Osagaiz

Osasun-zientzien aldizkaria

9. bolumena
2. ale arrunta
2025eko abendua
ISSN 2530-9412
LG: BI-2101-2017

ueu
udako euskal unibertsitatea

Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea

https://aldizkariak.ueu.eus/index.php/osagaiz

Egileak

OEE Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea

UEU Udako Euskal Unibertsitatea

Laguntzaileak

Gipuzkoako Sendagileen Elkargo Ofiziala

Bizkaiko Foru Aldundia

Argitalpen data

2025eko abenduak 30

Aurkibidea

Editoriala

Jose Ramon Furundarena 5

Jatorrizko artikuluak

Clonazepamaren eraginkortasuna aho suminduaren sindromearen tratamenduan: errebisio bibliografikoa

Ainhoa Ruiz-Guerrero, Maialen Mendizabal-Iraeta, Javier Alberdi-Navarro 7

Pneumonia antolatu kriptogenikoa, kasu bat oinarri hartuta

Marta Beobide Aldape, Iera Sagastizabal Gomez..... 29

“Poppers” drogaren kontsumoa eta orokorrean drogen arriskuaren pertzepzioa 14-24 urteko gazteetan gaur egun: kasu-ikerketa Urola Kosta eskualdean

Ane Semperena Odria, Amaia Maite Erdozain Fernández 41

GLP-1aren analogoen erabilerari lotutako eragina pazienteen osasun mentalean

Uxue Cazalis, Guadalupe Rivero 57

Kanpoko drainatze bentrikularraren ondoriozko konplikazio moduan agertzen diren bentrikulitisak

Xumai Aizpuru Zinkunegi 81

Bullying-aren eta pisuaren arteko harremana. Kausa-efektuaren noranzko biko berrikuspen bibliografikoa

Irene Lopez Altuna, Ainara Andiarena Villaverde, Nerea Lertxundi Iribar, Izaro Babarro Velez..... 95

Lan sarituak

Aptameroak mieloma anizkoitzaren aurkako RNAn oinarritutako terapien garapenerako

Ane Amundarain, Fernando Cartón-García, Arantxa Carrasco-León, Leire Garate, Estibaliz Miranda, Edurne San José-Nériz3, Helena Villanueva, Fernando Pastor, Felipe Prósper, Xabier Agirre 115

Dosi txikitan

0 negatiboa

Arantzazu Lizartza Saizar 123

Farmazialarien txokoa

Alergia, zer da eta nola tratatzen da?

Larraitz Leunda Eizmendi, June Landa Alberdi, Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Aitziber Lizardi Mutuberria, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Mikel Urretavizcaya Anton, Idoia Beristain Aramendi, Leire Ulacia Epelde 125

Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien, i-botika fitxen eta sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioen azken hilabeteak (2025eko urtarriletik abendura)

INFAC erredakzio-batzordea, Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio-batzordea, i-botika batzordea eta sendagaiak zentzuz erabiltzeko erredakzio-batzordeak 139

Editoriala

OSAGAIZ aldizkariaren 2025eko bigarren ale arrunta lan interesgarriekin osatu eta zuen esku jarri dugu.

Lehen artikuluan aho suminduaren sindromean klonazepamak duen eraginkortasuna aztertu dute. Aho suminduaren sindromean aho-barrunbeko sumindura sentitzen da egunero modu kronikoan eta miaketan ez da sintomen arrazoia izan daitekeen lesiorik aurkitzen. Medikuntza eta Erizaintza Fakultateko Odontologiako arlotik aurkeztu duten lan honetan berrikuspen bibliografiko baten bidez ikusi dute klonazepama eraginkorra dela sindrome horren tratamendurako, baina ikerketa gehiago behar direla farmakoaren dosia zehazteko eta tratamenduaren iraupen gomendagarria jakiteko.

Bigarren artikulua Gernikako Osasun Zentrotik aurkeztu dute. Gizonezko bat arnas aparatuko sintomengatik artatzen dute eta hasieran pneumonia infekziosoaren diagnostikoagatik antibiotikoekin tratatzen da. Handik hilabetera sendatzen ez zela ikusita TAK bat egin zitzaion eta pneumonia antolatu kriptogenikoa diagnostikatu zitzaion. Kasu horretatik abiatuta egileek patologia honen berrikuspen labur bat egin dute. Kasu gehienak 50-60 urteko adinarekin agertzen dira, tabakoak ez du arriskua handitzen eta kortikoideak dira lehen aukerako tratamendua.

Hasieran bularreko anginarako erabili zen alkil nitrito lurrunkorren taldeko basodilatatzaile bati ematen zaion izen arrunta da “Poppers”. Gazteen artean aisialdian eta arlo sexualean dituen eraginengatik erabili ohi da. Gipuzkoako Urola-Kosta eskualdean droga horren kontsumoari buruzko datuak jasotzeko galdetegi bat banatu zen Whatsapp aplikazioaren bidez eta bertako ikasketa-zentroen bidez. Argitaratu dugun artikuluan ikus daitekeenez jasotako erantzunak mugatuak izan dira eta zenbait herritatik oso erantzun gutxi jaso dira, baina datuek iradokitzen dute gazteek uste baino gehiago kontsumitzen dutela, adin goiztiarretan hasten direla eta batez ere aste-bukaerako aisialdian hartzen dutela. Egileek hausnarketa bat egiten dute gazteen artean droga honen eta beste batzuen kontsumoaren prebentzioa modu eraginkorrean lantzeko aukeren inguruan.

Hurrengo artikuluan obesitatea tratatzeko erabiltzen diren GLP-1aren analogoek osasun mentalean eduki ditzaketen eraginei buruzko azterketa bibliografiko bat aurkezten digute. Aztertu dituzten artikulu gehienetan depresioaren eta suizidio-arriskuaren murrizketa bat aurkitu dute eta epe luzera ez da abstinentzia-arazorik edo errebotezko efektu psikiatrikorik izaten. Hala ere, badira zenbait artikulu bestelako emaitzak argitaratu dituztenak eta horregatik egileek gomendatzen dute horrelako botikak hartzen dituzten pazienteen banakako jarraipen zehatza egitea eta suizidiorako alerta-zeinuak monitorizatzea.

Garuneko bentrikuluetan kanpoko drainatzeak jartzearen ondorioz bentrikulitis infekziosoak sor daitezke. Donostia Unibertsitate Ospitaleko ZIUan izan diren konplikazio horren inguruko datuak bildu dituzte ale honetan argitaratu dugun artikulu batean. Aztertu dituzten kasuen gehiengo handi batek drainatzea jarria zeukan garuneko odoljario batengatik. Infekzioaren eragile ohikoena Staphylococcus epidermidis izan zen. Ez zen heriotzarik izan. Argitaratutako literaturaren azterketa

ere egin zuten eta ikusi zuten beste lanetan aipatzen den intzidentziaren antzekoa izan dutela eta drainatzea 7 egun baino gehiagoz ezarrita daukaten kasuetan infekzio-arriskua handitu egiten dela.

Hurrengo artikuluan berrikuspen bibliografiko bat eginez egileek ondorioztatu dute haurtzaroan eta nerabezaroan gainpisua edo obesitatea izateak bullyinga jasateko arriskua handitzen duela. Horrekin batera alderantzizko norabideko azterketa ere egin dute kontuan hartuta bullyinga jasateak luzaroan iraun dezaketen eragin fisiko, psikologiko eta sozialak izan ditzakeela. Literaturan aurkitutakoaren arabera ikusi dute bullyingak obesitatea edo gainpisua izateko arriskua handitzen duela.

2025eko udaberrian Bilbon egin zen IKERGAZTE, ikertzaile gazteen biltzarrean osasun-arloan saritu zen lana irakur daiteke “Lan sarituak” sailean. Nafarroako CIMA Ikerketa Zentroan egindako lan honetan mieloma anizkoitzaren tratamendurako baliagarria izan daitekeen ikerketa bat aurkeztu zuten. Minbizi-zeluletan barneratzeko gai diren aptameroak identifikatu dituzte eta mielomaren garapenean eragina duten RNAk inhibi ditzaketen oligonukleotido batzuekin elkartuko dituzte.

