

Gradu Amaierako Lana

Medikuntza Gradua

# **Mikofenolatoaren bidezko tratamenduaren eraginkortasuna, jatorri autoimmuneko biriketako gaixotasun interstizialetan**

Berrikuspen bibliografikoa eta Gipuzkoako seriaren azterketa

Donostia, 2022ko apirilaren 27a

Egilea: Leire Aldave Zabaleta

Zuzendaria: Iñaki Salegi Etxebeste

Zuzendarikidea: Marta Intxausti Iguiñiz

© 2022, Leire Aldave Zabaleta



## **AURKIBIDEA**

AURKIBIDEA.....	I
LABURPENA .....	II
1.SARRERA.....	1
2.METODOLOGIA	
2.1. ERREBISIO BIBLIOGRAFIKOA.....	6
2.2. GIPUZKOAKO SERIEA.....	7
3.EMAITZAK	
3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOAREN EMAITZAK.....	12
3.2.GIPUZKOAKO SERIAREN EMAITZAK.....	18
4.EZTABAIDA .....	24
5.ONDORIOAK.....	26
6.BIBLIOGRAFIA.....	27
ERANSKINAK .....	IV

## LABURPENA

Jatorri autoimmunek biriketako gaixotasunak patogenia antzekoa duten biriketako gaixotasun interstizialek osatzen duten talde heterogeneoa da. Talde honetan gaixotasun ohikoenak hipersentikotasun-pneumonitisa (HP), sarkoidosia, antolatutako pneumonia kriptogenikoa (APK) eta ezaugarri autoimmuneak dituen pneumonia interstiziala (IPAF) dira. Aipaturiko gaixotasunen maneiu klinikoaren inguruko ebidentzia zientifikoa urria da askotan; batez ere, kortikoideen aurrean alternatibak behar direnean. Egoera hauetan immunogutxitzaila desberdinen erabilera zabaltzen hasi da eta Donostiako Unibertsitate Ospitalean, gaitzen patogenian oinarrituz, mikofenolatoaren erabileran apustu egin da zehazki. Erronka kliniko honi aurre egiteko helburuz, helburu bikoitzeko lana gauzatu dugu. Batetik, gaiaren inguruan dagoen literatura zientifikoaren errebisio bibliografikoa egitea. Bestetik, Gipuzkoako seriean patologia hauetan mikofenolatoa eman zaien pazienteen informazioa jaso eta bibliografian dauden datuekin alderatzea. Horrela, etorkizunean biriketako gaixotasun autoimmuneen aurrean ebidentzia indartsuagoko maneiu klinikoa gauzatzea dugu helburu.

Metodologiari dagokionez, errebisio bibliografikoa egiteko PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) galdera formatua eta MeSH (*Medical Subject Headings*) terminoak definitu ditugu medikuntza inguruko datu-base nagusietan (*UpToDate, Cochrane, Ovid, Pubmed, Google Scholar*) bilaketa gauzatzeko. Gure seriearen azterketa egiteko zentro bakar batean oinarrituriko atzera begirako ikerketa deskriptibo bat egin dugu Gipuzkoako bost ospitaletako azken bost urtetako kasu guztiak jasoz.

Errebisio bibliografikoan eskuratu ditugun emaitzei dagokionez mikofenolatoak arnas funtzioan izan duen hobekuntza ikerketa gehienetan ez da estatistikoki edo klinikoki esanguratsua izan. Irudi frogan eboluzioa, aldiz, aldakorra izan da. Ikerketa gehienetan hobekuntza edo egonkortzeak nagusitu dira nahiz eta beste batean okertzea deskribatu den. Mikofenolatoa kortikoide aurrezle moduan eraginkorra dela bat egin dute ikerketa guztiek. Farmakoaren tolerantziaren inguruko datuak aldakorrak izan dira: orokorrean ondo toleratua izan den arren, ikerketa batzuetan nahiko albo efektu deskribatu dira.

Gure serieko emaitzei dagokionez, birika funtzioaren eboluzioa *T-Student* analisi estatistikoaren bidez aztertu ondoren ez da hobekuntza esanguratsurik eskuratu. Irudi frogen eboluzioa OTA (ordenagailu bidezko tomografia axiala) bidez aztertu da. Erregistratu diren pazienteen erdiak baina gehiagok irudiaren hobekuntza edo egonkortzea eskuratu du. Kortikoide aurrezle moduan dosiaren murrizpena eskuratu da kasuen erdian, egonkortzea ia beste erdian eta gutxi batzuetan bakarrik igo behar izan da aho bidezko kortikoideen dosia. Bestalde, gure laginaren tolerantzia farmakoarekiko oso ona izan da ia hiru laurdenek ongi toleratu baitute tratamendua.

Azkenik, ondorioei dagokionez, gaiaren inguruko errebisio bibliografikoetan topatu dugun ebidentzia zientifikoa eskasa eta kalitate baxukoa izan da. Gure laginean, farmakoak ez du eraginkortasunik erakutsi arnas funtzioaren hobekuntzan. Hala ere, irudi frogen eboluzioan eta kortikoide aurrezle gisa eraginkorra izan da eta farmakoak tolerantzia ona izan du. Horregatik, entsegu klinikoak behar dira informazio baliagarriagoa eskuratzeko.

## 1. SARRERA

Biriketako gaixotasun interstizialak, biriketako parenkima-gaixotasun difusoak, antzeko adierazpen kliniko, erradiologiko, fisiologiko edo patologikoengatik elkarrekin sailkatzen diren gaixotasunak dira. Interstizial termino deskribatzaileak anormaltasuna interstizioan hasten dela islatzen du. Hala ere, terminoa engainagarria izan daiteke nahaste hauek askotan albeolo eta arnasbideen arkitekturaren alterazio handiekin ere lotuta baitaude. (1)

Egunerokotasuneko praktika klinikoan talde heterogeneo hau haien arteko antzekotasunen arabera taldekatu ohi da.

Jatorri autoimmunekoa biriketako gaixotasunak, gaixotasun autoimmune sistemikoek sortutako gaixotasun interstizialak albo batera utziz, aztertuko ditugu lan honetan. Talde honetan gaixotasun ohikoenak hipersentikotasun-pneumonitisa (HP), sarkoidosia, antolatutako pneumonia kriptogenikoa (APK) eta ezaugarri autoimmuneak dituen pneumonia interstiziala (IPAF) dira.

Gaixotasun hauen maneiu klinikoa zehaztu gabea da egoera askotan. Tratamendu moduan orokorrean kortikoideak erabiltzen dira baina kortikoideekin hobekuntzarik lortzen ez denean edo kortikoideen mantentze dosia murriztu nahi denean tratamendu alternatiboen inguruko ebidentzia zientifikoa urria da. Horregatik, immunogutxitzaile desberdinen erabilera zabaltzen hasi da egoera hauei aurre egiteko.

Donostiako Unibertsitate Ospitalean praktika klinikoan ohikoa da mikofenolatoa deituriko immunogutxitzailea erabiltzea aipatu ditugun egoerei aurre egiteko. Izan ere, aipaturiko gaixotasunen patogenia aztertuz, jatorri autoimmunea dutela ikusi da eta mikofenolatoak atal honetan eragina izan dezake. Gainera, ez dauka toxikotasunik biriketetan eta orokorrean tolerantzia ona duen farmakoa da (12).

Mikofenolatoa (MPA) linfozitoen proliferazioaren inhibitzaile indartsua da. Helburu hau lortzeko modu itzulgarri batean inosina monofosfato deshidrogenasa (IMP) inhibitzen du; B eta T linfzitoen ugaltzea gutxituz eta antigorputzen ekoizpena murriztuz. Gainera, MPAk beste mekanismo batzuen bidez ere immunodepresioa ekar dezake, besteak beste, T linfzito aktibatuen apoptosiaren indukzio eta atxikimendu molekularen adierazpena eta linfzitoen bilketa inhibituz (2).

