

Farmako antipsikotikoak eta aho-patologia: eragin kaltegarriak jakinarazteko Europako sistemaren bidezko analisia

Antipsychotics and oral pathology: an analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System

Leire Urien¹, Unax Lertxundi², Teresa Morera-Herreras¹ eta Nerea Jauregizar¹

¹Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

²Bioaraba Osasun Ikerketa Institutua, Arabako Osasun Mentaleko Sarea, Arabako Ospitale Psikiatrikoa, Farmazia Zerbitzua. Osakidetza.

teresa.morera@ehu.eus

Laburpena

Farmako antipsikotikoak nahasmendu psikiatrikoen sintomatologia tratatzeko erabilgarriak diren talde terapeutikoa dira, besteak beste, psikosi organiko eta toxikoak, nahasmendu bipolarra, demenziarekin lotutako agresibitatea eta, jakina, eskizofrenia. Nahasmendu hauen sintomatologia kontrolatzeko nahiko eraginkorrak eta erabiliak izan arren, farmako hauek eragin kaltegarri ugari eragin ditzakete, besteak beste ahokoak. Hain zuzen ere, antipsikotikoekin tratatutako paziente eskizofrenikoengan deskribatutako aho-hortzetako osasunaren hondatzearekin lotuta egon litezke.

Ikerlan honen helburua izan zen farmako antipsikotikoek aho-barrunbean eragindako eragin kaltegarriak aztertzea. Horretarako, aho-mailako erreakzio kaltegarrien jakinarazpenak bilatu ziren Europako Farmakozaintzaren datu-basean (EudraVigilance) 2012-2021 tartean, eta haiekin erlazionatutako farmako antipsikotiko susmagarrien analisia egin zen.

Esplorazio-analisi horretan ikusi ahal izan zen, antipsikotiko tipikoekin zein atipikoekin, eragin kaltegarri jakinarazienak xerostomia, sialorrea eta ahoko diskinesia izan zirela, nahiz eta jakinarazpen kopurua handiagoa izan antipsikotiko atipikoentzat. Tipikoen artean, haloperidola izan zen jakinarazitako ahoko patologia gehien zuen farmakoa, eta, atipikoen artean, klopazina.

Kontuan hartuta xerostomia, sialorrea zein ahoko diskinesia aho-patologiarekin lotzen direla, hala nola txantxarrarekin, gaixotasun periodontalarekin eta higadurarekin, farmako antipsikotikoen segurtasun-profila gehiago ezagutzeak eskizofrenia duten pertsonen osasun fisikoa eta bizi-kalitatea hobetu ditzake.

Gako-hitzak: Farmako antipsikotikoak, aho-patologia, xerostomia, sialorrea, aho-diskinesia.

Abstract

Antipsychotic drugs are a useful therapeutic group for the treatment of the symptomatology of psychiatric disorders such as organic and toxic psychoses, bipolar disorder, aggressiveness associated with dementia and of course schizophrenia. Although they are quite effective and are used to control the symptomatology of these disorders, these drugs can produce numerous side effects, including undesirable oral effects. In particular, they may be related to the deterioration of oral health described in schizophrenic patients treated with antipsychotics.

Leire Urien, Unax Lertxundi, Teresa Morera-Herreras eta Nerea Jauregizar

The aim of this study was to analyse the adverse events of antipsychotic drugs on the oral cavity. For this purpose, the European Pharmacovigilance database (EudraVigilance) was searched for adverse events notifications for these drugs reported during the period 2012-2021.

This exploratory analysis showed that, with both typical and atypical antipsychotic drugs, the most reported oral side effects were xerostomia, sialorrhoea and oral dyskinesia, although the number of reports was higher for atypical antipsychotics. Among the typical antipsychotics, haloperidol was the drug for which the most cases of oral pathology were reported, and among the atypical antipsychotics, clozapine.

Considering that xerostomia, sialorrhoea and oral dyskinesia are associated with oral pathology, a better understanding of the safety profile of antipsychotic drugs may improve the physical health and quality of life of people with schizophrenia.

Keywords: antipsychotics, oral pathology, xerostomia, sialorrhoea, oral dyskinesia

Bidalia: 21/10/07

Onartua: 22/03/23

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2022.415>

1. Sarrera

Farmako antipsikotikoak sendagai kimiko oso heterogeneoak dira, baina ekintza-mekanismo berdinarekin: guztiak D₂ hartzaile dopaminergikoen antagonistak dira, baina beste hartzaile batzuen kidetasun-maila aldakorrek ere badituzte, hala nola serotonergikoak, noradrenergikoak, kolinergikoak eta histaminergikoak; beraz, ekintza antipsikotikoaz gain, beste ekintza farmakologiko batzuk ere eragiten dituzte (1).

Farmako antipsikotikoak honela sailkatzen dira: lehen belaunaldiko antipsikotikoak (tipikoak edo klasikoak) eta bigarren belaunaldiko antipsikotikoak (edo atipikoak), funtsean, haien segurtasun-profilaren eta eskizofreniaren sintomatologia negatiboaren kontrolean duten eraginkortasunaren arabera. Hala ere, garrantzitsua da adieraztea eskizofreniaren tratamenduan erabiltzeaz gain, farmako horiek beste indikazio terapeutiko batzuetarako baimenduta daudela (1. taula). Horrez gain, baimendutako indikazioez gain, klinikan maiz ez-baimendutako indikazioetarako (*off-label* erabilera) preskribatu ohi dirafarmako antipsikotikoak. Garrantzitsua da aipatzea antipsikotiko zaharrenen kasuan haien fitxa teknikoak ez daudela eguneratuta.

1. taula. Espainian merkaturatutako farmako antipsikotiko tipiko eta atipikoetarako baimendutako indikazioak.