Farmazialarien txokoan oraingoan alergiei buruzko artikulu interesgarri bat sartu dugu. Gaixotasun honen intzidentzia goraka doa Euskal Herrian eta inguruko herrialdeetan eta alergiak garrantzi handia hartzen ari dira. Egileek tratamenduen berrikuspen bat egin dute eta azpimarratu dute ingeniaritza genetikoari esker sendagai berriak lortzeko bideak ireki direla.

INFACetik bidali diguten ohiko laburpenean azkeneko hilabeteetan argitaratu dituzten artikuluen aipamen laburra ere irakur dezakezue.

“Dosi txikitan” atalean Arantzazu Lizartza Saizar medikuak idatzi duen lehen poema-liburua aurkezten dizuegu, “O negatiboa” izenburua darama eta bere jardun medikoan bizitutako esperientzietan oinarrituta idatzi ditu olerkiak.

Jose Ramon Furundarena Salsamendi

Clonazepamaren eraginkortasuna aho suminduaren sindromearen tratamenduan: errebisio bibliografikoa

Efficacy of clonazepam in the treatment of burning mouth syndrome: literature review

Ainhoa Ruiz-Guerrero[1], Maialen Mendizabal-Iraeta[2], Javier Alberdi-Navarro[2]

[1]Odontologiako Gradua, Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU)
[2]Estomatologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea

javier.alberdi@ehu.eus

Laburpena

Aho suminduaren sindromea (ASS) aho barruko sumindura edo disestesia-sentsazioa bezala definitzen da, egunero gutxienez 2 orduz errepikatzen dena, 3 hilabete baino gehiagoz eta klinikoki kausazko lesiorik gabekoa. Sindromearen fisiopatologia ez dago argi, eta ondorioz, ez dago guztiz eraginkorra den tratamendurik. Lan honen helburua da aho suminduaren sindromean clonazepamaren bidezko tratamenduaren eraginkortasuna aztertzea. Horretarako PubMed orrian "BURNING MOUTH SYNDROME" AND "CLONAZEPAM" bilaketa egin da. Barneratze- eta baztertze-irizpideak aplikatu ondoren, 17 artikulu ikertu dira. Ikerketen arteko heterogeneotasuna handia da, eta horrek zailtzen du artikuluak haien artean konparatzea. Artikulu bakoitzeko clonazepama agintzeko erabilitako jarraibideak eta emaitzak aztertzeko erak oso aldakorrak izan dira. Hala ere, clonazepama eraginkorra izan da ikerketa guztietan, batean izan ezik. Beraz, ondorioztatu da clonazepama eraginkorra dela aho suminduaren sindromea tratatzeko, baina ikerketa gehiago behar direla horren dosiak, jarraibideak eta tratamenduaren iraupena zehazteko.

Gako-hitzak: aho suminduaren sindromea, clonazepam, eraginkortasuna.

Abstract

Burning mouth syndrome (BMS) is defined as a burning sensation or intraoral dysaesthesia, recurring at least 2 hours daily for more than 3 months and clinically without causal lesions. Its pathophysiology is unclear, so there is no fully effective treatment. The aim of this work is to study the efficacy of clonazepam treatment in burning mouth syndrome. To this end, a search for 'BURNING MOUTH SYNDROME' AND 'CLONAZEPAM' was carried out on PubMed. After applying the inclusion and exclusion criteria, 17 studies were analysed. The great heterogeneity between the studies makes it difficult to compare them. The guidelines used to prescribe clonazepam in each article and the ways of analysing the results varied widely. However, clonazepam has been effective in all but one of the studies. It is therefore concluded that clonazepam is effective in the treatment of burning mouth syndrome, but more research is needed to determine doses, guidelines and duration of treatment.

Keywords: Burning mouth syndrome, clonazepam, effectiveness.

Ainhoa Ruiz-Guerrero, Maialen Mendizabal-Iraeta, Javier Alberdi-Navarro

Bidalia: 25/02/06
Onartua: 25/07/07
http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.5212

1. Sarrera

Aho suminduaren sindromea (ASS) aho barruko sumindura edo disestesia-sentsazioa bezala definitzen da, egunero gutxienez 2 orduz errepikatzen dena, 3 hilabete baino gehiagoz, kausazko lesio nabarmenik gabe azterketa eta ikerketa klinikoan (1).

ASSa alde bikoa izaten da, eta haren intentsitateak gorabeherak izan ohi ditu. Lokalizazio unilaterala posiblea izan arren, beti da nerbio periferikoen anatomiarekiko independentea. Kokapenik ohikoena mihia izaten da, batez ere, mihiaren punta eta aurreko bi herenak. Erredurarekin batera, xerostomia, disestesia eta dastamenaren alterazioa egon daitezke. Gainera, aho suminduaren sindromea aldaketa somatosentsorialekin edo gabe ager daiteke. Aipatzekoa da sintomen hasiera pazienteen erdietan berez agertzen dela, baina heren batek hortz-prozedura batekin edo beste faktore mediko abiarazle batekin lotzen duela mina (2). Prebalentzia handia dago emakume perimenopausikoen artean, eta azterlan batzuek nahasmendu psikosozial eta psikiko komorbidoak erakusten dituzte (3). Laborategiko eta garun-irudiko ikerketa berriek aldaketak adierazi dituzte nerbio-sistema zentral eta periferikoetan (4,5). Hortaz, diagnostikoa eta tratamendua zailak dira oraindik, eta tratamenduei emandako erantzunak mugatuak izan dira. Bitartean, ASSaren tratamenduari buruzko hainbat ikerketa egin dira; horien artean, clonazepam bidezko terapia, eragin terapeutiko nahiko sendoak frogatu dituena (6).

1.1. Etiopatogenia eta fisiopatologia

ASSaren etiopatogenia ikertu izan denetan ez da kausa izan daitekeen ezer finkorik topatu. Hasiera batean, ASSaren patogenian neuropatia-funts komun bat iradokitzen zen eta, horregatik, egokiagoa zirudien ASSaren bi forma kliniko ezagutzea: "ASS primarioa" edo kausa organiko lokalak/sistemikoak identifikatu ezin zirenean, ASS esentziala/idiopatikoa da; eta “ASS sekundarioa", baldintza patologiko lokalen/sistemikoen ondoriozkoa eta, beraz, etiologiara bideratutako tratamenduarekiko sentikorra izan zitekeena. Irizpide horien arabera, ASS "idiopatikoa" eta "sekundarioa" "entitate patologiko" beraren bi azpitalde desberdin izan zitezkeen (7). ASS sekundarioa sortzeko gai ziren faktoreak lokalak (kandidiasia, liken laua, hiposialia) edo sistemikoak (medikazioak, anemia, B12 bitaminaren edo azido folikoaren defizientziak, Sjögren-en sindromea, diabetesa, hanka urdurien sindromea) izan zitezkeela deskribatu zen (2). Gaur egun idiopatiko eta sekundario moduan ez dira bereizten, behin etiologia tratatuta desagertzen bada ASS moduan ezin delako diagnostikatu irizpide diagnostikoen arabera, eta aldiz, etiologiatzat hartu den hori tratatuta sintomak mantentzen badira, funtsezko etiologia beste bat izan daitekeela ulertzen delako eta hau ASS idiopatikotzat hartu behar delako.

ASSaren fisiopatologia hein handi batean ezezaguna da, baina azken urteetan egindako aurrerakuntzei esker, badirudi ASSan alterazio neuropatikoak daudela. ASSa duten paziente gehienetan mekanismo neurogenikoen ebidentzia gero eta handiagoa den arren, ASSa duten pazienteen azpitalde txiki bat dago (≈ % 15), neurketa neurofisiologikoetan eta proba sentsorial kuantitatiboen (PSK) neurketetan anomaliarik erakusten ez duena (4).

Enbor entzefalikoaren erreflexuen erregistroek kalte-zeinuak erakutsi dituzte trigeminoaren nerbioan edo enbor entzefalikoaren zirkuituetan ASSa duten paziente tipikoen % 20ren inguruan. PSK eta mihiko mukosaren biopsiek are gehiago argitu dute nerbio-sistema periferikoak ASSaren minean duen eragina. Biopsiek erakutsi dute ASSa duten pazienteen mihipeko mukosan diametro txikiko epitelio-zuntzak nabarmen galtzen direla. ASSa duten paziente gehienek hipoestesia erakusten dute PSKan, bereziki kalterik gabeko hozteari eta berotzeari eta, neurri txikiagoan, hipoalgesiari dagokienez (8). Horrez gain, AASa duten pazienteetan PSKan adierazten diren proga termikoaren alterazioak mingainaren epitelioko Aδ nerbio-zuntz txikien kalte fokalaren ondorio dira (9).