Gaixotasun hauen patogeniak aztertuz denek nolabaiteko mikofenolatoaren aurreko eraginkortasuna izan dezaketela susmatu da.

Sarkoidosia etiologia ezezaguneko gaixotasun multisistemikoa da. Kaseum gabeko granuloma bereizgarriak ditu. Tipikoki heldu-gazteei eragiten die. Kasuen %90ean birikei eragiten die eta alboko adenopatia hiliarrak edo biriketako opakutasun erretikularrak ohikoak dira. Patogeniari dagokionez, granulomen sorrera immune sistemako zelulen eta haien bitartekarien arteko elkarrekintza konplexu baten ondorio dira. Uste da lehenengo pausuetako bat fagozitosia eta antigenoaren aurkezpena (antigeno ez identifikatua) antigeno zelula aurkezleen, makrofago edo zelula dendritikoen bidez gertatzen dela. Ustezko antigenoa T linfozito CD4+ (cluster of differentiation) laguntzaileei aurkezten zaie eta erantzun immunea gamma interferoia, bigarren motako interleukina (IL-2) eta beste zitokina batzuen bidez ematen da. T zelula erregulatzailen laguntzarekin erantzuna areagotzen da. Gainera, T-bet transkripzio faktorea eta CXCR3 hartzaileen adierazpena handitzeak 1 motako T linfozito laguntzailearen (Th1) orientazioan laguntzen dute. Hau horrela, gaixotasunean eratzen den granuloma sarkoidea ondoriorik gabe konpondu daiteke edo fibrosia garatu dezake gaixotasun interstizialari pausu emanez (3) **(1.Irudia)**.



**1.Irudia. Sarkoidosia.** Sarkoidosia 4.estadioan.

Hipersentikortasun pneumonitisa edo kanpoko albeolitis alergikoa pazienteak aurretik sentsibilizaturik dagoen antigeno bat arnastean ematen den biriken parenkimaren eta arnas bideen hantura lausoa duen sindromea da. Gaixotasunaren patogenia guztiz ezaguna ez den arren, patogenian konplexu immunologikoez eta T linfozitoek parte hartzen duten hantura erantzun bat dela uste da (4). HP akutuan pazienteak antigeno errudunaren aurkako IgG antigorputz espezifikoak garatuko ditu eta ondorengo esposizioarekin biriken hantura episodikoa garatuko dute, konplexu immuneak eratuz eta neutrofiloen sarrera eraginez. Aldiz, HP subakutu eta kronikoan ematen diren granulomen eraketan **(2.Irudia)** CD4+ den Th1 bidezko hipersentsibilitate atzeratuaren ondorio dela uste da. Gainera, ez da ezaguna zergatik HP ondoren paziente batzuk fibrosia garatzen duten eta besteek ez. Uste da CD8+ T linfozitoekiko CD4+ linfozitoen gehikuntzak eta Th 17 zelulen areagotzeak eragina izan dezaketela (5).



**2.Irudia. HP.** HP kronikoaren torax Rx.

Antolatutako pneumonia kriptogenikoa antolatutako pneumoniaren aldaera idiopatikoa da. Bronkiolo distaletan, arnas bronkioloetan, hodi albeolarretan eta pareta albeolarrengan eragiten duen biriketako gaixotasun interstizial lausoa da. Lesioaren lehen eremua horma albeolarraren barruan kokatzen da. Patogenia ezezaguna du baina albeoloko epitelioaren lesio baten ondorio dela uste da. Lesioaren ondoren, proteina



plasmatikoen isuria, fibroblastoen erreklutamendua eta lumen albeolarraren barruan fibrina sortzen dela uste da. Gainera, endotelio baskularraren hazkuntza faktore eta matritzearen metaloproteasaren erregulazio desegokia ere harremandu izan da patogeniarekin (6). Hala ere, erregulazio desegoki hau ez da gaitzaren espezifikoa. Bestetik, bronkio-albeoloetako garbiketaren (BAL) frogaren emaitza zitologikoak agerian uzten du CD4/CD8 ratioa murriztuta dagoela antolatutako pneumonia kriptogenikoan (7).



3.Irudia. APK.

Azkenik, ezaugarri autoimmuneak dituen pneumonia interstiziala (IPAF) ez da diagnostiko zehatz bat kontsideratzen. Biriketako biopsian gaixotasun interstiziala eta ezaugarri autoimmuneak dituzten baina ehun konektiboaren gaixotasun espezifiko moduan sailkatzeko ezaugarri nahikorik ez dituzten pazienteak multzokatzeko sorturiko taldea da. Talde honetan sailkatzeko proposaturiko ezaugarriak hiru multzotakoak izan daitezke: klinikoak, serologikoak (autoantigorputz espezifikoak) eta morfologikoak zeinek biriken ezaugarri fisiologikoak, irudi frogak eta ezaugarri histopatologikoak barne hartzen dituen. Gutxienez bi taldetako ezaugarriak bete behar

dituzte diagnostiko hau izateko (**4.Irudia**). Patogenia ezezaguna dute baina ezaugarri autoimmuneak ezinbestean izan behar dituzte (8).

**Classification criteria for "interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)"**

1. Presence of an interstitial pneumonia (by HRCT or surgical lung biopsy) **and**,
2. Exclusion of alternative etiologies **and**,
3. Does not meet criteria of a defined connective tissue disease **and**,
4. At least one feature from at least two of these domains:
  - a. Clinical domain
  - b. Serologic domain
  - c. Morphologic domain

**A. Clinical domain**

1. Distal digital fissuring (**ie**, "mechanic hands")
2. Distal digital tip ulceration
3. Inflammatory arthritis **or** polyarticular morning joint stiffness  $\geq 60$  minutes
4. Palmar telangiectasia
5. Raynaud phenomenon
6. Unexplained digital edema
7. Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (Gottron's sign)

**B. Serologic domain**

1. ANA  $\geq 1:320$  titer, diffuse, speckled, homogeneous patterns **or**
  - a. ANA nucleolar pattern (any titer) **or**
  - b. ANA centromere pattern (any titer)
2. Rheumatoid factor  $\geq 2\times$  upper limit of normal
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoprotein
8. Anti-Smith
9. Anti-topoisomerase (Scl-70)
10. Anti-tRNA synthetase (**eg**, Jo-1, PL-7, PL-12; others are: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5

**C. Morphologic domain**

1. Suggestive radiology patterns by HRCT (please refer to UpToDate topic text for additional details):
  - a. NSIP
  - b. OP
  - c. NSIP with OP overlap
  - d. LIP
2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy:
  - a. NSIP
  - b. OP
  - c. NSIP with OP overlap
  - d. LIP
  - e. Interstitial lymphoid aggregates with germinal centers
  - f. Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)
3. Multi-compartment involvement (In addition to interstitial pneumonia):
  - a. Unexplained pleural effusion or thickening
  - b. Unexplained pericardial effusion or thickening
  - c. Unexplained intrinsic airways disease\* (by PFT, imaging or pathology)
  - d. Unexplained pulmonary vasculopathy

HRCT: high resolution computed tomography; ANA: antinuclear antibody; anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies; anti-tRNA synthetase: anti-aminoacyl-transfer RNA antibodies (antisynthetase antibodies); anti-MDA-5: antimelanoma differentiation-associated gene 5; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; OP: organizing pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; PFT: pulmonary function testing.

\* Includes airflow obstruction, bronchiolitis, or bronchiectasis.

Reproduced with permission from the European Respiratory Society ©. European Respiratory Journal Oct 2015, 46 (4) 976-987; DOI: 10.1183/13993003.00150-2015.