BAIMENDUTAKO INDIKAZIOAK													
ANTIPSIKOTIKOAK	Eskizofrenia	Psikosi akutua/kronikoa	Gertakari maniakoak	Laguntzaileak depresioan	Agitazio psikomotorra	Parkinson gaixotasunaren psikosia	Alzheimer motako demenziaren ageribitatea	Huntington-en korea	Autismoa	Tik-nahasmenduak	Sindrome katatonikoa	Sindrome bertiginosoa	Minarekin lotatutako delirioa
TIPIKOAK													
Zuklopentixol	•												
Haloperidol	•		•		•		•	•		•		•	
Perfenazina		•			•						•	•	
Lebomepromazina	•	•											•
Sulpirida		•		•									
Klorpromazina	•	•			•								
ATIPIKOAK													
Olanzapina	•		•	•									
Paliperidona	•		•										
Klozapina	•					•							
Aripiprazol	•		•	•					•				
Risperidona	•		•				•		•				
Ketiapina	•		•	•									
Klotiapina	•	•											
Amisulprida	•												
Ziprasidona	•		•										
Asenapina	•		•										
Kariprazina	•												
Lurasidona	•												
Brexipiprazol	•												



Iturria: Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak argitaratutako fitxa teknikoak.

1.1.-Farmako antipsikotikoak eskizofreniaren tratamenduan

Nahasmendu psikiatrikoen artean, eskizofrenia da, seguruenik, pertsonen bizi-kalitatean eta lotutako ezintasunean eragin handiena duen gaixotasuna. Eskizofrenia terminoarekin, sintoma positiboak (entzumen- eta ikusmen-haluzinazioak, delirioak, kontzeptu-desantolaketa eta pentsamendu nahasia), sintoma negatiboak (apatia, hizkera-pobrezia eta elkarreragin sozialekiko interesik eza) eta disfunzio kognitiboa (lan-oroimeneko asaldurak eta arreta-urritasuna) dituzten nahasmendu psikotikoak izendatzen dira (2). Gaur egun, eskizofreniaren jatorria ezezaguna izan arren, haren etiopatogean osagai genetikoak, ingurumenekoak eta kimikoak garrantzitsuak direla uste da. Eskizofreniak % 1eko prebalentzia duela kalkulatzen da, mundu-mailan 23 milioi pertsona ingururi eraginez (3, 4). Euskadiko prebalentzia gainerako herrialdeetakoaren antzekoa da, biztanleria helduaren % 0,7tik % 1era bitarteko afektazioarekin; horrek esan nahi du Euskadin 15.000 eta 20.000 pertsona inguruk jasoko dutela eskizofreniaren diagnostikoa bizitza osoan zehar (5). Gaixotasuna bizitzako edozein bizialditan ager badaiteke ere, gaztaroan edo helduaroan sartzean hasi ohi da, gaixotasunaren lehen agerraldiaren batez besteko adina 26 urtekoa izanik (6). Bestalde, paziente gehienek pasarte psikotiko akutuak eta pasarte kliniko egonkorak tartekatzen dituzte. Azken urteotan, paziente hauen bizi-kalitatea, osasun fisikoa, komunitatean integratzea eta tratamendu farmakologikoa hobetzeko ahaleginak egin dira. Oro har, tratamendu terapeutikoa farmako antipsikotikoen tratamendu farmakologikoan oinarritzen da, esku-hartze psikosozialekin batera. Izan ere, tratamendu farmakologikoa ezinbestekoa da gaixotasuna maneiatzeko, baita lehen gertaera psikotikoetan ere, eta farmako antipsikotikoak dira tresna terapeutiko nagusiak.

Eskizofrenia tratatzeko erabili ziren lehen antipsikotikoak tipikoak izan ziren, gaur egun ere erabiltzen direnak. Farmako horiek D_2 hartzaile dopaminergikoen antagonistak dira, horrela bide mesolimbikoko hiperjarduera dopaminergikoa murrizten da (7, 8). Horren ondorioz, eskizofreniaren sintoma positibo gehienak hobetzen dituzte (9), baina ez dira hain eraginkorrak sintomatologia negatibo eta kognitiboaren kontra, bide mesokortikalean eragiten duten aktibitate dopaminergikoa murrizten dutelako. Farmako horien eragin kaltegarri nagusien artean nabarmentzekoak dira sintoma estrapiramidalak (besteak beste, sindrome parkinsoniarra, dardara, akatasia edo diskinesia akutua/berantiarra), sedazioa, efektu antikolinergikoak edo hipotentsio ortostatikoa. Nahi gabeko mugimenduak, ahoari eta aurpegiko muskuluei eragiten dietenak (adibidez, mingainaren protrusioa), antipsikotiko tipikoek eta antipsikotiko atipiko batzuek eragiten dituzte nagusiki. Oso larriak izateaz gain, mugimendu anormal horiek hartz-tratamendua zaildu dezakete, eta bereziki zaila izan daiteke hartz-protesiak jartzea. Hain zuen ere, diskinesia maiz agertzen da haloperidol, prometazina edo klorpromazina kronikoki hartzen duten pazienteen artean (10). Antipsikotiko atipikoak geroago sortu ziren. Horiek antipsikotiko tipikoak baino D_2 hartzaileen antagonista ahulagoak dira eta beste hartzaile ez-dopaminergikoei eraginak ere badituzte (11). Antipsikotiko atipikoek sintoma positiboekiko eraginkortasuna erakutsi dute eta sintoma negatiboekiko eta kognitiboekiko eraginkortasun erlatiboa. Segurtasunari dagokionez, antipsikotiko atipikoak, tipikoekin alderatuz, hobeto toleratzen dira eta eragin kaltegarri estrapiramidal gutxiago eragiteko joera erakutsi dute.

1.2.-Aho-hortzetako osasuna paziente eskizofrenikoengan

Ebidentzia klinikoek iradokitzen dute eskizofrenia duten pertsonen aho-hortzetako osasun okerragoa dutela biztanleria orokorrarekin alderatuta, eta horrek eragin handia du haien bizi-kalitatean (12-15). OMEren aburuz, aho-osasuna honela defini daiteke: aho-aurpegiko min kronikorik eza, ahoko edo eztarriko minbizirik eza, ahoko zauririk eza, sortzetiko akatsik eza, gaixotasun periodontalik eza, hortzetako txantxarra eta hortzen galerarik eza, eta ahoan edo aho-barrunbean eragina duten beste gaixotasun eta nahasmendu batzuen gabezia. Aho-hortzetako osasuna osasun orokorraren funtsezko zati bat da; izan ere, ahoko higie txarrak kalte egiten die eguneroko ekintzei, hala nola fonazioari edo elikadurari, bai eta esparru sozial eta psikologikoari ere, autoestimua eta autokonfiantza

gutxituz, eta, ondorioz, pertsona horien gizarte-giltzapetzea eta bizi-kalitatearen galera erraztuz (2, 16).