Interesgarria da jakitea ASSan, hoztean eragina duten Aδ-en aferenteen zuntzak C zuntzak baino maizago kaltetuta daudenez, desoreka bat gertatzen dela zuntz txikiak nerbio-sistema zentralera sartzean. Baldintza normaletan Aδ zuntzek C nozizeptoreen seinaleztapen polimodalaren inhibizio tonikoa eragiten dutenez, Aδ zuntz-sistemaren kalte mota horrek, C zuntzen funtzioa nolabait zainduta, min sutsuaren etengabeko sentsazioa eragin dezake ASSan, min zentralaren antzera, sistemaren desinhibizioagatik (8).

Modalitate termikoetan funtzioa galtzeaz gain, PSKak funtzio-irabazia erakutsi du ASSa duten pazienteen proportzio txiki batean, hala nola beroarekiko hiperalgesian (10).

Erresonantzia magnetiko funtzionalarekin lortutako garun-irudiek egiaztatu dute ASSa duten pazienteek garun osoan, eta, bereziki, talamoan, garuna aktibatzeko eredu gutxituak dituztela, beste jatorri batzuetako min neuropatikoa duten pazienteen antzekoak (11).

Beste ikerketa batzuen arabera, mihi-nerbioaren blokeoak mina murrizten du ASSa duten pazienteen % 50ean, beste erdiek, berriz, min-intentsitate berdinarekin jarraitzen dute edo okerrera egiten dute. Beraz, mina murrizten den pazienteetan prozesu fisiopatologikoa nerbio-sistema periferikoan (NSP) gertatzen dela ulertzen da eta besteetan, ostera, nerbio-sistema zentralak (NSZ) eragin handiagoa daukala. Gainera, aipatzekoa da depresioa eta antsietatea gehiago agertzen direla zentraleko taldeetan (12).

Zenbait ikerketatan argitaratu zuten dopamina endogenoaren agortze bat dagoela putamenean. Horrek honako hipotesi hau garatzera eraman zuen: dopamina-opioide zerebralaren bidezko minaren kontrol inhibitzaile endogenoaren eraginkortasun eskasak pazienteari min neuropatiko kronikoa eragin diezaioke (8). Garuneko tonu dopaminergikoa baxu izatea nortasun-ezaugarri askorekin eta nahasmendu psikiatrikoekin lotu izan da ASSa duten pazienteetan (13). Beraz, garuneko jarduera dopaminergiko endogenoa gutxitua izateak min kronikoarekiko zein depresioarekiko kalteberatasun-bide partekatua izan lezake, eta horrek azalduko luke afekzio horien komorbilitatea (4).

1.2. Epidemiologia

Epidemiologia oso aldakorra izan da erabilitako irizpide diagnostikoen arabera (13), izan ere, % 1,73ren eta % 7,72ren artekoa dela uste da (14). Ohikoagoa da 50 urte baino gehiago duten emakumeetan, zehazki, emakume perimenopausikoetan (3,5). Sintomak, normalean, klimaterioa izan baino 3 urte lehenago edo 12 urte geroago has daitezke (14,16). Hala ere, gizonek ere gara dezakete aho suminduaren sindromea, 1:7 bitarteko erlazioan gutxi gorabehera, emakumeekin alderatuta. Adinak aurrera egin ahala, badirudi prebalentziak gora egiten duela. Edozein adin-talderi eragin diezaioke, nahiz eta batez besteko adina 61 urtekoa izan. ASSa oso gutxitan agertzen da 30 urte bete aurretik (14).

1.3. Zeinu klinikoak eta sintomak

ASSa deskribatzeko gehien erabiltzen den terminoa sumindura da. Hala ere, beste zenbait deskriptore ere erabiltzen dira: “ziztakaria”, “pultsakaria”, “gogaikarria”, edo “inurridura edo harea-sentsazioa” (4,5). Sintoma sentsorialak ditu ASSak, hala nola min sutsua, disgeusia, disestesia, dastamenaren galera edota parestesia (17). Mina, batez ere, alde bikoa eta simetrikoa izan ohi da eta paziente gehienek mina nabaritzen dute ahoaren leku batean baino gehiagotan. Leku horiek mihiaren punta (% 71), ezpainak (% 50), mihiaren alboko ertzak (% 46), mihiaren gainaldea (% 46), ahosabaia (% 46), goi-hezur albeolarreko oia (% 25), aho-mukosa (% 21), behe-hezur albeolarreko oia (% 19), eztarria (% 19) eta aho osoa eta eztarria (% 7) dira (18).

Oro har, minak egunean zehar okertzeko joera du; hau da, pazienteek, gehienetan, ez dute minik izaten gauean eta esnatzean, edo intentsitate baxuagokoa izaten da, baina patroi desberdinak ere agertzen dira. Pazienteen ia erdiek min gutxiago nabaritzen dute gauean goizarekin edo

arratsaldearekin alderatuta, edo minaren intentsitate berdina nabaritzen dute egun osoan zehar. Paziente gehienek eguneroko min iraunkorra baina aldizkakoa deskribatzen dute (19).

ASSa duten pazienteen % 50i, sintomak berez hasten zaizkio, ez baitute faktore identifikagarri eragilerik izaten. Bestalde, pazienteen herenek sintomen hasiera hortz-prozedura batekin edo beste faktore mediko abiarazle batekin lotzen dute. Behin sumindura hasten denean, urte askotan mantendu ohi da (16). Zenbait kasutan sintomen berezko igorpena gertatu da, baina duela gutxi egindako bost urteko ikerketa baten arabera, ebazpena, berezkoa edo tratamenduaren ondoriozkoa, kasuen ehuneko bostean baino gutxiagotan gertatzen da (20).

Paziente gehienetan, sumin-sentsazioa areagotu egiten da tentsioarekin, nekearekin, hizketarekin edota elikagai beroekin. Era berean, sumin-sentsazioa loarekin, otorduekin, elikagai hotzekin, lanarekin, distrakzioarekin eta alkoholarekin murrizten da (21). Aho-lehortasuna ohiko kexa da, eta % 46ren eta % 70en arteko prebalentzia du ASSan (3). Listu-fluxu ez-estimulatua murriztuta dago ASSa duten pazienteetan, kontrolekin alderatuta; baina listu-fluxu estimulatuak, berriz, ez du murriztapenik aurkezten. Hori horrela, listu-funtzioa mantenduta dagoela adierazi da, baina listu-fluxu ez-estimulatua murriztuta izateak pazienteek nabaritzen duten xerostomia azal dezake (22,23). Bestalde, disgeusia ASSa duten pazienteen bi herenek baino gehiagok dute. Disgeusiaren izaera asko aldatzen da ASSa duten pazienteen artean. Gustuaren modalitate guztiei eragin diezaieke, baina sarriago deskribatzen da zapore "mingotsa" edo "metalikoa" (21).

Askotan, ASSa egoera psikologiko ezberdinekin lotu izan da, baina faktore psikologikoak edota emozionalak, nortasun-ezaugarriak edo bizi-gertakariak ezin dira zuzenean ASSaren kausatzat hartu. Hala ere, faktore psikosozialek zenbait gizabanako bultza ditzakete min mota hori pairatzera, eta, sintomak ezarri ondoren, afekzioa iraunaraz dezakete (4).

1.4. Irizpide diagnostikoak

International Classification of Orofacial Pain (ICOP) sailkapenaren azken edizioaren arabera ASSaren irizpide diagnostikoak hauek dira (1) (1. taula).

1. taula. ASSaren irizpide diagnostikoak (1).

A)	Ahoko mina, B eta C irizpideak betetzen dituena.
B)	Eguneroko min errepikaria, egunean 2 ordu baino gehiagoz, 3 hilabete baino gehiagoz.
C)	Minak 2 ezaugarri hauek ditu: 1. Erredura. 2. Aho-mukosan superfizialki nabaritzea.
D)	Aho-mukosak itxura normala du, eta miaketa klinikoa, proba sentsorialak barne, normalak dira.
E)	Ez dauka beste diagnostiko aproposagorik ICOP edo ICHD-3-n.