UpToDate®

#### 4.Irudia. IPAF irizpideak.

Beraz, biriketako gaixotasun hauen patogenia eta mikofenolatoaren ekintza mekanismoa aztertuta praktika klinikoan honen erabilera zabaldu da. Hala ere, mikofenolatoaren fitxa teknikoan onarturik dagoen erabilera indikazio bakarra organo transplanteen (giltzurrun alogenetikoa, bihotz eta gibel) errefux profilaxia da (9). Gaur

egun gaixotasun interstizialetan mikofenolatoaren erabilera *off-label* preskripzio bat da; hau da, fitxa teknikitik kanpo dagoen indikazioa.

Erronka kliniko honen aurrean helburu bikoitza duen gradu amaierako lan bat egitea hautatu dugu. Batetik, biriketako gaixotasun autoimmuneetan mikofenolatoaren inguruan dagoen literatura zientifikoaren errebisio bibliografikoa egitea. Bestetik, patologia hauetan Gipuzkoako seriean lortutako emaitzak aztertu eta bibliografian lorturikoekin alderatzea. Horrela, etorkizunean gaixotasun hauen aurrean ebidentzia indartsuagoko maneiu kliniko gaiztatzea da helburu.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1.ERREBISIO BIBLIOGRAFIKOA

Aipaturiko gaixotasunetan mikofenolatoaren inguruan dagoen ebidentzia zientifikoa aztertzeko literatura zientifikoaren berrikuspen bibliografikoa egin dugu. Hemendik, artikulua jaso, irakurri, diskriminatu eta gure galderari hobekien egokitzen direnak hautatu ditugu.

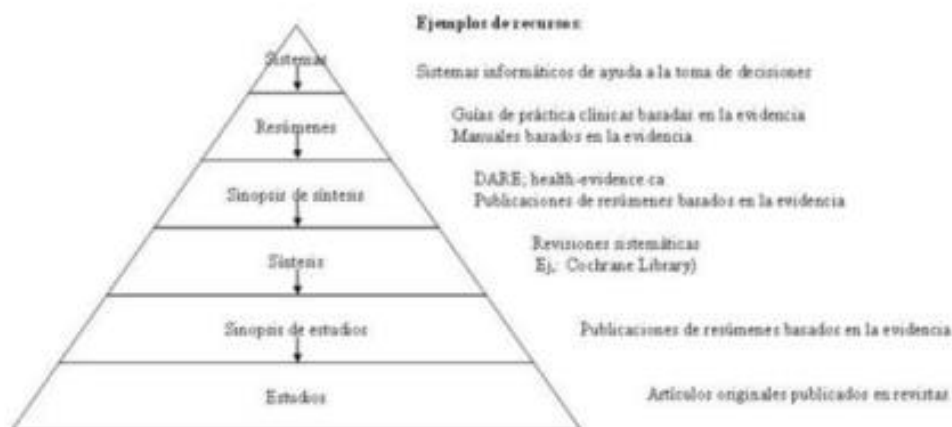
Bilaketarekin hasi baina lehen gure bilaketa zehaztu dugu PICO formatua erabiliz. PICO formatu hau gaixotasun bakoitzarentzat berdin zehaztu dugu eta lau *outcome* nagusi definitu ditugu: tratamenduaren eraginkortasuna birika funtzioaren eboluzioan, eraginkortasuna irudi frogan eboluzioan, kortikoide aurrezle moduan eraginkortasuna eta farmakoaren tolerantzia. *Comparison* moduan bai tratamendu kortikoideak edo beste ekintza mekanismoan duten immunogutxitzailak ditugu. Baina funtsezko PICO galdera hau izan da: mikofenolatoa eraginkorra da jatorri autoimmuneko biriketako gaixotasun interstizialen tratamenduan?

Bestetik, bilaketak egiteko *MeSH* terminoak definitu ditugu: *interstitial lung disease*, *hypersensitivity pneumonitis*, *sarcoidosis*, *cryptogenic organizing pneumonia*, *IPAF*, *treatment* eta *mycophenolate*. Termino hauek elkarren artean *AND* bidez konbinatu ditugu.

Beste zenbait ezaugarri ere definitu ditugu bilaketarekin hasteko. Bilaketan ingelesezko argitalpenak eta 2000. urtetik aurrera argitaraturikoak bakarrik onartu ditugu.

Termino hauetatik abiatuz, osasun arloko informazio zientifikoa biltzen duten datu-base anitzetan egin dugu bilaketa. Batez ere: *UpToDate*, *Cochrane*, *Ovid*, *Pubmed* eta *Google Scholar* erabili ditugu. Bestetik, gaiaren inguruko informazio orokorra *UpToDate* bidez eskuratu dugu.

Bilaketaren nondik norakoak 6S piramideak (**5.irudia**) ezartzen duen bilaketa mailakatuaren arabera egin dugun arren aipagarria da gaiaren inguruan aurkituriko ikerketak atzera begirako ikerketak izan direla, kohorte ikerketak edo kasu konkretuen deskribapenak.



5.irudia. 6S piramidea. Bilaketa mailakatuaren erabili den ordena.

## 2.2.GIPUZKOAKO SERIEA

### 2.2.1. Ikerketa mota

Zentro bakar batean oinarrituriko atzera begirako ikerketa deskriptibo bat egin dugu. Ikerketan Gipuzkoako 5 ospitaletako pazienteek parte hartu dute (Gipuzkoako guztiek Debagoainakoek izan ezik) eta azken bost urtetako kasu guztiak jaso dira (2016-2022).

## 2.2.2. Lagina

### 2.2.2.1. Mikofenolatoaren erabilpenaren datuen bilketa

Biriketako gaixotasun autoimmuneen gure seriea definitzeko, Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Farmazia sailean Gipuzkoako Pneumologiako zerbitzuetatik (Donostia, Mendaro, Bidasoa, Zumarraga, eta Tolosako Ospitaleak) mikofenolatoa hartu duten pazienteen erregistroa erabili dugu.

Erreferentzako biztanleria 700.000 biztanlekoa izan da.

Kontuan hartu beharreak da mikofenolatoa gaixotasun interstizialetan fitxa teknikitik kanpo dagoen preskripzioa dela (9). Hau pazienteei azaldu behar zaie eta adostasun informatua sinatu behar dute (**1.Eranskina**), erabili ahal izateko.

Pazientearen onespena lortuta, kasua Birikako Gaixotasun Interstizialen Batzordean aurkezten da, eta Batzordearen onespena lortzean hasten da tratamendua.

Batzorde horretan Gipuzkoako tratamendu proposamen guztiak analizatzen dira (Debagoienekoak izan ezik), Donostiako Ospitaleko farmazian preskribatzen dira (**2.Eranskina**) eta farmakoa ospitaleko farmazian bakarrik jaso ahal da.

Gauzak horrela, Donostiako Farmaziaren datu baseetan Gipuzkoako tratamendu guztiak azalduko direla ziurtatuta dago.

### 2.2.2.2. Pazienteak aukeratzeko metodoa

Behin farmaziatik mikofenolatoa eman zaien pazienteen identifikazio korporatiboko kodea (IKK) eskuratuta, lan honetarako berariaz egindako datu-basean Osakidetzako Osabide Global programaz baliatuz identifikazio zenbaki bakoitzaren historia klinikoa (altako informeak, kanpo kontsultetako ebolutiboak eta probak) errebisatu da.

- Inklusio-irizpideak: Hauetako diagnostiko bat edukitzea, Birikako Gaixotasun Interstizialen Batzordetik pasa eta gero:
  - Sarkoidosia
  - Hipersentikortasun-pneumonitisa
  - APK delakoa: Antolatutako pneumonia kriptogenikoa.

- IPAF delakoa: Ezaugarri autoimmuneak dituen pneumonia interstiziala.
- NINE (Neumonia intersticial no especificada) delakoa: Pneumonia interstizial ez espezifikoa.
- Esklusio irizpideak: Birikako gaixotasun interstiziala, gaixotasun autoimmune sistemikoaren ondorioaz edukitzea:
  - Lupusa.
  - Esklerodermia.
  - Sjogren sindromea.
  - Dermatomiositisa, eta abar.

