta pertsonal anitzen elkarre-raginaren emaitza dela (3). Aldagarriak diren eta esku-hartze bat izan dezaketen hainbat arrisku-faktore identifikatu dira; hala nola faktore kardiobaskularrak, sedentarismoa, jarduera kognitibo eskasa edo depresioa eta egoera sozial kaltegarriak.

Faktore horietan eragiteko helburuarekin, FINGER ikerketan (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) (4) jarduera kognitiboaren, dietaren, jarduera fisikoaren eta arrisku baskularreko faktoreen monitorizazioaren inguruko domeinu anitzeko esku-hartze bat egin zen dementzia jasateko arrisku handia zuten pertsonengan. Bertan, bi urteren buruan, esku-hartze taldearen errendimendu kognitiboaren emaitzak orokorrean, eta funtzio exekutiboaren eta prozesatze-abiaduraren emaitzak bereziki, kontrol-taldearenak baino hobekiak izan zirela hauteman zen. Emaitza horiek erakutsi zuten arrisku-faktoreen aldaketek kognizioan izan dezaketen eraginkortasuna. Horregatik, arlo honetan ikerketak aurrera egin dezan, ikerketa hori errepikatzea beharrezkoa da. Ikerketa hori errepikatzekeo beharrak, World Wide FINGERS (WWF) plataformaren sorrera bultzatu du (5).

FINGER ikerketan, programa kognitiboa taldekakoa eta banakakoa izan zen (6). Talde-saioen gaiak hauek izan ziren: zahartzearekin lotutako aldaketak, memoriak duen eginkizuna eta eguneroko bizi-tzako jardueretan arazoitzeko estrategiek duten garrantzia. Zeharka, alderdi soziala landu zen, baina ez esku-hartzearen funtsezko alderdi gisa. Banakako lana, etxean (edo ikasketa-leku batean) egindako ordenagailu bidezko entrenamendua izan zen. Sei hilabeteko bialdi desberdinak ziren, aldi bakoitza 72

saio osatzen zutelarik. Saio horiek 10-15 minutukoak izatea eta astean hirutan jardutea gomendatzen zen.

Ebidentziek erakusten dute ikasketa-maila altuak eta jarduera intelektualak narriadura kognitiboaren arriskua nabarmen murrizten dutela (7). Bizitzan zehar jarduera sozial eta kognitiboki estimulatzaileetan inplikatzeko garunaren osasunari ere lagun diezaiokete eta, beraz, Alzheimerren eta beste dementzia batzuen arriskua murrizten lagun dezake (8). Bakarrik bizi diren pertsonen dementzia-arrisku handiagoa dute lagunduta bizi direnek baino (9). Horiek horrela, aurreikus daitezke jarduera kognitiboaren maila handitzea eta gaitasun sozioemozionalak hobetzea lortzen duen esku-hartzeak dementzia-arriskua murriztu dezakeela.

Osasun fisikoko faktoreek narriadura kognitiboan duten eragina identifikagarria bada ere, ez da gauza bera gertatzen funtzionamendu emozionalaren eta sozialaren aldatetekin (10). Vasilikik eta Louise-k (2008) (11) erakutsi zuten, helduaroan ez bezala, zahartzaroan kognizioa eta emozioa integratzeko trebetasunak behera egiten duela. Hala, adineko pertsonen heziketa emozional egokia arazo psikologiko, kognitibo eta medikoen aurrean babes-faktore bezala ezartzen da (12). Izan ere, zahartzaroan ongizate emozional subjektiboa auresateko gaitasun handiena duen trebetasun emozionala bat adimen emozionala da (13). Estimulazio psikosoziala faktore babeslea da demenziaren aurrean (14), eta ongizate emozional subjektiboa jarduera kognitiboaren faktore sustatzailea da (15, 16). Aitzitik, antsietate-depresioaren sintomatologiak demenziaren dimentsio azeleratzaile gisa jokatzeko du, eta are gehiago bakarrik bizi diren edo sentitzen diren pertsonengan (17).