1.5. Aho suminduaren sindromearen maneiua: tratamendu-aukerak

Sindrome honentzako tratamendu guztiz efektiborik oraindik ez da topatu, eta ez dago behin betiko sendabiderik. Ondorioz, ASSari lotutako faktoreek eta paziente horietan hautemandako nahasmendu psikologikoek arreta handia merezi dute tratamenduaren unean (7).

Sindrome mingarri honen izaera kronikoa dela eta, prozedura terapeutikoak sintoma nagusiaren tratamenduan zentratu behar izan dira bereziki (mina). Horretarako, zenbait farmako erabili izan dira (6).

Kapsaizina P substantziaren biosintesia eta garraio axiala inhibitzen dituen substantzia da. TRPV1 kanalen Ca2+-ren mendeko desentsibilizazio selektiboa eta itzulgarria eraginez analgesia eragiten du (24). Hobekuntza mugatua da, sintomak ez direlako erabat igortzen eta hobekuntza ez delako denboran mantentzen. Gainera, jakinarazi da paziente batzuek min sutsu iraunkorra sentitzen dutela kapsaizina behin eta berriz aplikatu ondoren (25).

Clonazepama ASSan erabiltzen den beste tratamendu mota bat da eta sistemikoki, topikoki edo konbinatuta eman izan da (26). Clonazepam, 5-(2-klorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-bentzodiazepin-2-ona, gehien erabiltzen den bentzodiazepinetako bat da eta GABA (azido gamma-aminobutirikoa) moduladorea eta antikonbultsiboa da. Ikerketek iradoki dute clonazepama beste bentzodiazepina batzuk baino eraginkorragoa dela ASSaren sintomak kontrolatzeko. Horren arrazoi posibleak dira: clonazepamak bentzodiazepinen hartzaile zentralekin bat egiteko joera duela, garuneko sistema serotoninergikoan eragin handia duela eta erdibizitza luzeagoa duela, eta horrek, abstinentziaren albo-ondorio gutxiago eragiten ditu eten ondoren (27). Clonazepam topikoa etiologian oinarritutako modalitate hipotetiko bat da, eta albo-ondorio mugatuak ditu. Clonazepamaren efektu sistemiko eta topiko hori GABA hartzaileen gaineko ekintza agonistaren bidez gauzatzen dela uste da (26) eta GABA hartzaileak ahoko mina eta dastamena seinaleztatzeko bideetan zehar banatuta daude (28). Zenbait ikerketak adierazten dute GABAren analogoen aplikazio topikoak murriztu egiten duela min sumingarri esperimentala (27,29).

Antidepresiboak ere erabiltzen dira ASSa tratatzeko. Ikerketek erakutsi dute antidepresibo triziklikoek (adibidez, amitriptilinak) ASSa duten pazienteen kopuru esanguratsu batean mina arintzen dutela (30).

Azido alfa-lipoikoa (AAL) zelula-barneko glutatioi-mailak handitzeko gai den antioxidatzailea da eta erradikal askeak desagerrarazteko gai da, nerbio-konponketan jarduera bat eraginez. Aztertu da eraginkorragoa dela AAL psikoterapiarekin batera ematen denean (31).

Azkenik, pazienteek terapia "kognitiboak" edo "kognitibo-konduktualak" jasan behar dituzte; izan ere, litekeena da ASSaren espektroan minaren osagai psikogeno indartsu eta konplexua izatea (7).

Funtsezkoa da aho suminduaren sindromearen tratamenduan clonazepamaren erabilera ikertzea, baldintza kroniko horrek pazienteen bizi-kalitatean eragin negatiboa duelako. Gainera, oraindik, ASSaren fisiopatologia ez da erabat ulertzen eta ez dago guztiz eraginkorra den tratamendurik. Clonazepamak sintomak arindu ditzakeela erakutsi du, baina ez dago protokolo estandarizaturik farmako honekin ASSa tratatzeko. Horren ondorioz, aho suminduaren sindromea clonazepamarekin tratatzen duten ikerketen bilaketa egin da.

2. Helburuak

Clonazepamaren bidezko tratamenduaren eraginkortasuna aztertzea aho suminduaren sindromean, eta horretarako, clonazepamerako protokolo eraginkor eta seguru bat ezartzea proposatzen da, tratamenduaren dosia, maiztasuna eta iraupena zehaztuz. Era berean, clonazepam topikoaren formulazio desberdinak alderatzea da helburua, aho suminduaren sindromearen mina murrizteko eraginkorrena zein den zehaztuz. Halaber, mina ez den sintometan clonazepamaren eraginkortasuna zehaztea planteatzen da, eta clonazepama etengabe erabiltzeak epe luzera izan ditzakeen ondorio kaltegarriak ikertzea ere garrantzitsua da. Gainera, clonazepamaren tratamendua eten ondoren aho suminduaren sindromearen sintomak arintzean dituen ondorio onuragarrien iraupena zehaztea bilatzen da, eta azkenik, aho suminduaren sindromea duten pazienteetan clonazepam bidezko tratamenduaren erantzun positiboa aurreikus dezaketen faktore demografikoak edo klinikoak aztertzea.

3. Materiala eta metodoak

Hurrengo galdera klinikotik abiatuta *"Eraginkorra da clonazepamaren tratamendua aho suminduaren sindromea duten pazienteetan?"* PICO galdera planteatu zen, lanaren bilaketa bideratzeko asmoarekin (2. taula).

2. taula. PICO galdera.

Pazientea (P)	Aho suminduaren sindromea duten pazienteak
Interbentzioa (I)	Clonazepam
Konparazioa (C)	Ez da aplikatzen
Emaitzak (O)	Minaren murrizketa

PICO galderari erantzuten zion bilaketa bat egin zen 2023ko irailaren 29an PubMed orrian. Bilaketa elektronikoan erabilitako hitz gakoak "BURNING MOUTH SYNDROME" eta "CLONAZEPAM" izan ziren eta egindako bilaketa "BURNING MOUTH SYNDROME" AND "CLONAZEPAM" izan zen. Hasierako bilaketan 88 artikulu zeuden eta barneratze- eta baztertze-irizpideak aplikatu ondoren, 17 artikulu geratu ziren.

Barneratze-irizpideak:

1) Aho suminduaren sindromearekin diagnostikatutako pazienteak izatea.
2) Ingelesez idatzita egotea.
3) Ikerketa primarioak izatea: ikerketa deskriptibo erretrospektiboak, ausazko entsegu klinikoak, kasu-kontrol ikerketak eta ikerketa kliniko ez kontrolatuak.
4) Clonazepamaren eraginkortasuna aztertzea.
5) Gizakiekin egindako ikerketak izatea.
6) Azken 25 urteetan argitaratutako artikuluak izatea (1998-2023).