### **2.2.3. Aldagaiak**

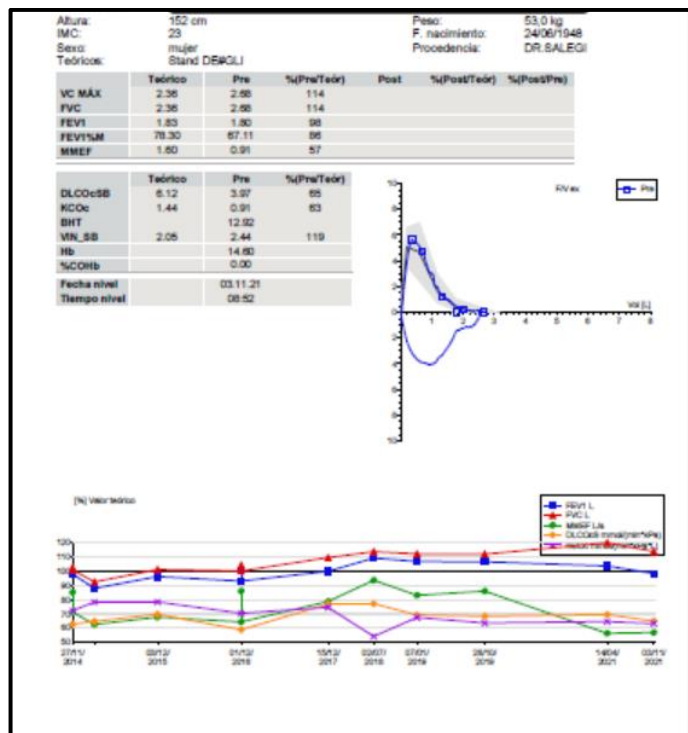
Errebisio bibliografikoa aztertu eta beste ikerketetan egin dena ikusita, gure seriean aldagai hauek aztertu ditugu:

- Gaixoen inguruko informazio orokorra.
- Arnas froga funtzionalen eboluzioa.
- Irudi frogen eboluzioa.
- Kortikoide aurrezle gaitasuna.
- Mikofenolatorekiko tolerantzia.

#### **2.2.3.1. Arnas froga funtzionalen eboluzioa**

Osakidetzako Osabide Global programaz baliatuz, arnas frogen eboluzioa aztertu dira. Arnas proba guztiak Donostiako pneumologiako arnas proben laborategi funtzionalean egin ziren SEPAREN (Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio) arnas frogen egiteko gomendio teknikoak jarraituz (10).

Esperientzia handiko 3 erizainek egin zituzten froga guztiak.



6.irudia: Arnas froga funtzionalen adibide bat.

Frogen datuak bai modu absolutuan (FVC (*Forzed vital capacity*)(L) eta DLCO (*Diffusing capacity for lung carbon monoxide*) (mmol/min/kPa)) eta baita modu erlatiboan ere ( pazientearen teorikoarekiko portzentaia) jaso dira.

Frogen eboluzioa analizatzeko, mikofenolatoaren tratamendua hasi baino lehenagoko datuak, eta tratamendu osteko datuak alderatu dira.

Frogen datuak faltatzen baziren, falta horien zergatia ere jaso da.

### 2.2.3.2.Irudi frogan eboluzioa

Osakidetzako Osabide Global programaz baliatuz, irudi frogan eboluzioa aztertu da. Tratamendua hasi eta sei hilabetetara egindako irudi frogetan, probaren txostena, eta erradiologoaren interpretazioaren arabera hobekuntza egon den ala ez jaso dugu.

Jakinda NIU delako patroia (Neumonia intersticial usual) eboluzio okerragoarekin lotuta dagoela, NIU patroia datu horiek ere jaso ditugu gure datu-basean.

#### 2.2.3.3.Kortikoide aurrezle gaitasuna

Osakidetzako Osabide Global programaz baliatuz, mikofenolatoarekin hasi ziren momentuan hartzen zuten kortikoide dosia zein zen bilatu dugu ebolutiboetan eta sei hilabete ondoren dosia zein zen aztertu.

#### 2.2.3.4.Mikofenolatorekiko tolerantzia

Osakidetzako Osabide Global programaz baliatuz, tolerantziarekin lotuta dauden ebolutibo guztiak jaso dira.

Horrela jaso dira albo ondorio guztiak (arinak eta larriak) eta ondorio horiengatik emandako mikofenolatoaren dosi aldaketa guztiak.

### 2.2.4. Aldagaien bilketa-datu basea

Lan honetarako berriaz egin da datu-basea eta aldagai guztiak jaso dira.

Datuak guztiak 15/1999 legea errespetatuz jaso dira (**3.Eranskina**).

Datu basean pazientearen anonimotasuna mantendu da.

### 2.2.5. Analisi estatistikoa

#### 2.2.5.1.Analisi deskriptiboa

Aldagai kualitatiboak analizatzeko maiztasuna eta ehunekoa erabili ditugu.

Aldagai kuantitatiboak analizatzeko aldiz, batz bestekoa eta desbiderapen estandarra erabili ditugu.

Datuak taula eta grafikoetan bildu ditugu.

#### 2.2.5.2.Konparaketa

Pazienteen tratamendua hasi aurretiko arnas frogen batz bestekoaren jaitiera eta tratamendu ostekoarena konparatu ditugu *T-Student* analisi estatistikoaren bidez. Analisi estatistiko guztiak SPSS programa estatistikoaren bidez egin dira eta esangarriz hartu dira p-balioa <0,05 dutenak.



### 3. EMAITZAK

#### 3.1.BILAKETA BIBLIOGRAFIKOAREN EMAITZAK

*Uptodate* datu-basean aztertutako patologien tratamenduen inguruan aztertzean kortikoideen tratamendua alternatibo gisa mikofenolatoa aipatzen da baina une oro honen erabilera bermatzen duen ia ebidentziarik ez dagoela azpimarratuz.

*Cochranen* egindako bilaketan mikofenolatoarekin egindako 26 entsegu aipatzen dira, baina bat ere ez biriketako gaixotasun interstizial difuso (EPID) autoimmunean.

*OVID* datu-basean *mycophenolate* terminoarekin egindako bilaketan 14.975 artikulua daude. Baina hauetatik *lung diseases, interstitial* terminoarekin mugatuz 296 artikulua aurkitu dira. 296 horietatik gaztelaniara mugaturik 6 artikulua baino ez dira aurkitu, baina hauek ez dute zerikusirik aztergai ditugun patologiekin. Bestetik, 296 artikulua horietatik emaitzak terapietara mugatuz, espezifikotasuna maximizatuz, 27 artikulua aurkitu dira (azkenean bat ere ez hautatua).

Bilaketa sakonagoa egin ondoren, gure errebisio bibliografikoa egiteko 9 artikulua hautatu ditugu azaldu berri ditugun datu baseak eta ezarritako irizpideak jarraituz. 9 artikulua hauetatik 3 sarkoidosian oinarriturik daude, 3 hipersentikortasun-pneumonitisean, 2 antolaturiko pneumonia kriptogenikoan eta 1 ezaugarri autoimmuneak dituen gaixotasun interstizialean.