Horrelako aurrekariak kontuan hartuta, lan honen helburu nagusia da CITA-Alzheimerrek eta UPV/EHUko QUALIKER ikerketa-taldeak elkarlanean diseinatutako eta ezarritako GOIZ ZAINDU esku-hartze pilotuan alderdi kognitiboan (18) eta sozioemozionaletan (19) lortutako emaitza nagusiak aurkeztea eta, hortik abiatuta, estimulazio kognitiboko eta gaitasun sozioemozionaletan oinarritutako esku-hartze programa bat proposatzea. Esku-hartze proposamen hau ikerketa zabalago baten barruan sartzen da. Aipatutako ikerketa horretan, CITA GO-ON ikerketan alegia, Euskadin dementzia-arrisku handiagoa eta hauskortasun kognitiboa duten pertsonen narriadura kognitiboa eta dementzia prebenitzeko arrisku-faktoreei eta bizi-estiloari lotutako domeinu anitzeko esku-hartze bat ezarri eta haren eraginkortasuna ebaluatu nahi da.

3. Ikerketaren muina

CITA-Alzheimer Fundazioak, 2018 eta 2020 urteen artean, GOIZ ZAINDU esku-hartze pilotua abian jarri zuen (Osakidetzarekin, Beasaingo Udalarekin eta Eusko Jaurlaritzako Osasun Sailaren laguntzarekin gauzatutakoa, eta WWF plataformaren parte dena). Esku-hartze pilotu horren helburu nagusia zera izan zen: FINGER metodologia egokitu eta gure testuinguru sozial eta kulturalan arrisku baskularreko faktoreak, ohitura dietetikoak, jarduera fisikoa eta jarduera kognitiboa aldatzeari buruzko domeinu anitzeko esku-hartzearen bideragarritasuna aztertzea. Horretaz gain, esku-hartze kognitiboaren eraginkortasuna aztertzeke esplorazio-helburua ere planteatu zen.

Aldez aurretik esan bezala, FINGER ikerketak alderdi soziala zeharka landu zuen, baina ez esku-hartzearen funtsezko alderdi gisa. Gabezia horren aurrean, UPV/EHUko QUALIKER ikerketa-taldeak, CITA-Alzheimerrekin lankidetzan, esku-hartze sozioemozionala diseinatu zuen. Esku-hartze hori GOIZ ZAINDUren laginean pilotatu zuen, CITA GO-ON ikerketan ezarri eta ebaluatu ahal izateko.

Esku-hartze sozioemozional pilotuaren helburuak hauek izan ziren:

1. Helburuko populazioak honelako ikerketa batean parte hartzeko duen prestasuna aztertzea.
2. Esku-hartzea aurrez aurrekoa eta online garatzeko aukera aztertzea.
3. Esku-hartzearen edukiak helburuko populazioaren ezaugarrietara egokitzea.
4. Emaitzen ebaluazioa egiteko tresnak aukeratzea.

Naia Ros, Nekane Balluerka, Mirian Ecay, Arantxa Gorostiaga, Mikel Tainta, Goretti Soroa, Aitor Aritzeta eta Fátima Garcia

5. Atxikimendu-tasak ebaluatu eta esku-hartzearen eraginkortasunaren lehen emaitzak aztertzea.

3.1. Ikerketaren diseinua

GOIZ ZAINDU kontrolatutako eta aleatorizatutako ikerketa pilotua da, eta hauskortasun kognitiboko egoeran dauden eta dementzia-arrisku handia duten pertsonen narriadura kognitiboa eta dementzia prebenitzeko domeinu anitzeko esku-hartze ez-farmakologikoa da.

Fase pilotua bi momentu desberdinetan gauzatu zen: lehenik, alderdi kognitiboa (jarduera fisikoa, nutrizioa eta arrisku baskularren kontrolarekin batera) eta, bigarrenik, alderdi sozioemozionala.

3.2. Partaideak

Alderdi kognitiboko parte-hartzaileen inklusio-irizpideak hauek izan ziren: 60-85 urte bitartekoa izatea eta ikerketaren ebaluazio eta esku-hartzeko prozedura guztietan parte hartzeko prest egotea; dementzia-arriskuaren puntuazioa CAIDE ≥ 6 izatea (dementzia garatzeko arrisku handiagoa izatea); gutxienez bi proba kognitibo laburretako batean espero den baino errendimendu kognitibo txikiagoa erakustea (1) Fototest ≤ 35 ; 2) Memoriaren alterazio-proba - T@M ≤ 40), edo Alzheimer Disease 8 (AD8) informazioaren galdetegian puntuazioa ≥ 2 izatea. Dementzia zuten parte-hartzaileak ikerketatik kanpo geratu ziren. Lagina 125 parte-hartzailek osatu zuten. 64 pertsona esku-hartze taldera esleituak izan ziren eta 61 kontrol-taldera. Esku-hartze taldearen (E-HT) batez besteko adina 76,07 urtekoa izan zen, % 59 emakumezkoak ziren eta eskolatze-urteen batezbestekoa 7,72 urtekoa zen. Kontrol-taldean (KT), adinaren batezbestekoa 75,22 urtekoa izan zen, % 58 emakumezkoak ziren eta eskolatze-urteen batezbestekoa 8,48 urtekoa zen.