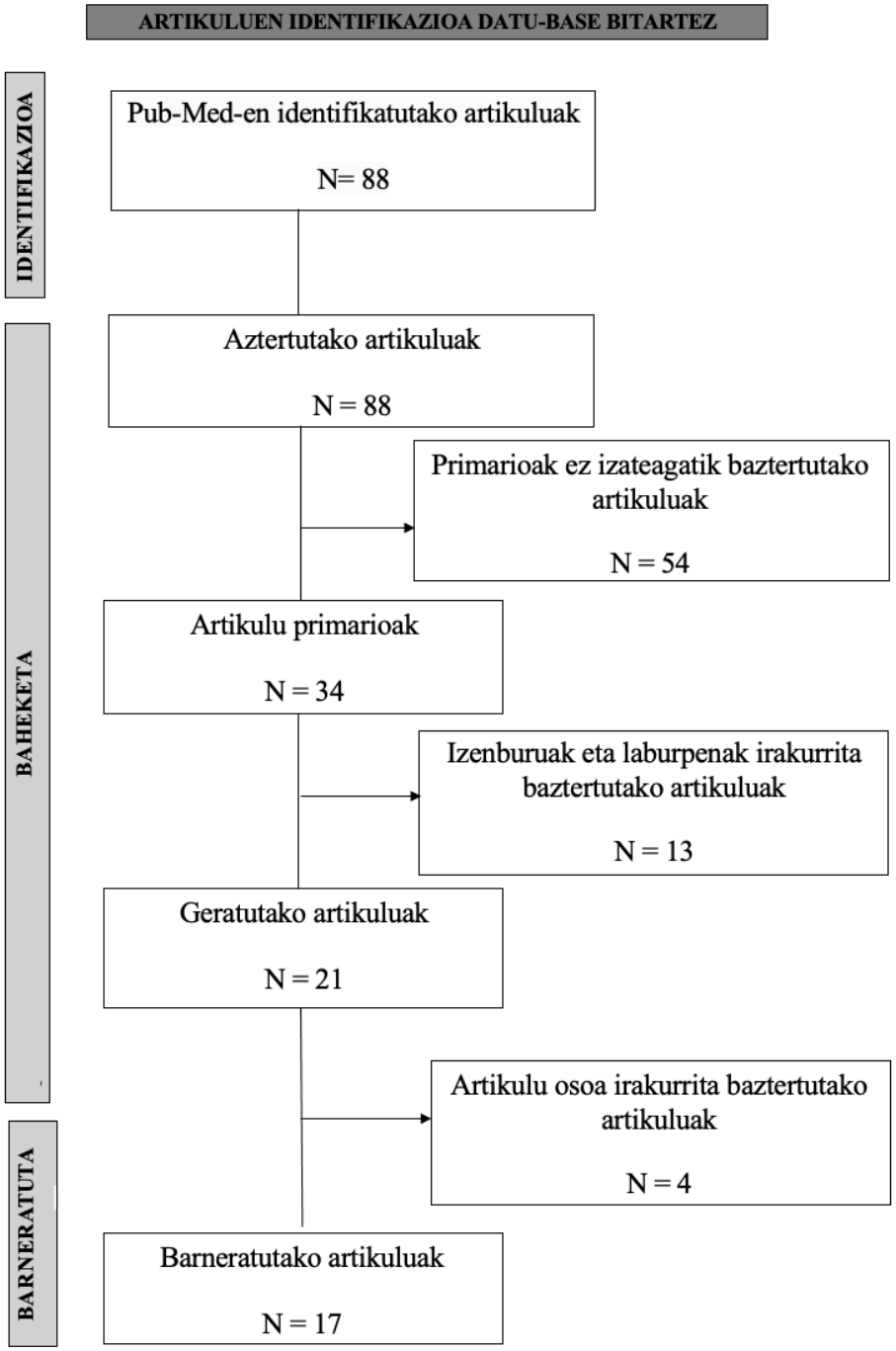
Baztertze-irizpideak:

1) Ikerketa sistematikoak, meta-analisiak, editorearentzako gutunak, errebisio narratiboak, kasu-informeak eta iruzkinak.
2) Clonazepama beste tratamenduren batekin elkartuta aztertzea.

4. Emaitzak

Guztira 17 artikulu aztertu dira, 1998 eta 2023 bitartean argitaratuak izan direnak. Aztertu diren ikerketen artean heterogeneotasun handia dago eta horregatik, emaitzak azaltzeko orduan ikerketa motaren arabera sailkatu dira. 7 ikerketa deskriptibo erretrospektiboak dira, beste 7 ausazko saiakuntza klinikoak eta 3 ikerketa kliniko ez-kontrolatuak. Artikuluak lortzeko jarraitutako prozesua PRISMA fluxu-diagraman agertzen da (32) (1. irudia).

1. irudia. PRISMA fluxu-diagrama.



Lehenik, ikerketa deskriptibo erretrospektiboen emaitzak aztertuko dira (3. taula).

3. taula. Ikerketa deskriptibo erretrospektiboen emaitzak.

IKERTZAILEAK	N	TRATAMENDUA	EMAITZAK			ALBO-ONDORIOAK
Shin *et al.* 2023 (33)	41	Clonazepam ahoan disolbatu eta irentsi. 0,75 mg 2 astez (1-1-1). 1,5 mg beste 4 astez (1-1-1).	% 78k hobekuntza suminduran	IEA tdu. aurretik 6,56	Sumindura + dastamenaren alterazioa: IEA aldaketa esanguratsua (p = 0,02)	Ez
				IEA tdu. ondoren (6 aste) 5,34		
			Listu-fluxu + disgeusia hobekuntza: ez esanguratsua			
			Egoera psikologikoaren arabera hobekuntza: ez esanguratsua			
Rossella *et al*. 2022 (34)	82	Clonazepam topikoa. 5 ml soluzioa, 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioa. 5 minutuko irakuzketa eta bota. 4 aldiz/egunean, beharraren arabera.	Sintomen intentsitatea tdu. aurretik eta ondoren ZBEaren arabera (6 hilabetera) 4,5 vs 3,0 (p < ,001)			Ez
Fenelon *et al.* 2017 (35)	23	Clonazepam 0,1 mg-ko 10 tanta lotara joan aurretik (0-0-1).	HZE tdu. aurretik 7,1 ± 2,0 → 6 astera 4,9 ± 2,4 (p < 0,0001)→ 3 hilabetera 4,4 ± 2,0 (p = 0,224).			% 30,4. Albo-ondorio larririk ez. Astenia ohikoena (% 8,7).
Kuten-Shorrer *et al*. 2017 (36)	57	Clonazepam topikoaren soluzioa 0,1 mg/ml edo 0,5 mg/ml. Ahoan 5 minutuz mantendu eta bota eguenan 2-4 aldiz. (Jarraipenaren media 7 aste).	ZBE: 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioan	% 81ek hobekuntza (26/32). % 32,5eko hobekuntza (p = 0,453)		% 15,5. Bi taldeen arteko desberdintasunik ez. Sedazioa ohikoena.
			ZBE: 0,5 mg/ml-ko kontzentrazioan	% 88k hobekuntza (22/25). % 75eko hobekuntza (p < 0,01)		
			0,5 vs 0,1 mg/ml (P < 0,01)			
Rodríguez-de Rivera-Campillo *et al.* 2010 (37)	33	Clonazepam topikoa.	Tratamendua hasi eta 18 hilabetera, %37,4tik	%24,2 hobekuntza		Ez zehaztu.
				% 12,1 hobekuntzarik ez		
				% 1,1 okertu		
			Binaka aztertzean	Hobekuntza eta hobekuntzarik ez (p < 0,04)		
				Hobekuntzarik ez eta okertu (p < 0,71)		
				Hobekuntza eta okertu (p < 0,56)		
Amos *et al.* 2013 (38)	36	Clonazepam topiko eta sistemikoa, ahoan disolbatu eta irentsi. 1. astea: 0-0-1	ZBE eskalaren araberako media 1. tdu. aurretik 6,9 ± 0,3 3 hilabetera 3,8 ± 0,4 (p < 0,05)→ 6			% 33-30,5ek albo-ondorio arinak, logura

		(guztira 0,5 mg), 2. astea: 1-0-1 (guztira 1 mg) eta 3. astea 1-1-1 (guztira 1,5 mg). Sintomak hobetu ezean eta albo-ondoriorik izan ezean, dosia igo zezaketen.	hilabetera 4,7 ± 0,4 ($p < 0,05$). 2. Biak elkartuta: % 69,2 ± % 0,1eko hobekuntza jasan (% 50 hobekuntza partzial moduan ezarrita)			ohikoena izanik.
			% 50 hobekuntza partzial moduan ezarrita		% 16,7 hobekuntza partziala	
					% 47 hobekuntza nabarmena	
					% 33,3 sendaketa (gazteagoak)	
			Korrelazioa	EZ	Dosifikazio-araubidea eta min-murrizketa	
					Aurretiko minaren iraupena eta min-murrizketa	
				BAI	Tratamendu aurretik izandako minaren intentsitatearen eta minaren murrizketa ($p = 0,022$)	
					Adina eta min-murrizketa ($p = 0,031$)	
Barker *et al.* 2009 (39)	21	Clonazepam 0,25 mg (1-0-1)	IEA batez bestekoa tdu. aurretik 8,0 tdu. ondoren 5,8 ($p = 0,003$ esanguratsua). Jarraipena aste bat baino gutxiagotik 4 urtera aldatu.		% 71,2 guztiz edo partzialki hobetu	Ez zehaztu.
					% 28,6 ez hobetu	
			Bizi-kalitatearen aldaketak, hobetutako sintomak		Xerostomia % 47,6	
					Disgeusia % 37,5	
					Antsietatea % 50	