Ikerkuntza batzuek diote gaixotasunak berak aho-osasunaren hondatzea eragin dezakeela (batez ere sintoma negatiboen ondorioz; horien artean, inizatibarik eza eta higiene pertsonalarekiko motibaziorik eza nabarmentzen dira) (13, 17), baita faktore sozioekonomikoak (interbentzio odontologikoen kostu handia) (18, 19) eta tratamendu farmakologikoak ere (20). Farmako antipsikotiko tipikoek zein atipikoek listu-jariaketa alda dezakete, eta hori aipatutako hondatzearen arrazoietakoa bat izan daiteke. Izan ere, listua, 6,5-7 bitarteko pH-dun fluxu alkalinoa izanik, haginaren eta aho-mukien babeslea da. Listua batez ere parotida eta guruin submaxilarretik irteten da (%80-90) eta mihi-azpiko guruinek soilik %5 jariatzen dute. Modu subjektibo batean, aho lehorraren sentrazioari eta sindromeari xerostomia deritzo. Objektiboki, listu kantitatearen murrizketari hiposialia deritzo. Bestalde, listu-jariaketaren gorakadari sialorrea deritzo. Listuaren funtzio garrantzitsuen murtzikapenean eta irenketan parte hartzean datza. Hala ere, lehen aipatu bezala, hortzak babesten ere laguntzen du, aho-barrunbean dauden mikroorganismoak kenduz (mikrobioen aurkako ekintza), pH-a erregulatuz (plakak sortutako azidoen mailaren kontrola, tanponatzeko ekintza) eta hortzak mineralizatuz esmaltea indartzeko (ekintza birmineralizatzailea (21)). Listu-guruinen funtzionaltasunaren alterazioak eta listuaren kantitatea/kalitatea, beraz, horrelako paziente psikiatrikoengan deskribatu diren txantxarraren, gaixotasun periodontalen eta ahoko mukosaren lesioen maiztasun eta larritasun handiagoarekin lotuta egon litezke (22). Izan ere, eskizofrenia duten pertsonen artean ahoko bi gaixotasun prebalenteenak txantxarra eta gaixotasun periodontala dira. Bi kasuetan, tratatzen ez badira, eragindako hortza galduko da, eta horrek edentulismo-tasa handiagoa ekar dezake kolektibo horretan, nutrizioa eta osasun sistemikoa arriskuan jarritz.

Antipsikotikoak hartzen dituzten pazienteek askotan aho lehorraren sentrazioa dute, hori farmako hauen ekintza antikolinergikoak azaltzen du. Xerostomia ere gingibitisarekin, glositisarekin, estomatitisarekin eta aho-ultzerekin erlazionatu da (23). Alderantziz, sialorrea klozapinarekin (antipsikotiko atipikoa) maiz deskribatu da (24). Sialorrea M4 hartzaile muskarinikoen aktibazioarekin erlazionatzen da (25) bai eta alfa-2 hartzaile adrenergikoen antagonismoarekin ere (26). Sialorreak hizkeran, jatean eta lokartzean zailtasunak eragiteaz gain, aho-lesioak eta gaixotasun periodontala izateko arriskua areagotzen du (27).

2. Helburuak

Aurrekari horiek guztiak kontuan izanik, lan honen helburu orokorra izan zen antipsikotikoek eragindako aho-mailako eragin kaltegarriak aztertzea. Kontuan hartuta sendagaien preskripzio arrazionala eraginkortasun- eta segurtasun-irizpideei jarraituz egin behar dela, azterlan honen bidez datu berriak eskuratu nahi dira, eskizofrenian farmako antipsikotikoen hautaketa eta maneia optimizatzeke eta, horren ondorioz, pertsona horien bizi-kalitatea hobetuko da. Azkenik, lan honen ondorioetatik abiatuta, aho-kalteen prebentzio-neurriak har ditzakete bai odontologoek zein paziente hauek tratatzen dituzten psikiatreek.

3. Material eta metodoak

Farmako antipsikotikoekin erlazionatutako eragin kaltegarriak arakatzeko Europako Farmakozaintzaren datu-basea (EudraVigilance) erabili zen. EudraVigilance Europako datu-base zentralizatua da, eta bertan biltzen dira baimendutako edo aztertzen ari diren farmakoen eragin kaltegarrien susmoak. Sistema horren bidez, medikamentuen ondoriozko eragin kaltegarrien susmoaren informazioa maneiatu eta analiza daiteke. Datu-base horrek sendagaiak arautzen dituzten agentziek eta enpresa farmazeutikoek aurkeztutako kasuen txostenen datuak jasotzen ditu (28).

3.1. Hautaketa-estrategia

EudraVigilance-ren web-orrira jo zen (European database of suspected adverse drug reaction reports, <http://www.adrreports.eu/>), non farmako antipsikotikoek, tipikoek zein atipikoek, eragindako eragin kaltegarrien jakinarazpenak bilatu ziren. Horretarako, hurrengo farmako antipsikotiko tipiko hauek hautatu ziren: zuklopentixol, haloperidol, perfenazina, lebomepromazina, sulpirida eta klorpromazina; eta antipsikotiko atipikoak: olanzapina, paliperidona, klozapina, aripiprazol, risperidona, ketiapina, klotiapina, amisulprida, ziprasidona, asenapina, kariprazina, lurasidona eta brexpiprazol. Farmako hauen aukeraketa Bizkaiko Osasun Mentaleko Sareko preskripzioetatik abiatu zen, jada martxan dagoen ikerketa baten barruan.

Ondoren, "Hautatutako eragin kaltegarri baterako banakako kasuen kopurua" bilaketa-aukera hautatu zen, eta bilaketa "gastrointestinal disorders" delakora edo urdail-hesteko asaldurak bilatzera mugatu zen 2012ko urtarrilaren 1etik 2021eko abuztuaren 14ra bitarteko aldiari. Azkenik, sakonki bilatu ziren aho-barrunbearekin lotutako eragin kaltegarri guztiak. Bilaketa horretan, aho-barrunbeto honako patologia edo sintomak hartu ziren: "dental disorders", "dry mouth", "hypoesthesia oral", "lip swelling", "mouth ulceration", "oral disorders", "protrusion tongue", "salivary hypersecretion", "submaxillary gland enlargement", "parotid gland enlargement", "tongue oedema", "tongue disorder", "tongue movement disturbance", "tooth disorder", "tooth loss" eta "toothache".