Alderdi sozioemozionaleko parte-hartzaileen inklusio-irizpideak hauek iziren: 60-85 urte bitartekoa izatea eta ikerketaren ebaluazio eta esku-hartzeko prozedura guztietan parte hartzeko prest egotea; dementzia-arriskuaren puntuazioa CAIDE ≥ 6 izatea. Baztertze-irizpideak honako hauek izan ziren: ebaluazioa eta esku-hartzea egiteko ezintasuna zentzumen-mugaketagatik, adimen-atzerapenagatik edo analfabetismoagatik; Barthel eskalan puntuazio osoa < 90 izatea (eguneroko bizitzan jarduera zehatzak egiteko ezintasuna aurkeztea); eta alde zuzenetik diagnostikatutako dementzia edo narriadura kognitibo moderatua izatea (MMSE < 20). Alderdi sozioemozionaleko lagina alderdi kognitiboan parte hartu zuten 30 pertsonen osaturik egon zen. Parte hartu zuten 30 pertsonetatik, 18 esku-hartze taldera esleituak izan ziren eta 12 kontrol-taldera. Esku-hartze taldearen batez besteko adina 76,31 urtekoa izan zen; % 61 emakumezkoak ziren; % 11,1 bakarrik bizi ziren; eta norbaitekin bizi zirenetatik, % 83,3 bikotekidearekin bizi ziren. Kontrol-taldean, adinaren batezbestekoa 73,83 urtekoa izan zen; % 75 emakumezkoak ziren; % 33,3 bakarrik bizi ziren; eta norbaitekin bizi zirenetatik, % 100 bikotekidearekin bizi ziren.

3.3. Prozedura

3.3.1. Oinarrizko ebaluazioa

Oinarrizko ebaluazioan, alde batetik, hainbat datu soziodemografiko jaso ziren, eta, bestetik, intereseko aldagai kognitiboak eta sozioemozionalei buruzko informazioa biltzeko hurrengo tresnak hautatu ziren. Tresna hauek berme psikometriko egokiak zituztela berretsi zen.

Alderdi kognitiboan hautatutako aldagaiak eta tresnak:

- Kognizio globala, memoria globala, funtzio exekutiboa eta prozesatze-abiadura: Neuropsychological Test Battery modified (Harrison et al., 2007; Ngandu et al., 2014).
- Sintoma kognitiboak: CITA-Alzheimerreko profesionalak sintoma kognitiboak neurtzeko ad-hoc eraikitako galdetegia.

- Eguneroko bizitzako jarduera-maila: aisialdiari eta jarduera produktiboei buruzko galdetgia (Fernandez-Ballesteros et al., 2006).
- Erreserba kognitiboa: erreserba kognitiboaren galdetgia (Rami et al., 2011).

Ebaluazio kognitiboa goizetan egiten zen, banaka, eta 90 minutu irauten zuen, gutxi gorabehera.

Alderdi sozioemotionalan hautatutako aldagaiak eta tresnak:

- Adimen emozionala: Trait Meta-Mood Scale for Olders (TMMS-22 Old; gaztelaniazko bertsioa; Galdona et al., 2018).
- Erlaxatzeko gaitasuna: EMWAVE (McCarty et al., 2006).
- Bakardadearen pertzepzio subjektiboa: UCLA loneliness scale (gaztelaniazko bertsioa; Velarde-Mayol, et al., 2016).
- Antsietatea eta depresioa: Goldberg Anxiety and Depression Scale (EADG; gaztelaniazko bertsioa; Montón et al., 1993).
- Bizitzarekiko gogobetetasuna: Satisfaction with Life Scale (SWLS; gaztelaniazko bertsioa; Pons et al., 2002).
- Kontzientzia eta arreta osoa: Mindful Attention Awareness Scale (MAAS; gaztelaniazko bertsioa; Barajas eta Garra, 2014).