Tdu.: Tratamendua, IEA: Ikusmen-eskala analogikoa, HZE: Hitzezko zenbakizko eskala, ZBE: Zenbakizko balorazio-eskala

Shin et al.en (33) emaitzetan hobekunza esanguratsua izan zen soilik sumindura eta dastamenaren alterazioa batera zituzten pazienteetan (p = 0,02) (3. taula). Sumindura soilik edo sumindura eta xerostomia zituzten pazienteetan, ordea, IEA aldaketak ez ziren esanguratsuak izan (p = 0,84 eta p = 0,25). Clonazepamaren eraginkortasuna egoera psikologikoaren arabera ere aztertu zuten, baina lortutako emaitzak ez ziren esanguratsuak izan terapiaren eraginkortasuna baloratzeko gaixotasun psikologikoak eta osasuntsu zeuden pazienteak alderatzean. Beste zenbait faktore ere aztertu zituzten, hala nola listu-fluxuaren araberako hobekuntza, disgeusiaren araberako hobekuntza eta sintoma laguntzaileen araberako hobekuntza. Listu-fluxu eta disgeusiaren araberako tratamenduaren erantzunak ez ziren esanguratsuak izan, beraz terapiaren eraginkortasuna disgeusia eta listu-fluxuaren arabera ez zen aldatu. Sintoma laguntzaileen konbinazioaren arabera, ordea, tratamenduan hobekuntza nabarmenagoa egon zen sumindura eta disgeusia batera zituzten pazienteetan, tratamenduaren hobekuntzak esanguratsuak izan ziren (p = 0,02).

Rodríguez-de Rivera-Campillo et al.en (37) ikerketatik, % 37,4k (N = 34) clonazepam topikoa erabili zuten, gainerako pazienteek beste tratamendu mota bat jaso baitzuten. Emaitzak esangurtasuak ote ziren aztertzeko, binaka aztertu zituzten. Hobekuntza nabaritu zuten eta hobekuntzarik nabaritu ez zuten pazienteak alderatzean, emaitzak esanguratsuak izan ziren (p < 0,04). Aldiz, okertu ziren hobekuntza izan zuten pazienteak (p < 0,56) eta hobekuntzarik izan ez zuten pazienteak(p < 0,71) alderatzean, emaitzak ez ziren esanguratsuak izan.

4. taula. Ausazko entsegu klinikoen emaitzak.

EGILEAK	N	ERABILITAKO TRATAMENDUA	HOBEKUNTZA SINTOMETAN		ALBO-ONDORIOAK
Zborowski *et al*. 2022 (40)	57	Clonazepama zurrupatu (mg) 1. astean (0,5-0-0) 2. astean (0,5-0-2) 3. astean (0,5-0,5-2) 4. astean (0,5-0-0,5)	IEA: minaren batez bestekoa tdu. aurretik 6,5 ± 1,5 tdu. ondoren (12 aste geroago) 3,07 ± 1,83 (p < 0,000)	% 17k hobekuntzarik ez % 71,4k hobekuntza % 10,7 sendatu	2k tdu. utzi behar izan zuten albo-ondorioengatik.
Arduino *et al*. 2016 (41)	15	Clonazepama zurrupatu (mg), listua minaren lekuan mantendu 3 minutuz eta bota. 3 astez (1-1-1)	Tdu. hasi eta 12 astera	IEA: p = 0,33 (ez esanguratsua) McGill: p = 0,005 MMI: p = 0,013 AOIP-49: p = 0,25 (ez esanguratsua)	% 33. Zorabioak, sukarra, buruko mina eta apetituaren galera.
			Antsietate- eta depresio-mailak estatistikoki ez aldatu tdu. aurretik eta ondoren		
Jurisic Kvesic *et al*. 2015 (42)	22	Clonazepam konprimitua (mg) 2 astez (0,5-0-0) 2 astez (0,5-0-0,5)	Test desberdinen emaitzak tdu. aurretik eta ondoren (hilabete batera). Test guztien emaitzak esanguratsuak (p < 0,05)	IEA 6 ± 4 → 3 ± 2 BDI 21 ± 4,8→ 4 ± 3,7 NSZLE 14,2 ± 3,1 → 8 ± 1,8 FM-36 73,4 ± 5,2→ 86 ± 4,7	% 22,7*. Logura, zorabioak eta goragaleak.
			Disgeusian eta xerostomian aldaketarik ez		
Heckmann *et al*. 2012 (43)	10	9 astez 0,5 mg clonazepam edo plazeboa egunean behin.	Minaren indizeak (clonazepam vs plazebo)	Aldatu saioen artean (F [4,72] = 16,8; p < 0,001) baina esanguratsuagoa clonazepam	Ez

					taldean ((F [4,72] = 3,11; P = 0,11).	
			Dastamena (clonazepam vs plazebo)		Bi taldeetan hobetu (F [2,36] = 4,18; p = 0,023) baina desberdintasunik ez (F [2,36] = 0,19; p = 0,83).	
			Listu-fluxua (clonazepam vs plazebo)		Bi taldeetan hobetu (F [4,72] = 2,79; p = 0,033) baina desberdintasunik ez (F [4,72] = 2,40; p = 0,06).	
			Tdu.ak ez du aldaketarik eragin egoera psikologikoan			
Rodríguez de Rivera Campillo *et al*. 2013 (44)	34	Clonazepam topikoa. 0,5 mg-ko konprimitu bat disolbatu 3 minutuz ahoan eta gero bota. Gehienez egunean 4 konprimitu (2 mg clonazepam egunean gehienez).	IEA hilabete batera	% 50eko hobekuntza	Clonazepam 23 / plazebo 4 (p < 0,05)	%15,5*. Logura jasan zuten albo-ondorio moduan, baina ez zuten tratamendua eten behar izan.
				Sendaketa	Clonazepam 5 / plazebo 1 (p > 0,05).	
			IEA 6 hilabetera	% 50eko hobekuntza	Clonazepam 23 / plazebo 2 (p < 0,05)	
				Sendaketa	Clonazepam 3 / plazebo 0 (p > 0,05).	
Grémeau-Richard *et al*. 2010 (12)	20	Lehenengo hitzorduan lehenengo injekzioa jarri (lidokaina edo plazeboa), bigarren hitzorduan (aste batera) bigarren injekzio bat + clonazepam preskribatu 3 astez. Konprimitu erdia (1 mg) 3 minutuz disolbatu eta bota, egunean hiru aldiz, 3 astez.	IEA murrizketaren batez bestekoa 21 egun ondoren: 2,1±2,6 cm (p = 0,002 esanguratsua).		N = 7. 2-8cm murriztu	Ez zehaztu.
					N = 6. 1-2 cm murriztu	
					N = 4. hobekuntzarik ez	
					N = 3. okerrera	
			Murrizketaren batez bestekoa nabariagoa talde periferikoan (2,9 ± 3,1 cm) talde zentralarekin alderatuz (0,5 ± 1,1 cm), desberdintasuna oso			

			nabarmena izan ez arren (p = 0,07).				
Gremeau-Richard *et al*. 2004 (45)	24	Clonazepam topikoa. 1mg-ko konprimitua ahoan disolbatu 3 minutuz eta bota. 14 egunez (1-1-1, 3 mg egunean).	2 astera batez bestekoak:	Clonazepam: 6,0 ± 0,3 → 3,5 ± 0,7 (p = 0,01, esanguratsua).	% 30ean okertu: N = 3	<u>1. taldea</u> (N = 9) oso eraginkorra (balioak 4-7 jaitsi). <u>2. taldea</u> (N = 7) eraginkortasun partziala (balioak 2-3 jaitsi). <u>3. taldea</u> (N = 6) 3k hobekuntzarik ez eta 3 okertu	% 37,5 tratamendu-taldean eta % 25 plazebo-taldean. Ohikoenak logura, suminduraren handitzea, hiposialia, erreflexu gastroesofagala, espasmofilia eta portaera euforikoa.
				Plazebo: 6,2 ± 0,4 → 5,5 ± 0,4 (ez esanguratsua)	% 30ean okertu: N = 2 % 50ean okertu: N = 1		
			Minaren intentsitatearen aldaketa tratamendua aplikatu eta 5 minutura tdu. eta plazebo artean ez zen esanguratsua izan.				
			6 hilabetera	7/16 oraindik eraginkorra (balioak 2 edo gehaigo murriztu ziren hasierarekin alderatuta).			
				3/16 murrizketa baina balioak < 2 murriztu.			
				3/16 duo. utzi eraginkortasunik ez izateagatik edo albo-ondorioak izateagatik (logura).			
				3/16 paziente galdu			

Tdu.: Tratamendua, IEA: Ikusmen-eskala analogikoa, MMI: Momentuko min-intentsitatea, AOIP-49: Ahoko osasunaren inpaktuaren profila, BDI: Beckeko Depresioaren Inbentarioa, NSZLE: Neuropatia-sintoma eta zeinuen Leeds-en ebaluazioa, FM-36: Osasun-inkesta galdetegiaren forma motza. Izartxoa (*) daramaten portzentajeak eskuz kalkulatuak izan dira.