### 3.1.1. Ikerketen datuak

	Gaixotasuna	Ikerketa noiz eta non	Ikerketa mota	Lagina	Mikofenolato dosia eta iraupena
1 (11)	Sarkoidosia	2014 AEB	Atzera begirako berrikuspena	n=37	1-3g/egun
2 (12)	Sarkoidosia	2012 Suitza	Atzera begirako berrikuspena	n=10	1,722mg/egun
3 (13)	Sarkoidosia	2019 Grezia	Atzera begirako berrikuspena	n=8	2g/24h
4 (4)	H:P	2017 Kanada	Atzera begirako berrikuspena	n=51	1-3g/egun
5 (14)	H.P	2019 E.Batua	Atzera begirako berrikuspena	n=22	1-2g/egun
6 (15)	H.P	2017 AEB	Atzera begirako berrikuspena	n=32	2g/egun
7 (16)	APK	2009 AEB	Kasu baten deskribapena	n=1	720mg/egun
8 (7)	APK	2016 E.Batua	3 kasuren deskribapena	n=3:	720mg/12h
9 (17)	IPAF	2018 AEB	Atzera begirako kohorte ikerketa	n=28	2g/egun

**Taula 1. Bilaketa bibliografikoan aztertutako ikerketen datuak.**

Errebisio bibliografikoan onartu ditugun ikerketak bederatzi izan dira. Hauek 2009-2019 urteen artean gauzatu dira eta denak Europa edo Ipar Amerikan egin dira. Ikerketa motari dagokionez, atzera begirako berrikuspenak edo kasu konkretuen deskribapenak izan dira. Erabili diren dosiak antzekoak izan dira eta ikerketa guztien laginak txikiak izan dira.

### 3.1.2. Arnas funtzioa

Gaixotasuna	n	Proba	Konparaketa	Hobekuntza	Hobek, balorea	P – balioa
Sarkoidosia (11)	29	FVC	Pazientearekin	EZ		
	29	FVC	Pazientearekin	EZ		
	13	DLCO	Pazientearekin	EZ		
	14	DLCO	Pazientearekin	Ez		
Sarkoidosia (12)	10	FVC	Pazientearekin	Bai	7%	0,028
		DLCO	Pazientearekin	Ez		
Sarkoidosia(13)	8	FVC	Pazientearekin	Bai	%6,2	
		DLCO	Pazientearekin	Bai	%12,3	
H.P(4)	51	FVC	Pazientearekin	EZ		
		DLCO	Pazientearekin	Bai	%3,9	<0,001
H:P(14)	22	FVC	Pazientearekin	Ez		
		TLCO	Pazientearekin	Bai	0,86l	0,02
H.P(15)	32	FVC	Kortikoide vs MMF	EZ		
APK(16)	1	PaO2/FiO2	Pazientearekin	Bai		
APK(7)	2	FVC	Pazientearekin	Bai	0.8l	
APK	2	DLCO	Pazientearekin	Bai	%37	
IPAF(17)	26	FVC	Pazientearekin	EZ		
	23	DLCO	Pazientearekin	EZ		

2.Taula. Arnas funtzioaren eboluzioa.

Errebisio bibliografikoan FVC eta DLCO baloreak neurtu dira batez ere eta konparaketa taldea ikerketa bereko pazienteak izan dira. Nahiz eta errebisaturiko

ikerketa gehienetan balore hauen hobekuntzak ikusi ez dira estatistikoki esanguratsuak izan ikerketa gutxi batzuetan izan ezik.

### 3.1.3. Irudi frogak

Gaixotasuna	n	Proba	Konparaketa	Hobekuntza	p-balioa
Sarkoidosia(12)	10	Torax Rx	Pazientearekin	%50 hobetu %40 egonkor %10 okertu.	
Sarkoidosia(13)	8	Torax Rx	Pazientearekin	%100 hobetu	
APK(16)	1	Torax Rx	Pazientearekin	%100 hobetu	
APK(7)	2	Torax Rx	Pazientearekin	%100 hobetu	
IPAF(17)	28	OTA	Pazientearekin	Okertzea	0,01

3.Taula. Irudi frogen eboluzioa.

Errebisio bibliografikoan irudi frogen inguruko emaitzak urriak dira; 9 ikerketetatik bostek bakarrik dituzte irudien inguruko datuak (lauk torax Rx eta batek OTA). Hauetan datuak aldakorrak dira. Torax erradiografiaz baliatu diren ikerketetan irudiaren hobekuntza edo egonkortzea deskribatu da. Aldiz, erresoluzio altuko ordenagailuzko tomografia axialaren bidez eginiko azterketan biriken irudiaren okertzea deskribatu da mikofenolatoa eman ondoren.

### 3.1.4. Kortikoide aurrezlea

Gaixotasuna	n	Kortikoiden aurrezlea	Konparaketa	Kortikoide dosia murritu	p - balioa
Sarkoidosia(11)	21	14,2+/-12,4mg → 8,6 +/-9,6 mg	Pazientearekin	Bai	0,004
Sarkoidosia(12)	10	14,3+/-13,3mg → 7,9+/- 2,8 mg	Pazientearekin	Bai	0,066
Sarkoidosia(13)	8	15,0mg → 3,75mg	Pazientearekin	Bai	0,016
HPK(4)	70	12,33mg → 3,75 mg	Pazientearekin	Bai	
HPK(14)	22	16,2 +/- 9,7 mg → 8,2 +/- 4,2 mg	Pazientearekin	Bai	0,002
APK(16)	1	15mg → 0 mg	Pazientearekin	Bai	

4.Taula. Kortikoide dosien aldaketa mikofenolatoaren tratamenduaren ondorioz.

Mikofenolatoak kortikoide gutxitzaille moduan duen eraginkortasunari dagokionez, errebisio bibliografikoan sei argitalpenek jaso dute honen inguruko informazioa eta guztiek kortikoide aurrezle moduan eraginkorra izan dela adierazi dute. Gainera, zenbait kasutan dosiak murriztuz kortikoideak kendu dira. Hala nola, sarkoidosi ikerketa batean sei hilabetetara pazienteen %23,8ak kortikoideak utzi ditu eta hamabi hilabetetara % 38,1ak.

### 3.1.5. Tolerantzia

Gaixotasuna	n	Ondo toleratuta	Albo efektuak		Albo efektuengatik dosia murriztu	Tratamendua utzi
Sarkoidosia(11)	76	%71	%21,1		0	% 8
Sarkoidosia(12)	10	%30	%70		0	0
Sarkoidosia(13)	8	%87,5	%12,5		0	0
HP(4)	51	%76,6	%13,7		%5,8	% 3,9
HP(14)	22	%63,7	%22,7		%4,55	% 9,1
HP(15)	32		Arinak %93,75	Larriak %25		

5.Taula. Pazienteen tolerantzia ikerketetan.

Errebisio bibliografikoan tolerantziaren inguruko datuak aldakorrak dira. Zenbaitetan farmakoa oso ondo toleratu dela ikusi da; kasuen %60ak baina gehiagok ez du inolako albo efekturik pairatu eta %10ak baina gutxiagok tratamendua utzi behar izan dute. Hala ere, beste bi ikerketen emaitzak ez dira hain onak tolerantziari dagokionez albo efektuak kasuen >%70an agertuz nahiz eta hauek orokorrean arinak izan.

### 3.1.6. Klinika

Gaixotasuna	n	Hobekuntza	Egonkor	Okertu
Sarkoidosia(12)	10	%40	%60	0
Sarkoidosia(13)	8	%100	0	0
APK(16)	1	%100	0	0

6.Taula. Pazienteen gaixotasunen klinikaren eboluzioa.

Errebisio bibliografikoan hiru artikuluk bakarrik jaso dute klinikaren inguruko informazioa. Hiruretan mikofenolatoa oso arrakastatsua dela ikusi da paziente gehiengoan hobekuntza lortuz edo besteetan egonkortasuna eskuratuz. Ez da klinikaren okertzerik deskribatu.

### 3.2.GIPUZKOAKO SERIAREN EMAITZAK

#### 3.2.1. Pazienteak

Laginaren ezaugarriak	
n	51
Adina (bataz bestekoa)	68
Sexua	26 emakume 25 gizon
Gaixotasuna	
IPAF	N=16 %31,37
NOC	N=9 %17,65
Sarkoidosia	N=2 %3,93
NINE	N=9 %17,65
Hipersentikortasun pneumonitisa	N=15 %29,41
% FVC (SD)	64,65 (16,88)
% DLCO (SD)	49,80 (16,11)
OTA NIU (%)	%13,73 (7/51)
Kortikoideak erabilpena (%)	% 92

7.Taula. Gure laginaren ezaugarri nagusiak.