Ebaluazio sozioemotionalan, galde-sortak autoadministratuak ziren, erlaxatzeko gaitasuna neurtzen duen proba izan ezik (EMWAVE, McCarty et al., 2006). Balorazio hau ere goizez egiten zen, eta 20 minutu irauten zuen, gutxi gorabehera.

Oinarrizko ebaluazioaren ondoren, parte-hartzaileak, aleatorizazio-prozesuaren bitartez, esku- hartze edo kontrol-taldeetara esleituak izan ziren. Ausazko esleipenak 1:1eko proportzioa izan zuen, adinaren eta narriadura kognitiboaren presentziaren edo gabeziaren arabera.

3.3.2. GOIZ ZAINDU esku-hartze pilotua

GOIZ ZAINDU esku-hartze pilotu kognitiboari dagokionez, 12 saiok osatu zuten. Urtebeteko iraupena izan zuen, saiok hilabeteetan behin zirelarik. Taldeetako partaideen kopurua 6-19 pertsona artekoa izan zen. Interbentzio kognitiboaren bitartez, honako helburu hauek lortu nahi ziren: parte-hartzaileen errendimendu kognitiboa mantentzea eta hobetzea eta bizi-ohitura kognitibo-osasungarriak sustatzea, demenzia prebenitzen laguntzeko. Taldekako esku-hartzeaz gain, bakarka lantzeko entrenamendu kognitiboko koadernoak prestatu ziren. Taldeak sortu aurretik, partaide bakoitzari koaderno egokitzaren zitzaion, hezkuntza-maila eta balorazio neuropsikologikoa kontuan hartuz, eta horren mailaren arabera, zegoen taldera esleitzen zen.

Esku-hartze sozioemotionala, aldiz, 16 saiok osatu zuten. Hiru hilabeteko iraupena izan zuen, saiok astean bitan ematen ziren eta 10 eta 8 partaidek osatutako bi talde sortu ziren. Lehen aipatutako 5 helburuen arteko azkenari dagokionez, hots, esku-hartzearen eraginkortasunari dagokionez, zera lortu nahi zen: zahartzaroko emozioen kontzientziarekin, komunikazioarekin eta erregulazioarekin lotutako trebetasun sozioemotionalak sustatzea, eta arazo emozionalen garapena prebenitzea; hala nola antsietatea, depresioa edota bakardadea.

3.3.3. Esku-hartze osteko ebaluazioak

Bi esku-hartzeak amaitutakoan, haien osteko ebaluazioak egin ziren eta oinarrizko ebaluazioan erabilitako tresnak berriro aplikatu ziren.

3.4. Emaitzak

Naia Ros, Nekane Balluerka, Mirian Eca, Arantxa Gorostiaga, Mikel Tainta, Goretti Soroa, Aitor Aritzeta eta Fátima Garcia

Alderdi kognitiboari dagokionez, 93 partaidek burutu zuten ikerketa (%89).

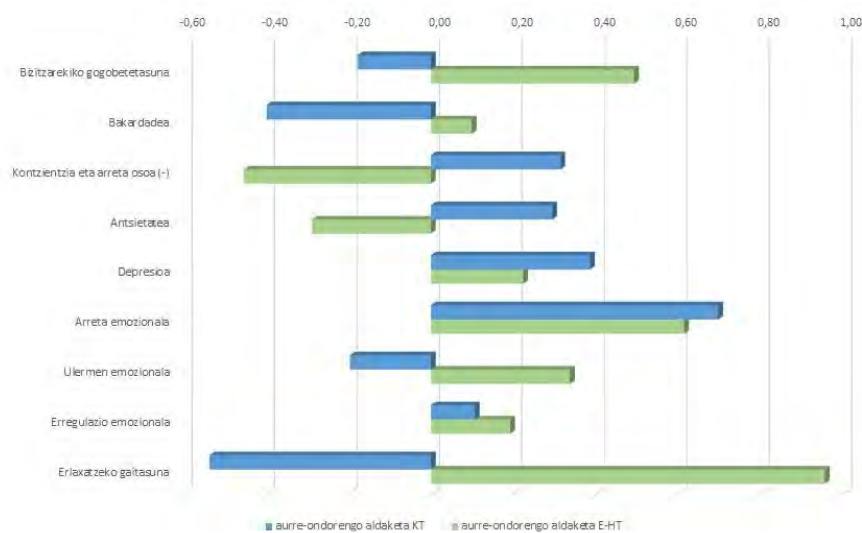
Analisi estatistikoak egin ondoren, 1. taulan, kontrol-taldeak, esku-hartze taldearekin alderatuta, narriadura kognitiboa garatzeko duen probabilitatearen emaitzak erakusten dira. Kontrol-taldeak, esku-hartze taldearekin alderatuta, funtzio exekutiboan eta prozesatze-abiaduran errendimendua murrizteko probabilitate bikoitza zuen (OR = 2,250, %95 KI 0,968 – 5,230 eta OR = 2,053, %95 KI 0,558 – 4,755, hurrenez hurren).