Ausazko entsegu klinikoen emaitzen artean (4. taula), clonazepama beste tratamendu batekin alderatzen duten 3 artikulu daude, zehazki, mihi-babeslearekin (40), LLTTarekin (41) eta akupunturarekin (42). Hirurek IEA eskala erabili zuten hobekuntza aztertzeko. Zborowski et al. (40) eta Jurisic Kvesic et al.ek (42) lortutako emaitzak IEA eskalaren arabera esanguratsuak izan ziren. Arduino et al.ek (41)lortutako emaitzak, berriz, ez ziren esangurtasuak izan.

Gainera, hiru artikuluek clonazepamaren tratamendua plazeboarekin alderatzen dute (43-45) eta hiruretan minaren intentsitatearen jaitsiera esanguratsua izan zen.

Ausazko entsegu klinikoekin amaitzeko, Grémeau-Richard et al.ek (12) (N = 24) egindako ikerketan, mihiko nerbioaren blokeoak bat-bateko min-suminduran dituen ondorioekin eta clonazepam topikoaren ondorioekin izan dezakeen erlazioa ikertu zen. Minaren intentsitatearen murrizketa esanguratsua izan zen. Minaren intentsitatearen murrizketaren batez bestekoa nabariagoa izan zen talde periferikoan talde zentralarekin alderatuta, desberdintasuna oso nabarmena izan ez arren. Talde periferikoan lidokainaren injekzioak IEA eskala murriztu zuen plazeboaren injekzioarekin alderatuta. Talde zentralean, aldiz, lidokainaren injekzioak IEA eskala handitu zuen plazeboarekin alderatuta. Halaber, ez da albo-ondoriorik aipatzen.

Emaitzekin bukatzeko, ikerketa kliniko ez-kontrolatuen emaitzak aurkeztuko dira (5. taula).

5. taula. Ikerketa kliniko ez-kontrolatuen emaitzak.

EGILEAK	N	ERABILITAKO TRATAMENDUA	HOBEKUNTZA SINTOMETAN		ALBO-ONDORIOAK
Ko *et al*. 2012 (46)	100	Clonazepam 0,5 mg gauean 2 astez. Hobetu: dosia mantendu beste 2 astez. Mina ez hobetu: 2 aste 2 dosi egunean. Albo-ondorioak nabaritu: erdia (0,25 mg).	IEAko balioen aldaketak tdu. aurretik eta 4 astera.	Sumindura: 5,3 → 3,5 ($p < 0.001$) Eff-life: 5,0 → 3,5 ($p < 0,001$) Xerostomia: 4,0 → 2,0 ($p < 0,001$).	% 2*
Grushka *et al*. 1998 (47)	30	Clonazepam 0,25 mg gauean astebetez. Hurrengo asteetan dosia igotzeko aukera, 0,25 mg gehienez astean, 3 mg-ko dosia hartu arte egunean, 3 dositan.	1. taldea: hobekuntza eta medikazioa erabiltzen jarraitu (N = 13, % 43). 2. taldea: hobekuntza + medikazioa utzi, albo-ondorioak / beste arrazoi bat (N = 8, % 27). 3. taldea: eraginkortasunik aurkitu ez edo okertu eta tratamendua hartzeari utzi (N = 9, % 30).		Ez zehaztu.
Woda *et al*. 1998 (48)	25	Clonazepam konprimitu 1/4 (0,5 mg) disolbatu 3 minutuz eta bota. Bi/hiru aldiz egunean. Dosia egokitu ahal zuten konprimitu 1/4 eta 1/2 bitartean. Tratamendua 10 egun.	IEA media tdu. aurretik 6,2 ± 0,3, 4 aste ondoren 3,0 ± 0,5 ($p < 0,001$) eta 3-29 hilabetera 2,6 ± 0,5 ($P < 0,05$) (%52ko murrizketa).	1. taldea (N = 6): hobekuntzarik ez eta tratamendua utzi. 2. taldea (N = 9): hobekuntza partziala eta tratamendua ez utzi. 3. taldea (N = 10): sendaketa. 1-3 hilabetera, mina berriz agertu (moderatuago) eta tdu. berriz hastean, desagertu mina.	Ez

Tdu.: Tratamendua, IEA: Ikusmen-eskala analogikoa, Eff-life: Aho-hortzetako afekzioen eragina eguneroko bizitzan. Izartxoa (*) daramaten portzentajeak eskuz kalkulatuak izan dira.

5. taulan Grushka et al.ek (47) definitutako hiru taldeen arteko desberdintasun esanguratsu bakarra 1. eta 2. taldeen artean dago, zehazki, 2. taldeko pazienteak nagusiagoak direla 1. taldekoekin alderatuta ($p < 0,05$).
Ko et al.ek (46) ere erabili zuten IEA eskala, baina bi faktore aztertu zituzten, suminduraren hobekuntza eta Eff-life-aren (aho-hortzetako afekzioen eragina eguneroko bizitzan) hobekuntza. Aurreikus dezaketen faktoreak aztertuz, lortutako emaitzak honako hauek izan ziren: paziente ia gehienek hobekuntzak aurkeztu zituzten suminduraren balioetan eta Eff-life-aren puntuazioetan, baina zenbait egoeratan hobekuntzak nabarmenagoak izan ziren, hala nola arrisku psikologiko baxua zuten pazienteetan, medikazio psikiatrikorik hartzen ez zuten pazienteetan, listu-fluxu mantendua zuten pazienteetan, aho-ondoezaren iraupena 6 hilabete baino gehiagokoa zenean eta hasierako IEAko balio altuenak zituzten pazienteetan. Bestalde, parafuntziorik aurkezteak edo ez aurkezteak ez zuen eraginik izan tratamenduaren eraginkortasunean. Xerostomiaren hobekuntza ere esanguratsua izan zen. Ez hori bakarrik, aho-sintoma laguntzailerik ez zuten pazienteetan, hau da, soilik sumindura jasaten zuten pazienteetan (% 12), ez zuten hobekuntzarik izan suminduraren balioetan ezta Eff-life-aren puntuazioetan ere. Sumindura eta xerostomia (% 28), sumindura eta dastamenaren alterazioa (% 12) edo sumindura, xerostomia eta dastamenaren alterazioa (% 48) aurkezten zituztenek, berriz, hobekuntzak izan zituzten.

5. Eztabaida

Azken urteotan ASSaren terapia desberdinen eraginkortasuna aztertzen duten hainbat ikerketa egin dira eta, horietan, clonazepama ASSa tratatzeko eraginkorra dela ondorioztatu da (6,49). Hala ere, aztertutako ikerketetan badaude zenbait faktore azterlanen baliotasuna murrizten dutenak.

Aurkezten den lan honetan, ikerketa batetik bestera diagnostikatzeko irizpideak oso aldakorrak direla ikusi da. ASSa diagnostikatzeko ICOP sailkapenaren irizpideei (1) soilik Shin et al.ek (33), Rossella et al.ek (34) eta Zborowski et al.ek (40) jarraitu zieten. Gehienek, ebidentzian oinarrituta ez dauden irizpideak erabili zituzten (12,35,36,38,41-45,47,48). Beste zenbait artikuluk, berriz, ez zituzten ezta diagnostikatzeko irizpideak finkatu ere (37,39,46). Honek arazo bat sortzen du, adibidez, ASSaren epidemiologia ezartzean. irizpideak desberdinak direnez, epidemiologia oso aldakorra da (14). Aztertutako ikerketetako paziente guztiek ez zituztenez diagnostikatzeko irizpide berdinak, pazienteen ezaugarriak ikerketa batetik bestera aldakorrak izan zitezkeen eta hau tratamenduaren efektibitatea alderatzeko muga bat da.