3.2. Datuak ateratzea

Datuak ateratzean, kasu totalak (N) sexua (emakumea, gizona eta zehaztu gabea) kontuan hartuta atera ziren. Era berean, eragin kaltegarri bakoitzaren ebazpen-datuak atera ziren (hilgarria, berreskuratu gabea, zehaztu gabea, berreskuratua edo konpondua, berreskuratua ondorioekin, edo berreskurapen bidean edo errekupeazioan ospitaleratu ondoren), horrela Europar Batasunaren irizpideen arabera larritasuna aztertu ahal izateko. Zehazki, Europar Batasuneko kodetzezuzentarauek (2001/83/EE Zuzentarauea) honela definitzen du erreakzio larri bat: heriotza gertatzen den erreakzio kaltegarri bat, bizitza mehatxatzen duena, ospitaleratzea eskatzen duena edo ospitaleratzea luzatzen duena, ezintasun edo ezintasun iraunkor edo esanguratsuan gertatzen dena, edo sortzetiko anomalia bat.

4. Emaitzak

4.1. Farmako antipsikotikoekin erlazioatutako eragin kaltegarrien jakinarazpenak aho-mailan: analisi orokorra

EudraVigilance datu-basean 2012ko urtarrilaren 1etik 2021eko abuztuaren 14ra bitarteko aldiari buruzko datuak kontsultatu ondoren, farmako antipsikotikoekin lotutako ahoko eragin kaltegarrien 6.616 jakinarazpen aurkitu ziren guztira, 2. taulan erakusten den bezala. Eragin kaltegarrien jakinarazpen gehienak listu-jariaketaren alterazioarekin lotuta zeuden, eraginez bai murrizketa (xerostomia edo aho lehorra), bai handitzea (sialorrea edo hipersekrezioa), 1.863 eta 3.218 jakinarazpenekin, hurrenez hurren. Jakinarazitako eragin kaltegarriak antzekoak ziren gizonen eta emakumeen artean, bai izaerari dagokionez, bai kopuruari dagokionez.

2. taula. Europar Batasuneko Farmakozaintzaren datu-basean farmako antipsikotikoekin erlazionatutako eragin kaltegarrien jakinarazpenak aho-mailan.

Eragin kaltegarria	Guztira	Antipsikotiko tipikoak	Antipsikotiko atipikoak
Hortzetako txantxarra	135	11	124
Aho lehorra	1.307	203	1.104
Aho-hipoestesia	169	15	154
Ezpainen hantura	221	17	204
Aho-barrunbearen ultzerazioa	98	10	88
Aho-nahasmendua	59	8	51
Mihiaren protrusioa	155	24	131
Listu-hiperjariaketa	3.016	335	2.681
Guruin submaxilarra handitzea	3	1	2
Guruin parotida handitzea	42	2	40
Mihiaren hantura	643	57	586
Mihi-nahasmendua	214	28	186
Mihi-mugimenduaren alterazioa	133	19	114
Hortz-nahasmendua	140	9	131
Hortzen galera	123	16	107
Haginetako mina	158	11	147
GUZTIRA	6.616	766	5.850
GUZTIRA Emakumeak	3.192	362	2.830
GUZTIRA Gizonak	3.197	383	2.814
GUZTIRA ZG	227	21	206

ZG: Zehaztu gabea

Iturria: EudraVigilance, 2012-2021

Antipsikotiko tipikoei lotutako kasuak 766 izan ziren guztira: xerostomiarekin lotutako 250 kasu (jakinarazitako hortzetako txantxarraren, aho lehorren, hortz-nahasmenduaren, hortzen galeraren eta hagnetako minaren kasuak), 313 kasu sialorrearekin (aho-barrunbea ultzeratzearen, aho-nahasmenduaren, listu-hipersekrezioaren eta guruin submaxilarra eta parotida handitzearen jakinarazitako kasuak). Antipsikotiko atipikoekin tratamenduei lotutako kasuei dagokienez, guztira 5.850 zenbatu ziren: 1.613 kasu xerostomiarekin lotuta, 2.862 kasu sialorrearekin eta 1.375 kasu ahoko diskinesiarekin. Beraz, zenbaki absolutuak kontuan hartuta, badirudi antipsikotiko atipikoek tipikoek baino eragin kaltegarri gehiago sortzen dituztela.

Ondoren, analisi xehatua egin zen, farmako antipsikotiko tipiko edo atipiko bakoitzak eragindako eragin kaltegarrien jakinarazpen-kopurua zehaztuz. Antipsikotiko tipikoen kasuan (3. taula), aztertutako aldiak jakinarazpen gehien izan zuen farmakoa haloperidola izan zen ($n = 430$). Izan ere, 217 listu-hiperjariaketa eta 90 aho lehorren jakinarazpen aurkitu ziren farmako horren erabilerarekin lotuta. Talde honetan aipatzekoak dira, halaber, zuklopentixolari lotutako listu-hiperjariaketa ($n = 55$) eta lebomepromazinak eragindako aho lehorra ($n = 42$). Oro har, antipsikotiko tipikoei lotutako ahoko kontrako eragin kaltegarri gehienak listu-jariaketaren alterazioarekin erlazionatuta daude.

3. taula. Farmako antipsikotiko tipikoekin erlazioatutako eragin kaltegarrien jakinarazpenak aho-mailan.