1. taula. Narriadura kognitiboa garatzeko probabilitatea, bai kontrol-taldean bai esperimentalean.

	Odds ratio (KI:%95a)		P
	E-HT (n = 46)	KT (n = 46)	
Narriadura kognitibo orokorra			
NTB totala	1 (erreferentea)	1,000 (0,440-2,272)	1,000
Narriadura kognitiboa domeinuka			
NTB memoria orokorra	1 (erreferentea)	1,000 (0,400-2,272)	1,000
NTB funtzio exekutiboa	1 (erreferentea)	2,250 (0,968-5,230)	,060
NTB prozesatze-abiadura	1 (erreferentea)	2,053 (0,558-4,755)	,093

Alderdi sozioemotionalan, lehenik, helburuko populazioak honelako ikerketa batean parte hartzeko duen prestasuna aztertu zenean, ikerketan hasi ziren 30 partaideetatik, 16k (%53) burutu zutela ikusi zen. Bigarrenik, esku-hartzea aurrez aurrekoa eta online garatzeko aukera aztertzean, parte-hartzaileen %92k adierazi zuten zailtasun teknologikoak zituztela online saioetan parte hartzeko. Hirugarrenik, esku-hartzearen edukien egokitzapena egin zen helburuko populazioaren ezaugarriak kontuan hartuta. Halaber, eraginkortasun-emaitzak ebaluatzeko hautatutako tresnen egokitasuna zehaztu zen. Aukeratutako tresnen barne-trinkotasunaren indizeak 0,80-0,94 artean zeuden, EADGren depresio-dimentsioa izan ezik (0,60). Azkenik, 2. irudian eraginkortasun-analisiak aurkezten dira, laginaren tamaina txikia zela eta, efektuaren tamainan oinarrituta interpretatu zirenak. Horrela, r indizean oinarrituz, antsietatea ($r = 0,29$), ulermen emozionalak ($r = 0,34$) eta kontzientzia eta arreta osoak ($r = 0,45$) efektuaren tamaina ertaina aurkeztu zuten bitartean, bizitzarekiko gogobetetasunak ($r = 0,49$) eta erlaxatzeko gaitasunak ($r = 0,96$) efektuaren tamaina handia erakutsi zuten. Gainerako aldagaien efektuaren tamaina txikia izan zen.

2. irudia. Interbentzioaren aurreko eta ondorengo aldaketa (r indizea).



4. Ondorioak

GOIZ ZAINDU esku-hartze pilotuak frogatu du FINGER metodologia Euskadiko testuinguru soziokulturalera moldatu eta bideratu daitekeela. Halaber, alderdi kognitiboaren eraginkortasuna aztertzeo esplorazio-emaitzek erakusten dute domeinu anitzeko esku-hartze taldean funtzio exekutiboa eta prozesatze-abiadura deklinatzeko probabilitate txikiagoa aurkezteko joera dagoela kontrol-taldean baino.

Alderdi sozioemozionalean, partaidetza-tasari dagokionez, litekeena da pandemia-garaiak horretan eragina izatea. Zailtasun teknologikoa aurkeztu zuten pertsonen portzentaje altua zela eta, esku-hartzea soilik aurrez aurrekoa izatea erabaki zen. Edukiei dagokienez, partaideen beharretara moldatu ziren eta saioen ordena ere behar horien arabera antolatu zen. Bestalde, ebaluaziorako aukeratutako tresna gehienak egokiak izan ziren. Azkenik, esku-hartze taldean, kontrol-taldearekin konparatuz, bizi-tzarekiko gogobetetasuna, kontzientzia eta arreta osoa, ulermen emozionala eta erlaxatzeko gaitasuna areagotu egin ziren, eta antsietatea gehiago murriztu zen.