Gure lagina 51 pazientekoa izan da. 51 paziente hauek Donostiako Unibertsitate Ospitalean tratatuak izan dira edo izaten ari dira 2016-2022 urteen artean.

51 haueetatik 26 emakumeak dira eta 25 gizonak. Denak adin nagusikoak tratamenduarekin hastean.

Denek haien pneumologoagatik jatorri autoimmuneko biriketako gaixotasun interstiziala diagnostikatuta izan dute gaixotasun bakoitzak literatura zientifikoak adosturik dituen irizpideen arabera. Hauen artean 16 ezaugarri autoimmuneak dituen pneumonia interstizialaz diagnostikatuak izan dira, 15 hipersentikortasun pneumonitisaz, 9 pneumonia interstizial ez espezifikoaz, 9 antolatutako pneumonia kriptogenikoaz eta 2 sarkoidosiaz.

Pazienteek patroi murriztaile moderatua daukate espirometrian eta difusioan asaldura moderatua daukate. Gainera, ia guztiek (%92) ahozko kortikoideak dituzte tratamendu moduan mikofenolatoaz gain.

Laginaren ezaugarriak	n	(%)
Mortalitatea	17	%33,3
Transplantea	4	%7,84

8.Taula. Laginaren mortalitate eta trasplanteen informazioa.

Aipagarria da gure laginean mortalitatea eta transplantea jaso duten pazienteen proportzioa altua izan dela. Izan ere, pazienteei mikofenolatoa eman zaien garaian kortikoideekin erantzun egokia izan ez dutelako edo kortikoideen dosia murriztu nahi izan delako izan da; hau da, gaixotasunaren tratamendua arrakastatsua izaten ari ez zelako eta alternatibak behar zirelako.

### 3.2.2. Tratamendua

Paziente guztiek mikofenolatoa jaso dute gutxienez sei hilabetez. Denek mikofenolato azidoa *mycophenolate mofetil* (MMF) formulazioan jaso dute. Erabili den mikofenolatoaren dosia aldakorra izan da. 20k 500mg/12h dosia erabili dute (%41,2),



batek 750mg/12h (%1,96) , 26k 1g/12h (%50,98) eta 3k 1,5g/12hko dosia izan dute (%5,88).

Dosia	n	(%)
500mg/12h	20	% 41,2
750mg/12h	1	% 1,9
1g/12h	26	% 51
1,5g/12h	3	% 5,9

9.Taula. Administraturiko mikofenolato dosia.

### 3.2.3. Birika funtzioa

Mikofenolatoak birika funtzioan izan duen eragina estatistikoki ebaluatu ahal izateko *T-Student* analisi estatistikoa erabili da. Honetan pazienteek tratamenduarekin hasi baina urtebete lehenago izan duten birika funtzioaren aldaketa eta tratamenduarekin hasi eta urtebetera birikak izan duen funtzioaren eboluzioa alderatu dira. Gainera, analisi estatistikoan kontuan hartu da ea mikofenolatoa hasi baina aurreko hamabi hilabetetan kortikoiderik jaso duen biriken gaitasun galeraren progresio naturala modifikatu dezakelako.

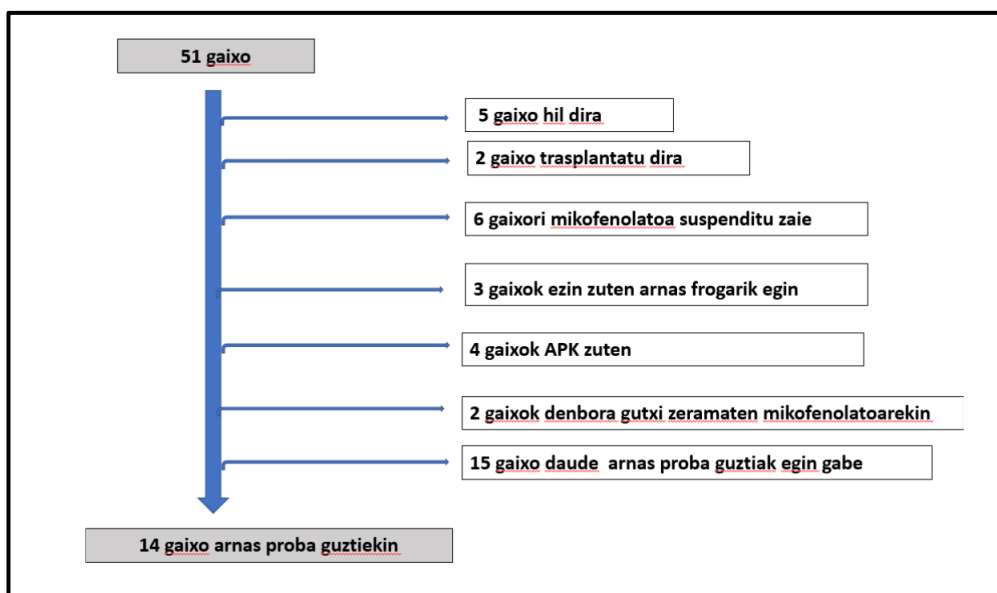
Analisi hau egiteko gure serieko 51 pazienteetatik abiatu gara baina hauetatik 31k bakarrik zuten tratamendua hasi baina 12 hilabete lehenagoko arnas frogen ebaluazioa; beraz, 20 deskartatuak izan dira.

Datuak erregistraturik zituzten 31 paziente hauetatik 14k bakarrik zituzten tratamendua hasi eta 12 hilabete beranduagoko arnas frogen baloreak; beraz, frogak ez zituzten beste 17 hauek ere ikerketa estatistikotik kanpo gelditu ziren. Hau horrela, 14 gaixoren inguruko datuak bakarrik aztertu ditugu birika funtzioaren analisiari dagokionez.

	n	Batez besteko aldea mikofenolatoarekin 12 hilabete lehenago eta hastean	DS		n	Batez besteko aldea mikofenolatoarekin hasi eta 12 hilabete ondoren	DS		Aldearen balorea	p- balioa
FVC (litrotan)	20	0,29	0,34		14	0,21	0,36		-0,08	0,48
% FVC	20	%8,75	11,16		14	%3,21	9,62		-5,54	0,12
DLCO (mol/min/kPa)	20	0,23	0,53		14	0,41	0,73		0,17	0,43
% DLCO	20	%2,16	7,06		14	%5,6	9,38		3,4	0,23

10.Taula. Birika funtzioaren eboluzioaren azterketa. T-Student analisi estadistikoa erabiliz.

Beraz, birika funtzioaren *T-Student* bidez egindako azterketa analitikoan ikus dezakegu arnas funtzio frogetan birika funtzioen erorketaren media mikofenolatoaren tratamendua hasi baina aurreko 12 hilabetetan eta hasi eta ondorengo hamabi hilabeteetan aldaketa ez dela estatistikoki esanguratsua izan.



7-Irudia. Birika funtzioaren analisi estadistikorako kontuan hartutako lagina.

### 3.2.4. Irudi frogen eboluzioa

Irudi frogen azterketari dagokionez, mikofenolatoarekin hasi eta sei hilabetetara OTA bidez egindako irudi frogen balorazioan ikus daiteke 8 kasuetan hobekuntza baloratu da, 17 kasutan berdin mantendu da, 13 kasutan okertu egin dela irudi frogetan biriken egoera eta 13 kasutan ez dago irudi frogarik garapena aztertu ahal izateko.

Irudi frogen eboluzioa	n	(%)
Hobetu	8	%15,7
Egonkor	17	%33,3
Okertu	13	%25,5
Daturik ez	13	%25,5

11.Taula. Irudi frogen eboluzioa.