Eragin kaltegarria	Zuklopentixol	Haloperidol	Perfenazina	Lebomepromazina	Sulpirida	Klorpromazina
Hortzetako txantxarra	3	5	1	1	1	-
Aho lehorra	18	90	12	42	12	29
Aho-hipoestesía	-	5	-	2	4	4
Ezpainen hantura	2	7	1	3	3	1
Aho-barrunbearen ultzerazioa	-	4	1	1	2	2
Aho-nahasmendua	3	3	-	2	-	-
Mihiaren protrusioa	2	20	-	-	-	2
Listu-hiperjariaketa	55	217	2	22	14	25
Guruin submaxilarra handitzea	-	1	-	-	-	-
Guruin parotida handitzea	1	1	-	-	-	-
Mihiaren hantura	13	33	-	4	3	4
Mihi-nahasmendua	-	21	-	1	3	3
Mihi-mugimenduaren alterazioa	3	10	2	1	1	2
Hortz-nahasmendua	3	2	2	-	-	2
Hortzen galera	2	6	3	4	-	1
Haginetako mina	3	5	2	1	-	-
GUZTIRA	108	430	26	84	43	75

10-25

>25 eta <50

>50 eta <75

>75 eta <100

>100

Iturria: EudraVigilance 2012-2021

Farmako antipsikotiko atipikoei dagokienez (4. taula), azterketa xeheak agerian uzten du, ahoko eragin kaltegarri gehienek listu-fluxuaren alterazioarekin ere zerikusia duten arren, farmako horiek ahoko diskinesiarekin lotzen diren beste eragin desiragaitz batzuk eragiten dituztela, hala nola mihiaren hantura, protrusioa edo haren mugimenduaren alterazioa. Horien artean, alde handiarekin, klopazina da listu-hiperjariaketaren indukzioari gehien lotzen zaion farmakoa (n = 1.436). Hala ere, farmako talde honetan eragin kaltegarri horretarako jakinarazpen ugari daude: risperidona (n = 417), aripiprazol (n = 233), olanzapina (n = 191), ketiapina (n = 128) edo paliperidona (n = 126).

Bestalde, aho lehorren jakinarazpenak ere nabarmentzen dira, kasu honetan ketiapinak jaso baitu jakinarazpen gehien (n = 317). Aipatzekoa da farmako antipsikotiko atipiko batzuk aho lehorrekin zein kontrako efektuarekin lotu direla, listuaren hipersekrezioarekin, eta jakinarazpen asko egin direla eragin kaltegarri bietan.

4. taula. Farmako antipsikotiko atipikoekin erlazioatutako eragin kaltegarrien jakinarazpenak aho-mailan.

Eragin kaltegarria	Olanzapina	Paliperidona	Klopazina	Aripiprazol	Risperidona	Ketiapina	Klotiapina	Amisulprida	Ziprasidona	Asenapina	Kariprazina	Lurasidona	Brexipiprazol
Hortzetako txantxarra	23	6	17	20	16	31	-	1	5	3	1	1	-
Aho lehorra	229	65	71	124	184	317	6	39	31	11	3	20	4
Aho-hipoestesía	14	6	-	13	18	38	1	1	2	56	1	3	1
Ezpainen hantura	22	11	13	28	33	41	-	4	15	10	1	19	7
Aho-barrunbearen ultzerazioa	12	3	11	5	7	38	-	1	1	6	1	3	-
Aho-nahasmendua	11	-	3	4	10	13	-	-	6	2	-	2	-
Mihiaren protrusioa	13	6	6	17	50	14	-	4	14	2	1	4	-
Listu-hiperjariaketa	191	126	1.436	233	417	128	4	79	21	19	8	12	7
Guruin submaxilarra handitzea	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guruin parotida handitzea	1	-	33	-	2	-	-	3	1	-	-	-	-
Mihiaren hantura	47	53	16	87	67	81	2	8	76	86	1	54	8
Mihi-nahasmendua	23	12	17	20	43	38	1	6	16	6	-	4	-
Mihi-mugimenduaren alterazioa	12	4	9	22	25	20	1	-	5	2	1	12	1
Hortz-nahasmendua	20	5	26	17	18	33	-	1	7	2	2	-	-
Hortzen galera	25	3	10	18	14	28	-	2	5	-	1	1	-
Haginetako mina	19	12	17	21	23	40	-	4	7	2	1	1	-
GUZTIRA	662	312	1.686	630	927	860	15	153	212	207	22	136	28