Lortutako emaitzek, eta erabiltzaileen eta profesionalen onarpen eta partaidetza-maila handiak, Euskadin eskala handiagoko domeinu anitzeko esku-hartze bat egitea justifikatu zuten, esku-hartze sozioemozionalearen elementu berritzailea gehituz: CITA GO-ON ikerketa.

4.1. CITA GO-ON

CITA GO-ON Euskadin dementzia eta hauskortasun kognitiboa izateko arrisku handia duten pertsonen narriadura kognitiboa prebenitzeko arrisku-faktoreei eta bizimoduari buruzko domeinu anitzeko esku-hartze bat ezarri eta haren eraginkortasuna ebaluatu nahi duen ikerketa da.

Hasieran esan bezala, aurkezten den lan honetan, GOIZ ZAINDU ikerketa pilotuaren emaitzak emateaz gain, CITA GO-ON ikerketaren barruan kokatzen den esku-hartze kognitibo eta sozioemozionalearen proposamena egin nahi da. Eskala handiko ikerketarako proposatzen diren esku-hartze kognitibo eta sozioemozionalek bi urteko iraupena izango dute. Alderdi sozioemozionalearen fase pilotuan bezala, oraingoan, bi esku-hartzeek 16 saio izango dituzte eta hilabetean behin alderdi bakoitzeko saio bat egingo da. Bi esku-hartzeek taldekako interbentzio-atal bat izango dute, eta bakarkako laneko beste atal bat. Fase pilotuan lortutako emaitzetan eta feedbackean oinarrituz, esku-hartzearen metodologia eta saioen ezaugarriak, orokorrean, antzeko mantenduko dira. Hala ere, taldeen kopurua 15 pertsonatan ezartzea erabaki da eta, pilotuan bezala, landuko diren gaien jorratzea ere partaideen ezaugarrietara moldatuko da.

Banakako esku-hartzeei dagokienez, alderdi kognitiboan, ExerCITA © programa ezarriko da, osasun kognitiboa zaintzeko. Programa horrek etxean modu autonomoan egiteko entrenamendu kognitiboko ariketak planteatzen ditu. Alderdi sozioemozionalean ere, taldekako esku-hartzearen osagarri bezala, etxean egiteko ariketa bat planteatuko da. Saio batetik bestera konektatuta jarraitzeko, hurrengo saioarekin lotuta dagoen Podcasta entzutea eta ariketa egitea proposatuko da.

Bestalde, talde-giro ona bultzatzeko eta saioekiko atxikimendua sustatzeko, taldeko kideak, espazioa eta saioen egitura mantenduko dira, bai arlo kognitiboan bai sozioemozionalean. Halaber, denbora-koherentzia ezarriko da arlo kognitiboan landu beharreko aldagaien artean (adibidez, arreta kognitiboa) eta aldagai sozioemozionaleen artean (adibidez, emozioen arreta).

Proposamen honen bidez hainbat premiari erantzun nahi zaie:

- Esku-hartze kognitiboko eta sozioemozionaleko programa bat ezartzea eta ebaluatzea gure kultura-testuinguruan.

Naia Ros, Nekane Balluerka, Mirian Ecay, Arantxa Gorostiaga, Mikel Tainta, Goretta Soroa, Aitor Aritzeta eta Fátima García

- Esku-hartzearen diseinuan, inplementazioan eta ebaluazioan hobekuntza eskatzen duten alderdiak identifikatzea, esku-hartze kognitiboan eta sozioemozionalean oinarritutako etorkizuneko programen eraginkortasuna optimizatzeko.
- Eta, batez ere, dementzia garatzeko arrisku handia duten pertsona kognitiboki hauskorren nariadura kognitiboa eta psikologikoa prebenitzeko beharrari erantzun nahi zaio.
- Ikerketa honen emaitzek, ebidentzian oinarrituta egongo direnek, zahartze “osasuntsua” sustatzeko politikak eta esku-hartzeak abian jartzeari buruzko balio handiko ezagutza eman dezakete.

5. Etorkizuna

Dementziaren garapena erronka nagusietako bat da sistema soziosanitarioentzat, haren prebalentzia handia dela eta, mendekotasunaren sorreran inpaktu handia duelako eta kostu handia dakarrelako. Bizi-itxaropenaren gorakadak eta biztanleriaren zahartze progresiboak gaixoen kopurua nabarmen handituko dela iragartzen dute. Egoera horren aurrean, gizarteak diagnostiko goiztiarra garatzeko eta gizabanako bakoitzaren arriskua ezagutzeko, eta ebidentzian oinarritutako prebentzio-estrategiak abian jartzeko neurriak eskatzen ditu. Egungo ikerketek diote gaixotasunaren fase aurreklinikoan jardutea dela egokiena.