### 3.2.5. Kortikode aurrezlea

Mikofenolatoak kortikoide aurrezle moduan duen eraginkortasunari dagokionez, gure seriean 27 pazienteek (%52,94) sei hilabetetara kortikoideen dosia murriztu dute, 20k berdin mantendu dute (%39,21) eta 4k dosia handitu behar izan dute (%7,84).

Dosia 6 hilabetetan	n	(%)
Murriztu	27	%52,94
Berdin	20	%39,21
Handitu	4	%7,84

12.Taula. Gure lagineko pazienteei administaturiko kortikoide dosiaren eboluzioa.

### 3.2.6. Tolerantzia

Albo ondorioak	n	(%)
Tratamendu guztiak	51	
Ondo toleratuta	38	%74,5
Edozein albo ondorio	6	%11,76
Tripako miña	2	%3,9
Diarrea	1	%1,96
Zefalea	1	%1,96
Arnas infekzioa	1	%1,96
Muskuluetako molestiak	1	%1,96
Albo ondorioa dosia jeisteko	5	%9,8
Albo ondorioa tratamendua eteteko	5	%9,8
Digestio-aparatuko arazoak	2	%3,9
Gernu infekzioak	1	%1,96
Eztula	1	%1,96
Begi-infekzioak	1	%1,96

13.Taula. Mikofenolatoaren tolerantzia gure laginean.

Pazienteen ebolutiboetako balorazio subjektiboetan oinarriturik serieko 38k (%74,5) ondo toleratu dute farmakoa. Bostek (%9,8) gaizki toleratu dute eta tratamendua eten behar izan dute. Tratamendua uztera bultzatu duten arrazoiak desberdinak izan dira: gernu infekzioak, begiko molestiak, digestio aparatuko arazoak eta eztula besteak beste. Beste bost pazienteek (%9,8) dosia murriztu behar izan dute tolerantzia faltagatik (digestio aparatuko molestiak, buruko mina...). Bi pazienteek (%3,92) hala moduz

toleratu dute tratamendua arnas-bideko infekzioa eta gihar eta digestio aparatuko molestiak direla medio.

#### **4. EZTABAIDA**

Beraz, egokia da mikofenolatoa jatorri autoimmuneko gaixotasun interstizialen tratamenduan erabiltzea?

Praktika klinikoa egiten ari denaren inguruko iritzi kritiko bat eraikitzeke asmoz egin dugun errebisio bibliografikoaren eta gure seriearen azterketaren ondoren hainbat dira aztertu ditugun gertakariak.

Batetik, mikofenolatoak arnas funtzioaren eboluzioan izan duen eraginaren inguruko emaitzak ez dira oso arrakastatsuak izan. Errebisio bibliografikoan orokorrean hobekuntzak ez dira estatistikoki esanguratsuak izan edo izatekotan aldaketa hauek ez dira klinikoki adierazgarriak izan. Gure serieko emaitzak ezta ez dira oso onak izan, mikofenolatoarekin hasi baina aurreko urteko eta hasi eta ondorengo urteko birika funtzioaren aldaketen artean dagoen diferentzia ez baita estatistikoki esanguratsua izan.

Beraz, gure lanaren galdera nagusiari erantzunez, mikofenolatoak ez du biriken arnas funtzioa modu esanguratsuan hobetzen.

Irudi frogen bidez gaixotasunen ondorioz birikek izan duten eboluzioaren inguruko emaitzak aldakorragoak izan dira. Batetik, errebisio bibliografikoan emaitzak urriak dira eta hauek datuak aldakorrek dira. Torax erradiografiaz baliatu diren ikerketetan irudiaren hobekuntza edo egonkortzea deskribatu da. Aldiz, erresoluzio altuko ordenagailuzko tomografia axialaren bidez eginiko azterketan biriken irudiaren okertzea deskribatu da mikofenolato eman ondoren.

Gure serieari dagokionez OTA bidez egin da azterketa tratamendua hasi eta sei hilabetetara. Kasuen erdian irudia hobetu edo egonkor mantendu da.

Beraz, hau guztia kontuan harturik mikofenolatoarekin trataturik dauden pazienteen gehiengoan irudi frogen eboluzioan hobekuntza edo egonkortzea ikus daiteke, nahiz eta hau ez den kasu guztietan betetzen eta zenbaitetan okertzeak deskribatu izan diren.

Mikofenolatoak kortikoide gutxizaille moduan duen eraginkortasunari dagokionez, errebisio bibliografikoan sei argitalpenek jaso dute honen inguruko informazioa eta guztiek kortikoide aurrezle moduan eraginkorra izan dela adierazi dute.

Gure seriea aztertuz, kortikoide dosiak mikofenolatoarekin hasi eta sei hilabetetara aztertu ditugu ikusiz kasuen erdian kortikoide dosia murriztu egin dela eta beste ia erdian egonkor mantendu dela, %10 baina gutxiagoan dosia handitu behar izanez.

Beraz, mikofenolatoa kortikoide aurrezle moduan eraginkorra denaren emaitzek bat egiten dute bai argitaraturiko literatura zientifikoan bai gure seriearen azterketan ere.

Errebisio bibliografikoan tolerantziaren inguruko datuak aldakorak dira. Zenbaitetan farmakoa oso ondo toleratu dela ikusi da baina beste ikerketa batzuetan emaitzak ez dira hain onak izan nahiz eta deskribatu diren albo ondorio gehienak arinak izan diren.

Gure seriean orokorrean tolerantzia ona izan da; kasuen %90,2ak ondo toleratu baitu farmakoa. Hau horrela, orokorrean bai artikuluetan argitaraturikoaren arabera eta gure seriea aztertuz mikofenolatoa ongi toleratzen den farmakoa dela esan dezakegu.

Hala ere, azpimarratu beharrekoa da gure seriea osatzen duten pazienteen egoera larria dela eta hauetan hilkortasuna eta transplantaturiko pazienteen ehunekoa oso altua dela. Honek azal dezake frogatutako beste aukera terapeutikorik ez edukitzean, gaixotasunaren bilakaera txarra duten pazienteetan egiaztatu gabeko ebidentzia duten botikak erabiltzea.

Atera ditugun ondorioak albo batera utziz, aipagarria da hainbat izan direla lan honetan aurkitu ditugun mugak.

Errebisio bibliografikoari dagokionez, gutxi dira gaiaren inguruan osasun arloko informazio zientifikoa biltzen duten datu baseetan argitaraturik dauden publikazioak. Gainera, aurki daitezkeen ikerketen kalitatea urria da. Izan ere, ez dago ebidentzia eta gomendio maila handiko ikerketa analitikorik argitaraturik ez meta-analisi ez entsegu klinikorik. Argitaraturik dauden ikerketen artean atzera begirako kohorte ikerketa analitikoak eta zenbait kasu-kliniko konkretuen ikerketa deskriptiboak bakarrik daude. Era berean, hauen laginak txikiak dira eta kontrol talderik gabe eginak dira. Ikerketa bakoitzak emaitzak neurtzeko parametro desberdinak erabili ditu elkarren artean alderatzea zailduz. Bestalde, ez dugu ez Osakidetzan ezta Espainian egindako

artikularik aurkitu. Gainera, gure seriean aztertutako paziente kopurua argitaratutako serie gehienetan baino handiagoa izan da.

Gure serieak ere zenbait muga izan ditu. Batetik, atzera begirako kohorte ikerketa bat da zentro bakar batean egina, kontrol talderik gabea eta ausazko banaketarik gabea. Gainera, lagina (n=51) txikia izan da emaitzak modu esanguratsu batean extrapolatzeko. Arnas funtzioaren eboluzioaren azken analisi estatistikoan sartutako pazienteak 14 pazientera soilik murriztu dira; horrek, edozein analisi baldintzatuz. Datuak jasotzeko garaian ohartu gara pazienteen jarraipena faktore askoren arabera aldakorra izan dela. Arnas frogen balorazioa egitean adibidez gutxi izan dira arnas frogak definitu ditugun garaian eginda dituztenak arrazoiak hainbat izanik: espirometriaren teknika gauzatzeko arazoak edo kontraindikazioak, NOC patroien irudi bidezko jarraipena, arnas froga baina lehen hil izana, froga baina lehen transplantea jaso izana... Irudi frogekin antzeko zerbait gertatu da hamahiru kasutan irudi frogarik ez eskuratuz.