10-25

>25 eta <50

>50 eta <75

>75 eta <100

>100

>500

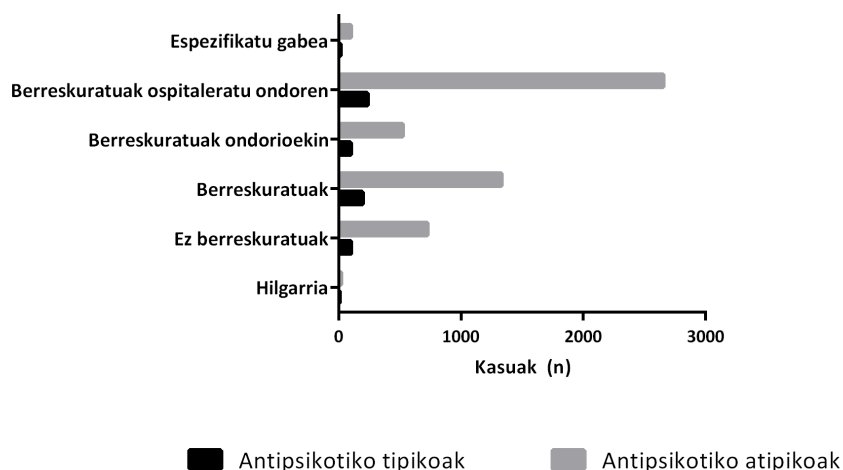
Iturria: EudraVigilance, 2012-2021

4.2. Farmako antipsikotikoekin erlazionatutako eragin kaltegarriak aho-mailan: larritasunaren analisia

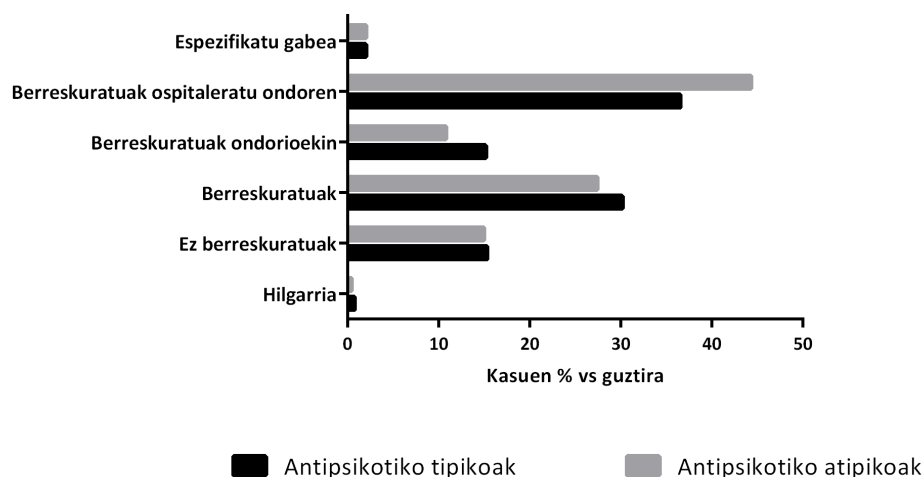
Aurkitutako eragin kaltegarrien larritasunari dagokionez, farmako antipsikotiko tipikoek eragindakoen artean, 5 kasu hilgarriak izan ziren, 99 kasu ez-berreskuratuak, 13 kasu ez ziren espezifikokoak, 195 kasu berreskuratuak, 98 kasu berreskuratuak ondorioekin eta 236 berreskurapen bidean edo errekupeazioan ospitaleratu ondoren. Antipsikotiko atipikoekin lotutako eragin kaltegarrien kasuan, 20 kasu hilgarriak izan ziren, 725 ezin izan ziren berreskuratu, 1.329 kasu berreskuratuak, 522 berreskuratuak ondorioekin eta 2.655 berreskurapen bidean edo ospitaleratu ondorengo errekupeazioan.

Nahiz eta, *a priori*, irudi dezakeen eragin kaltegarrien larritasuna handiagoa dela antipsikotiko atipikoek eragindakoen kasuan (1. irudia), ehunekoetan aztertzen denean jakinarazitako eragin kaltegarrien guztizko kopuruaren arabera, oso antzeko datuak lortzen dira bi farmako taldeetan (2. irudia).

1. irudia. Antipsikotiko tipiko eta atipikoekin erlazionatutako eragin kaltegarrien larritasuna eta amaiera (balio absolutuetan).



2. irudia. Antipsikotiko tipiko eta atipikoekin erlazionatutako eragin kaltegarrien larritasuna eta amaiera (ehunekoetan).



5. Eztabaida

Eskizofreniarekin itsatsiak dauden gaixotasun sistemikoak, hala nola diabetesa, bihotzeko arazoak eta minbizia, askotan gutxietsi egiten dira, eta are gehiago aho-osasunarekin erlazionatutako arazoak. Beste alde batetik, ebidentzia zientifikoak dio gizartearen talde honek aho-patologia (periodontitisa, txantxarra, xerostomia, infekzioak... askotan nutrizio- edota higiene-ohiturekin erlazionatuak) pairatzeko arrisku handiagoa duela. Bestalde, gaur egun, eskizofrenia tratatzeko aukera terapeutikoez lehen eta bigarren belaunaldiko antipsikotikoak barneratzen dituzte. Lehenengo eta bigarren tratamendu-ildoak paziente motaren eta ondorio kaltegarriekiko tolerantziaren arabera balioztatzen dira. Beraz, eragin kaltegarrien profila ezagutzea ezinbestekoa da arrazoizko preskripzioa egiterakoan. Azken aldiko ikerketek erakusten dutenez, bigarren belaunaldiko antipsikotikoak lehenengo erabili arren, eskizofrenia duten pazienteen heriotza-tasak gora egiten jarraitzen du ondorio kaltegarrien profilari dagokionez (29), eta errehabilitazio-tasak ez dira hobetzen (30). Antipsikotiko bakoitzak bere ezaugarriak ditu, eta ezaugarri horiek banaka hartu behar dira kontuan (31). Hau kontuan izanik, lan honek bai taldez zein banakako farmakoen analisia egin du.

EudraVigilance datu-basean jasotako eragin kaltegarrien jakinarazpenak analizatuz, listu-jariapenarekin erlazionatutako arazoak maiztasun handienarekin notifikatutako asaldurak izan zirela ikusi zen. Zehazki, xerostomia sortzeko gaitasun handiena zuten farmakoak antipsikotiko tipikoak ziren. Xerostomia farmako antipsikotikoen eragindako hainbat hartzailearen blokeoaren ondorioz sortzen da, bereziki hartzaile muskarinikoena. Hala ere, EudraVigilancen egindako bilaketan sialorrea ohikoagoa da farmako atipikoetan, beraz eragin desiragaitz paradoxikoa dela esan genezake. Hala ere, datu horiek arretaz interpretatu behar dira; izan ere, farmako bakoitzaren segurtasuna ezartzeko farmakoen preskripzioa arrazionalizatu egin behar litzateke. Horrela, antipsikotiko atipikoekin erlazionatutako jakinarazpen-kopuru handiagoa farmako horiek gaur egun gehiago erabiltzen direlako azal liteke.

Hala ere, esan bezala, antipsikotiko bakoitzak bere ezaugarriak ditu eta banaka aztertzerakoan emaitza interesgarriak aurkitu dira. Klozapina da listu-hiperjariaketarekin gehien erlazionatu den farmakoa. Izan ere, klozapinaren eragindako sialorrea arazo larria da paziente askorentzat, eta askotan tratamendua bertan bera uzteko arrazoiak izan ohi dira. Klozapinarekin jarraituz, harekin erlazionatutako beste eragin kaltegarri interesgarri bat guri parotiden handitzea izan da; izan ere, farmako hori da modu oso nabarmenean eragin horrekin gehien erlazionatu den farmakoa. Erreakzio hori arraroa da eta bibliografian kasu gutxi batzuk baino ez daude argitaratuta klozapinarentzat (32).