6. Eskerrak/Aipamenak

CITA GO-ON ikerketa diziplina anitzeko taldeak osatzen du. Elkarlanean aritzen diren 7 bazkideek esperientzia egiaztatua dute jorrotzen diren esparruetan. Bazkideak hauek dira: CITA-Alzheimer Fundazioa, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Nafarroako Unibertsitate Publikoa (UPNA), Basque Culinary Center (BCCInn), Biodonostia Osasun Ikerketa Institutua, Achucarro Neurozientzia Euskal Zentroa eta Argi Ventures S.L.

Aurkezten den lan hau PLEC2021-008171, MICIN/AEI/10.13039/501100011033 dirulaguntzaren bidez partzialki finantzatzen da, baita NextGenerationEU/PRTR Europar Batasunaren finantzaketarekin eta Eusko Jaurlaritzako Osasun Sailak eta Hna Fundazioak (fundacionhna.es) lagunduta ere. Era berean, proiektu honek Etxezain II proiektuaren laguntza jasotzen du. Etxezain proiektua Gipuzkoako Foru Aldundiak finantzatzen du, Etorkizuna Eraikiz ekintza-planaren barruan.

Azkenik, eskerrak eman nahi dizkiet lan honetan inplikaturik dauden pertsona guztiei, bai esku-hartzearen zuzendaritzan, diseinuan edota inplementazio-lanetan dabiltzanei eta, bereziki, baita ikerketa hau posible egin duten parte-hartzaile boluntario guztiei ere. Lan honi esker, osasun-arloko IKERGAZTE 2023 saria jaso dugu.

7. Erreferentzia bibliografikoak

1. EUROSTAT. Ageing Europe — looking at the lives of older people in the EU. Luxemburgo: Europar Batasuneko Argitalpen Bulegoa; 2020. Eskuragarri: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_looking_at_the_lives_of_older_people_in_the_EU
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan Integral de Alzheimer y Otras Demencias (2019-2023). Madril: Espainiako Gobernuaren Argitalpen Zentroa, 2019. Eskuragarri: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
3. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2020 Mar 10. Eskuragarri: doi: 10.1002/alz.12068.

4. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. Eskuragarri: doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
5. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, Baker L, Belleville S, Brodaty H, Brucki SM, Calandri I, Caramelli P, Chen C, Chertkow H, Chew E, Choi SH, Chowdhary N, Crivelli L, Torre R, Du Y, Dua T, Espeland M, Feldman HH, Hartmanis M, Hartmann T, Heffernan M, Henry CJ, Hong CH, Håkansson K, Iwatsubo T, Jeong JH, Jimenez-Maggiora G, Koo EH, Launer LJ, Lehtisalo J, Lopera F, Martínez-Lage P, Martins R, Middleton L, Molinuevo JL, Montero-Odasso M, Moon SY, Morales-Pérez K, Nitrini R, Nygaard HB, Park YK, Peltonen M, Qiu C, Quiroz YT, Raman R, Rao N, Ravindranath V, Rosenberg A, Sakurai T, Salinas RM, Scheltens P, Sevlever G, Soininen H, Sosa AL, Suemoto CK, Tainta-Cuezva M, Velilla L, Wang Y, Whitmer R, Xu X, Bain LJ, Solomon A, Ngandu T, Carrillo MC. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020 Jul;16(7):1078-1094. Eskuragarri: doi: 10.1002/alz.12123.
6. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):657-65. Eskuragarri: doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.012.
7. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun;11(6):718-26. Eskuragarri: doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
8. Di Marco LY, Marzo A, Muñoz-Ruiz M, Ikram MA, Kivipelto M, Ruefenacht D, Venneri A, Soininen H, Wanke I, Ventikos YA, Frangi AF. Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(1):119-35. Eskuragarri: doi: 10.3233/JAD-132225.
9. Chen R, Hu Z, Wei L, Ma Y, Liu Z, Copeland JR. Incident dementia in a defined older Chinese population. *PLoS One*. 2011;6(9):e24817. Eskuragarri: doi: 10.1371/journal.pone.0024817.
10. Navarro AB, Bueno-Martínez B, Buz-Delgado J. Bienestar emocional en la vejez avanzada: estudio comparativo por edad y género. *Psychology, Society, & Education*. 2013;5(1):41-57. Eskuragarri: https://www.researchgate.net/publication/277330430_Bienestar_emocional_en_la_vejez_avanzada_estudio_comparativo_por_edad_y_genero