Bestalde, gure seriearen analisi estatistikoak beste zenbait muga izan ditu. Azterketa estatistikoa batz besteko konparazio soil bat izan da eta ez dugu erregresio logistikorako analisirik erabili narriadura funtzionala beste faktore batzuetara egokitzeko; hala nola, adin edo sexura. Baina, halakorik ezean, proba funtzionaletan ehuneko balioen batz bestekoen alderaketa egin dugu proba teorikoen (zifra teorikoak adinaren eta sexuaren arabera kalkulatuak) arabera.

Beraz, mikofenolatoak arnas funtzioaren eboluzioan izan dezakeen hobekuntza txikia edo baliogabea dela ikusi da. Hala ere, kortikoide aurrezle arrakastatsua dela eta ongi toleratzen dela ere argi gelditu da. Beraz, nahiz eta ausazko entsegu kliniko handiagoak behar diren emaitzak modu esanguratsuko batean konfirmatzeko, azpimarragarria da mikofenolatoaren efektua birika eboluzioaren hobekuntzan ez dela espero bezain eraginkorra.

## **5. ONDORIOAK**

Errebisio bibliografikoan ebidentzia zientifiko eskasa eta kalitate baxukoa aurkitu dugu, patologia autoimmune horietan mikofenolatoa erabiltzearen aldeko emaitza eztabaiaezinik gabe.

Gure seriean ez da ikusi proba funtzionalen beherakada murriztu denik, baina bai egonkortze erradiologikoa, farmakoarekiko tolerantzia ona eta ahoko kortikoideen dosia murriztu dela.

Hau horrela, mikofenolatoak patologia horietan duen erabilgarritasuna argitzeko entsegu klinikoak egin behar dira ezinbestean.

## 6. BIBLIOGRAFIA

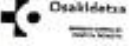
1. King T. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.uptodate.com>
2. Seo P. Mycophenolate: Overview of use and adverse effects in the treatment of rheumatic diseases [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.uptodate.com>
3. Fontenot M, King T. Pathology and pathogenesis of sarcoidosis [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.uptodate.com>
4. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017 Mar 1;151(3):619–25.
5. Talmadge E King JM. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Epidemiology, causes, and pathogenesis [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.uptodate.com>
6. King T. Cryptogenic organizing pneumonia [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.uptodate.com>
7. Paul C, Lin-Shaw A, Joseph M, Kwan K, Sergiacomi G, Mura M. Successful Treatment of Fibrosing Organising Pneumonia Causing Respiratory Failure with Mycophenolic Acid. *Respiration*. 2016 Oct 1;92(4):279–82.
8. Kevin R Flaherty MM. Causes, clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://www.uptodate.com>



9. Ficha técnica 1. Nombre del medicamento [Internet]. [cited 2022 Apr 21]. Available from: <https://cima.aemps.es>
10. Burgos F, Gáldiz JB, Giner J, González-Mangado N, et al. Normativa sobre la espirometría. [Internet]. 2013. Available from: <https://separ.com>
11. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2014 Nov 1;108(11):1663–9.
12. Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: A retrospective study. *Respiration*. 2013;86(5):376–83.
13. Papiris S, Stagaki E, Papadaki G, Kolilekas L, Korbila I, Apollonatu V, et al. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment in sarcoidosis. Vol. 58, *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. Academic Press; 2019.
14. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—A single-centre experience. *Clinical Respiratory Journal*. 2019 Dec 1;13(12):791–4.
15. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Research*. 2017 Jul 1;3(3).
16. Bhatti S, Hakeem A, Torrealba J, McMahon JP, Meyer KC. Severe acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP) causing ventilatory failure: Successful treatment with mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Respiratory Medicine*. 2009 Nov;103(11):1764–7.
17. McCoy SS, Mukadam Z, Meyer KC, Kanne JP, Meyer CA, Martin MD, et al. Mycophenolate therapy in interstitial pneumonia with autoimmune features: A cohort study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:2171–81.
18. Burgos F, Gáldiz JB, Giner J, González-Mangado N, et al. Normativa sobre la espirometría. [Internet]. 2013. Available from: <https://separ.com>

# ERANSKINAK

## 1.ERANSKINA

	<b>UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA</b>	Revisión: Fecha:
		Página

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO**  
**Adultos**

D. ....  
*(Nombre y apellidos del paciente o representante legal)*

**DECLARO QUE:**

D. .... como Médico Especialista en .....  
*(Nombre y apellidos del médico) (Especialidad)*

en presencia de testigo D/Dña .....  
*(Nombre y apellidos del testigo)*

con D.N.I. .... me comunica la posibilidad de recibir .....  
*(DNI testigo) (fármaco)*

Se me informa del tipo de medicación que es, de su mecanismo de acción, de los riesgos y beneficios que puedo obtener y de la alternativa de otros tipos de tratamiento.

Soy consciente de que esta medicación no está autorizada para este uso y de que puedo tener algún efecto adverso no descrito anteriormente. Asumo su posible presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de mi enfermedad.

El recibir la medicación es voluntario y puedo renunciar a su administración en el momento que yo quiera hacerlo.

San Sebastián a .....

Fdo:  
Médico
Testigo
Paciente o representante legal

Anexo 2a

1.Eranskina. Mikofenolatoa emateko sinatu beharreko adostasun informatuaren dokumentua.

## 2.ERANSKINA

**Osakidetza** **Hoja de Tratamiento Activo. Farmacia Hospitalaria**

**Centro y Facultativo**  
DONOSTIA H. UNIVERSITARIO SERVICIO DE FARMACIA

ATENCIÓN FARMACÉUTICA: 943006275 L a V 8:30-14:00, Mar y J 16:30-17:30 y S: 9:00-14:00  
CITACIÓN (solicitar/modificar/anular): 943006268 L a V 8:30-18:30

MEDICAMENTO O PRODUCTO SANITARIO	Desayuno	Comida	Merienda	Cena	Acostarse	Revisión o Finalización
<b>Instrucciones</b>						
<b>Tratamientos crónicos de larga duración</b>						
MYFENAX 500 MG COMP ORAL 2 (COMPRI) DESAYUNO Y CENA <b>Instrucciones:</b> Administrar con o sin alimentos y siempre de la misma forma, para asegurar una adecuada absorción. RESPIRATORIO	2 (COMPRI)			2 (COMPRI)		26/05/2022
<b>Información al Paciente</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En esta hoja constan todas las prescripciones activas e instrucciones introducidas en el sistema de prescripción de Osakidetza. Esta hoja no es una receta.</li> <li>- Conserve este documento de información durante el periodo de validez del tratamiento.</li> </ul>						

2.Eranskina. Ospitaleko farmaziaren mikofenolatoaren admistrazio pautaren adibidea.

## 3.ERANSKINA



Osakidetza

OSI-Donostialdea

El CEI del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Itxaki Salegi Etxebeste, en calidad de Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Leire Aldabe Zabaleta, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2021/2022 y titulado:

***"Mikofenolatoaren bidezko tratamenduaren eraginkortasuna, jatorri autoimmunen biriketako gaixotasun interstizialean"***

**Y Resuelve:**

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.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 26 de Abril de 2022

Firmado:

Jon Zabaleta Jiménez  
Presidente CEI del AS Gipuzkoa

*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.*

3.Eranskina. Etika batzordearen onarpena lanean datu pertsonalen babesaren legedia betetzearena.