Xerostomiaren eta txantxar-prebalentzia handiaren arteko erlazioaren ebidentzia sendoa dago argitaratuta (33, 34). Bestalde, xerostomia gingibitisarekin, glositisarekin, estomatitisarekin, parotiditisarekin, fisuradun mihiarekin, mingain-atrofiarekin, ahoko ultzerekin nahiz gaixotasun periodontalarekin erlazionatu da (13, 35). Txantxardun eta galdutako hortzen kopurua ere notifikatutako beste eragin bat izan zen. Literaturan argitaratutako lan ugari ondorioztatu izan dute eskizofrenia duten pazienteetan eragin horiek maiz deskribatu direla (13, 16, 36, 37). Horren jatorria aho-higiene kaxkarragoan, elikagai azukredunen kontsumo handiagoan eta medikazioan (xerostomia eragiten duten farmakoetan, antipsikotikoak zein beste batzuk) egon liteke (38, 39). Gainera, eskizofreniadun pazienteek pairatzen duten sintomatologia negatiboak aho-higiene kaxkarrak izaten ere lagundu dezake, norbere buruaren zaintzaren narriaduragatik (13, 16, 38). Horren harira, duela gutxi argitaratutako atzera begirako ikerlan batean paziente eskizofrenikoekin, ondorioztatu zen gaixotasun periodontalaren arrisku-faktore askeak direla antipsikotikoen erabilera, eragin antikolinergikodun farmakoak eta farmako antihipertentsiboak, besteak beste. Horrez gain, antipsikotiko klasikoekin erabilera arrisku handiagoarekin erlazionatu zen bigarren belaunaldikoekin baino (40). Hala ere, azpimarratu behar da oraindik ebidentzia eskasa dagoela paziente hauen gaixotasun periodontala edota beste ahoko gaixotasun batzuk farmako antipsikotikoekin erlazionatzeko (20, 40). Aldiz, paziente eskizofrenikoekin aho-mailako patologien eta beste faktore batzuen arteko erlazioa gehiago ikertu izan da, besteak beste aho-higienea eta ohiturak, egoera sozioekonomikoa edo adina (13, 15, 18, 39). EudraVigilanceko bilaketetan oinarritutako lan honetan, ezin izan da bereizi faktore desberdinen eragina gaixotasun periodontalean edo txantxararen

agerpenean edo areagotzean. Izan ere, tresna horrek ez digu ematen paziente bakoitzaren preskripzio-informazio zehatzik ez eta bizi-ohitura edo bestelako informaziorik, beraz, ezin da aldagai bakoitzaren arrisku erlatiboaren estimaziorik lortu datu-base horretatik. Ziur asko, paziente hauetan deskribatutako txantarra eta gaixotasun periodontala faktore anitzekoak izango dira, bizi-ohiturekin eta ohitura higienikoekin lotutako faktoreak barne, eta medikazio antipsikotikoak eta jarduera antikolinergikoa duten beste batzuk barne.

Aho-diskinesiari dagokionez, bi farmako taldeen artean ez zen bereizketarik egon. Kontuan izan behar da, esan bezala, datu-base horretan ez direla farmako horien preskripzio-datuak aztertzeko, beraz ezin liteke zehaztu posologiarekin erlazionatua dagoen edo ez, eta ezin liteke arrisku errearen kuantifikazioa egin. Diskinesiarekin lotutako eragin bat mihi-protrusioa izan daiteke. Lan honetan ikusienez, risperidona izan da erreakzio horren notifikazio gehien bildu izan duen farmakoa, atipikoa izan arren. Farmako atipikoen artean, izan ere, risperidona da eragin estrapiramidal gehien eragiten duen farmakoa, eta horrek azal dezake mihi-protrusio gehien aurkitzea.

Bestalde, kontuan izan behar dugu, aho-diskinesia zehazteko orduan, erabilitako datu-basean ez dela honako aldagai orokorrik definituta aurkitu, askotan diskinesiak mihiaren mugimendu-asaldura edo mihi-protrusio moduan katalogatuak daude, besteak beste. Gai honi buruz argitaratutako lan gehien arabera, antipsikotiko atipikoek aho-mailako segurtasun-profil hobea dute, tipikoekin konparatuz, batez ere aho-diskinesiei dagokienez. Ezberdintasun horiez da harrizkoa, eragin kaltegarri estrapiramidalak kontuan hartzen baditugu; izan ere, diskinesia D₂ hartzaileen blokeoaren ondorioa da. D₂ hartzaileen mailaren handiera handiagoa da antipsikotiko tipikoen artean, atipikoen artean baino. Beste teoria batzuk ere badaude, non dioten katekolaminen eta glutamatoaren askapenaren handierak sortzen direla D₂ hartzaileen blokeoaren ondorioz (39).

Lehen aipatu den bezala, garrantzitsua da azpimarratzea antipsikotikoak ez direla eskizofrenia tratatzeko bakarrik erabiltzen. Izan ere, farmako horiek beste nahasmendu psikotiko batzuk tratatzeko ere baimenduta daude, besteak beste, nahasmendu bipolarrean, depresioan, autismoan edo dementzian. EudraVigilance datu-baseak ez du kasu guztietan uzten farmakoak zer indikaziotarako preskribatu ziren jakiten; beraz, hori emaitzen interpretazioan kontuan izan behar da; baliteke jakinarazitako erreakzio kaltegarri batzuk paziente eskizofrenikoei ez dagozkiela, baizik eta beste patologia batzuk pairatzen dituzten pazienteei. Hala ere, antipsikotikoen ahoko segurtasuna aztertuz gero, hobeto erabili ahal izango dira kolektibo horretan.

Azkenik, kontrolpeko ausazko ikerketa gehiago behar dira antipsikotiko tipikoek eta atipikoek eragindako sialorrea eta xerostomia zehazteko. Gainera, datu hauek aztertzerakoan, kontuan izan behar da farmako antipsikotikoekin tratatutako paziente batzuek farmako antipsikotiko bat baino gehiago hartu izan dutela, bai eta, beste farmako batzuk ere, hala nola antidepresiboak, lo-ezintasun eta antsietaterako bentzodiazepinak eta abar. Horietariko farmako asko, eragin antikolinergikoa dela eta, xerostomiarekin eta aho lehorrarekin ere erlazionatu izan ohi dira. Polimedikazioa dela eta, farmako batzuek besteen eragina estal dezakete (40). Horren harira, ikerketa hauek egitean, aurrerantzean interesgarria litzateke farmakoak karga antikolinergikoaren arabera sailkatzea; izan ere, karga antikolinergiko handidun farmakoak, listu-fluxu baxuarekin, eta horri lotuta, egoera periodontal okerragoarekin eta txantxardun hortz gehiagorekin erlazionatu direla ikusi da (41).