Naia Ros, Nekane Balluerka, Mirian Ecay, Arantxa Gorostiaga, Mikel Tainta, Goretti Soroa, Aitor Aritzeta eta Fátima García

11. Orgeta V, Phillips LH. Effects of age and emotional intensity on the recognition of facial emotion. *Exp Aging Res.* 2008 Jan-Mar;34(1):63-79. Eskuragarri: doi: 10.1080/03610730701762047.
12. Márquez-González M, Izal M, Montorio I, Pérez-Rojo G. Emoción en la vejez: una revisión de la influencia de los factores emocionales sobre la calidad de la vida de las personas mayores. *Revista Española de Geriatria y Gerontología.* 2004;39:46-53. Eskuragarri: https://www.researchgate.net/publication/286704445_Emotion_in_old_age_Review_of_the_influence_of_emotional_factors_on_quality_of_life_in_the_elderly
13. Rey L, Extremera N, Sánchez-Álvarez N. Clarifying the Links between Perceived Emotional Intelligence and Well-Being in Older People: Pathways Through Perceived Social Support from Family and Friends. *Applied Research in Quality of Life.* 2019;14(1):221-235. Eskuragarri: https://www.researchgate.net/publication/322092212_Clarifying_The_Links_Between_Perceived_Emotional_Intelligence_and_Well-Being_in_Older_People_Pathways_Through_Perceived_Social_Support_from_Family_and_Friends
14. Fratiglioni L, Marseglia A, Dekhtyar S. Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference? *Lancet Neurol.* 2020 Jun;19(6):533-543. Eskuragarri: doi: 10.1016/S1474-4422(20)30039-9.
15. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD005562. Eskuragarri: doi: 10.1002/14651858.
16. Zaslavsky O, Cochrane BB, Thompson HJ, Woods NF, Herting JR, LaCroix A. Frailty: a review of the first decade of research. *Biol Res Nurs.* 2013 Oct;15(4):422-32. Eskuragarri: doi: 10.1177/1099800412462866.
17. Goveas JS, Rapp SR, Hogan PE, Driscoll I, Tindle HA, Smith JC, Kesler SR, Zaslavsky O, Rossom RC, Ockene JK, Yaffe K, Manson JE, Resnick SM, Espeland MA. Predictors of Optimal Cognitive Aging in 80+ Women: The Women's Health Initiative Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Mar;71 Suppl 1(Suppl 1):S62-71. Eskuragarri: doi: 10.1093/gerona/glv055.
18. Ecay M, Tainta M, de Arriba M, Arrospide A, Barandiaran M, Otaegui A, Iriondo A, García-Sebastián M, Estanga A, Aurtenetxe S, Saldias J, Clerigue M, Gabilondo A, Martínez-Lage P. The GOIZ ZAINDU pilot project. Cognitive results after a FINGER-like one year randomized controlled multidomain intervention. *Alzheimer's Association International Conference AAC®-era aurkeztutako komunikazioa; 2020; Amsterdam, Holanda.*
19. García-Pena F, Gorostiaga A, Soroa G, Aritzeta A, Balluerka N, Ecay-Torres M, Tainta M, Etxeberria I. Estudio piloto aleatorizado para implementar una intervención socio-emocional en un programa multidominio de prevención del deterioro cognitivo. *IX Alzheimerraren Biltzar Nazionalen aurkeztutako komunikazioa CEAFA; 2021; Vitoria-Gasteiz, Espainia.*

Zuzendaria

Jose Ramon Furundarena

Erredakzio Batzordea

Karlos Ibarburen

Eukene Ansuategi

Maria del Mar Ubeda

Izaskun Elezgarai

Jose Ramon Arriandiaga

Eder Baltzizkueta

Batzorde Zientifikoa

Iker Badiola

Rafael Aldabe

Nagore Arza

Larraitz Gaztañaga

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

Osagaizen babesleak



GIPUZKOAKO SENDAGILEEN ELKARGO OFIZIALA
COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE GIPUZKOA

 **Bizkaia**
foru aldundia
diputación foral