6. Ondorioak

- 2012-2021 bitartean EudraVigilance datu-basean egindako esplorazio-analisiaren bidez, ohikoen notifikatu egin diren antipsikotikoekin erlazionatutako eragin kaltegarriak aho-mailan xerostomia, sialorrea eta aho-diskinesia dira.
- Xerostomiarekin erlazio handiena agertzen duten farmakoak antipsikotiko tipikoak dira. Sialorreak, aldiz, antipsikotiko atipikoekin du erlazio indartsuagoa.

7. Erreferentzia bibliografikoak

1. Bermejo JC, Rodicio SG. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC*. 2007;14(10):637-647.
2. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Res*. 2013; 150:3-10.
3. Denis F, Goueslard K, Siu-Paredes F, Amador G, Rusch E, Bertaud V, Quantin C. Oral health treatment habits of people with schizophrenia in France: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020; 15(3):e0229946.
4. Agarwal D, Kumar A, B CM, Kumar V, Sethi S. Oral health perception and plight of patients of schizophrenia. *Int J Dent Hyg*. 2021;19(1):121-126.
5. Osakidetza. Osasun Eskola [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2019. Esquizofrenia; 2019-08-29 [Kontsulta 2021-11-03]; [11 or.]. Eskuragarri: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/esquizofrenia/ab84-oessmcon/es/>
6. Cernovsky ZZ, Landmark JA, O'Reilly RL. Edad de inicio y modelos clínicos en la Esquizofrenia. *Eur. J. Psychiat. (Ed. esp.)* 2002; 16(3): 174-180.
7. Granger B, Albu S. The haloperidol story. *Ann. Clin. Psychiatry* 2005;17: 137-140.
8. Lopez-Muñoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W., Clervoy, P., Rubio, G. History of the Discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann. Clin. Psychiatry* 2005; 17: 113-135.
9. Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J., and Wong, K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(11): 4376-4380.
10. Arato M, Gardos, Casey, Cole, Perenyi A, Kocsis E, Ten-Year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 836-841.
11. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Barcelona: Editorial Elsevier-Masson; 2013. 1216 or.
12. Persson K, Axtelius B, Söderfeldt B, Ostman M. Oral health-related quality of life and dental status in an outpatient psychiatric population: a multivariate approach. *Int J Ment Health Nurs*. 2010, 19(1):62-70.
13. Arnaiz A, Zumárraga M, Díez-Altuna I, Uriarte JJ, Moro J, Pérez-Ansorena MA. Oral health and the symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011; 188(1): 24-8.
14. Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ, Córdoba-Arenas S, Jiménez-Guerra A, Monsalve-Guil L, López-López J. A comparison of the dental status and treatment needs of older adults with and without chronic mental illness in Sevilla, Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013, 18(1):e71-5.
15. Morales-Chavez MC, Rueda-Delgado YM, Pena-Orozco DA. Prevalence of bucco-dental pathologies in patients with psychiatric disorders. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6(1): 7-11.
16. Sun XN, Zhou JB, Li N. Poor Oral Health in Patients with Schizophrenia: a Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Psychiatr Q*. 2021;92(1):135-45.
17. Azodo CC, Ezeja EB, Omoaregba JO, James BO. Oral health of psychiatric patients: the nurse's perspective. *Int J Dent Hyg*. 2012, 10(4):245-9.
18. Friedlander AH, Liberman RP. Oral health care for the patient with schizophrenia. *Spec Care Dentist*. 1991; 11(5): 179-83.
19. McCreddie RG, Stevens H, Henderson J, Hall D, McCaul R, Filik R, Young G, Sutch G, Kanagaratnam G, Perrington S, McKendrick J, Stephenson D, Burns T. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110(4):306-310.
20. Eltas A, Kartalci S, Eltas SD, Dündar S, Uslu MO. An assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication. *Int J Dent Hyg*. 2013;11(2): 78-83.
21. Llana-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006, 11(5):E449-55.
22. Kisely S, Baghaie H, Laloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. *Psychosom Med*. 2015;77(1):83-92
23. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133(5): 603-10.

Leire Urien, Unax Lertxundi, Teresa Morera-Herreras eta Nerea Jauregizar

24. Praharaaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhoea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology* 2006; 185(3): 265-73.
25. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Liu. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(6): 608-611.
26. Berlan M, Montrstruc J, Lafontan M. Pharmacological prospects for alpha 2 adrenoceptor antagonist therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 277-282.
27. Eltas A, Kartalci S, Eltas SD, Dündar S, Uslu MO. An assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication. *Int J Dent Hyg.* 2013, 11(2):78-83.
28. Lertxundi U, Marquínez AC, Domingo-Echaburu S, Solinís MÁ, Calvo B, Del Pozo-Rodríguez A, García M, Aguirre C, Isla A. Hiccups in Parkinson's disease: and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database and a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* (2017) 73:1159-1164.
29. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:899-907
30. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen JA. Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2013; 39(6): 1296-1306
31. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatment meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-62.
32. Immadisetty V, Agrawal P. A successful treatment strategy for clozapine-induced parotid swelling: a clinical case and systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012;2(6): 235-239.
33. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CY. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):128-41.
34. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018;17(3):341-56.
35. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang and Dale Farmacología. Barcelona: Elsevier; 2020. 792 or.
36. Denis F, Milleret G, Wallenhorst T, Carpentier M, Rude N, Trojak B. Oral health in schizophrenia patients: A French Multicenter Cross-Sectional Study. *Presse Med.* 2019, 48(2):e89-e99.
37. Yang M, Chen P, He MX, Lu M, Wang HM, Soares JC, Zhang XY. Poor oral health in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2018; 201:3-9.
38. Grinshpoon A, Zusman SP, Weizman A, Ponizovsky AM. Dental Health and the Type of Antipsychotic Treatment in Inpatients with Schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2015;52(2):114-8
39. Wey MC, Loh S, Doss JG, Abu Bakar AK, Kisely S. The oral health of people with chronic schizophrenia: A neglected public health burden. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; 50(7):685-94.
40. Hu KF, Ho PS, Chou YH, Tsai JH, Lin CR, Chuang HY. Periodontal disease and effects of antipsychotic medications in patients newly diagnosed with schizophrenia: a population-based retrospective cohort. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019; 29:e49.
41. Kisely S, Baghaie H, Laloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. *Psychosom Med.* 2015, 77(1):83-92.