Clonazepama ikerketa guztietan eraginkorra izan da Arduino et al.ek (41) egindako ikerketan salbu. Beraz, clonazepama eraginkorra da ASSa tratatzeko, Patton et al.ek (49) egindako ikerketa sistematikoan ondorioztatu zuten bezala.

Clonazepama eraginkorra izan arren, homogeneotasun falta bat dago artikuluen artean eta horrek protokolo bat zehaztea zailtzen du. Clonazepama ASSaren sumindura kontrolatzeko eraginkorra izan daiteke, baina gaur egun dauden ikerketekin, analgesia hori sortzeko beharrezkoak diren dosiak eta aplikatzeko erak ez daude zehaztuta (27). Aplikazio topikoaz gain, sistemikoaren eraginkortasuna ere demostratu egin da (50). Horren ondorioz, ikerketa honetan aztertutako tratamendu-dosiak eta jarraibideak desberdinak dira artikuluen arabera. Erabilitako dosi guztiak eraginkorrak izan ziren, Kuten-Shorrer et al.ek (36) erabilitako 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioa izan ezik. Hala ere, Rossella et al.ek (34) ere 0,1 mg/ml-ko kontzentrazioa erabili zuten eta haien kasuan clonazepama eraginkorra izan zen. Biek tratamendua hartzeko jarraibide berdina erabili zuten, 5 minutuko irakuzketa eta ondoren botatzea, gehienez 4 aldiz egunean, beharren arabera. Ondorioz, minaren aldaketa ebaluatzeko era izan daiteke aldakortasunaren jatorria, Rossella et al.ek (34) ez baitzuten zehaztu minaren hobekuntza nola neurtu zuten eta Kuten-Shorrer et al.ek (36) ZBE eskalaren bidez neurtu zuten. Clonazepama hartzeko protokoloari dagokionez, zenbait egilek jarraibide gorakor bat erabili zuten clonazepamaren tratamendua ezartzeko (33,38,40,42,46,47); beste batzuek, berriz, jarraibide berdina hartu zuten tratamendu osoan zehar (12,34-36,41,43-45,48) eta beste zenbait ikerketak, ordea, ez zuten aipatu jarraibidea nolakoa izan zen (37,39). Tratamendu-protokoloaren inguruko informazio zehatza ez ema-

teak zerradiztapen handia sortzen du aztertutako ikerketetan. Clonazepamaren jarraibide desberdinak eta haien eraginkortasuna aztertzen dituzten ikerketa gehiago behar dira.

Aurretik aipatu moduan, Arduino et al.en (41) ikerketako emaitzak ez ziren esanguratsuak izan suminduraren hobekuntzan. Bertan, clonazepameko 2 mg-ko pilula erdia zurrupatu, listua minaren lekuan mantendu 3 minutuz eta bota egiten zen, egunero 3 aldiz, 21 egunetan zehar. Jarraibide horrek berak eraginkortasuna adierazi zuen beste zenbait ikerketatan, hala nola Gremeau-Richard et al.ek (45) egindako ikerketan. Emaitzen arteko ezberdintasun hori ASSaren diagnostikoa egiteko erabili ziren irizpideekin eta laginen tamainarekin lot daiteke, Arduino et al.ek (41) paziente gutxiago tratatu zituzten. Hala ere, azken ikerketa horretan (41) ASSak pazientean dituen ondorioak neurtu zituzten beste galdetegi batzuk aztertuz, McGill eta MMI, eta horien aldaketa esanguratsua izan zen. Beraz, batzuetan suminduraren intentsitatea baino sintoma gehiago aztertzea garrantzitsua dela azpimarratu beharko litzateke.

Zenbait egilek terapia topikoa erabili zuten eta albo-ondorioak aurkeztu zituzten (36,41,44,45). Baina, ez da erlaziorik aurkitu clonazepamaren dosiaren eta albo-ondorioen prebalentziaren artean (27). Albo-ondorioak populazioaren % 15,5-% 37,5 bitartean agertu ziren, ikerketen arabera. Arduino et al.ek (41) eta Gremeau-Richard et al.ek (45) aztertutako pazienteek albo-ondorio gehiago jasan zituzten Kuten-Shorrer et al. (36) eta Rodríguez de Rivera Campillo et al.ekin (37) alderatuta. Lehenengoek dosi altuagoak erabili zituzten (3 mg/egun), Kuten-Shorrer et al.ek (36) (2 mg/egun) eta Rodríguez de Rivera Campillo et al.ek (44) (0,1mg/ml-0,5 mg/ml egunean 4 aldiz gehienez) erabilitako dosiekin alderatuta. Hala ere, terapia topikoa erabili zuten zenbait ikerketatan ez zen albo-ondoriorik egon, hala nola, Rossella et al. (34) (0,1 mg/ml-ko soluzioa) eta Woda et al.en (48) (1,5 mg/egun) ikerketetan. Gainera, Rossella et al.ek (34) eta Rodríguez de Rivera Campillo et al.ek (44) tratamendu luzeena izan zuten, 6 hilabetez mantendutakoa. Beraz, albo-ondorio gutxiago izan zituzten clonazepamaren dosi baxuagoa hartu zuten pazienteek eta ez zen erlaziorik aurkitu tratamenduaren iraupenaren eta albo-ondorioen prebalentziaren artean. Clonazepama ahoan mantendu eta gero irentsi edo zuzenean irensten duten ikerketekin alderatuta, soilik bi ikerketak zehazten dute clonazepama irensten duten ala ez (33,38): Amos et al.en (38) ikerketan % 33k albo-ondorioak izan zituzten, eta Shin et al.en (33) ikerketan, aldiz, ez zen albo-ondoriorik egon. Beraz, ezin da ondoriorik atera clonazepam sistemikoak sortzen dituen albo-ondorioen inguruan. Ikerketa askok tratamendua hartzeko jarraibiderik ematen ez dutenez, ezin da zehaztu clonazepam topikoak edo sistemikoak albo-ondorio gehiago ematen dituen.

Astenia, sedazioa eta logura berdintzat hartuta, ikerketa gehienek logura deskribatu zuten albo-ondorio modura (35,36,38,42,44,45). Deskribatutako bigarren albo-ondorio ohikoena zorabioak izan ziren, bi ikerketak deskribatu izan dutena (41,42). Beraz, ondoriozta dezakegu logura eta zorabioak albo-ondorio ohikoenak direla, Alvarenga-Brant et al.ek (5) egindako ikerketarekin bat datorrena.

Halaber, ikerketen jarraipena askotan laburregia da. Amos et al. (38) eta Gremeau-Richard et al.ek (46) Clonazepamaren eraginkortasuna ikertu zuten tratamendua amaitu eta 6 hilabetera soilik. Lehenengoan, tratamenduaren eraginkortasuna 6 hilabetera ez zen mantendu. Bigarrengoan, berriz, eraginkorra izaten jarraitu zuen % 43,75ean, % 18,75ean balioak murriztu ziren baina gutxiago (< 2 puntu) eta beste % 18,75ek tratamendua utzi behar izan zuten albo-ondorio edo eraginkortasunik ez izateagatik. Fenelon et al.ek (35) tratamendua 3 hilabetera eraginkorra ez zela ondorioztatu zuten, baina tratamendua zenbat denboraz hartu zuten ez zuten zehaztu. Rossella et al.ek (34) eta Rivera Campillo et al.ek (37) ere ikertu zuten tratamendua 6 hilabetera, baina kasu honetan tratamendua 6 hilabetez eman zen. Honek adierazten digu ikerketa gehiago behar direla clonazepamaren efektua denbora luzera ikertzen dutenak.

Aho suminduaren sindromeak dakartzan gainerako sintomak ikerketa gutxi batzuek aztertu dituzte eta elkarren arteko emaitzak desberdinak izan dira. Zenbait ikerketak ondorioztatu zuten listu-fluxuaren eta disgeusiaren aldaketa ez zela esanguratsua tratamendu aurretik eta ondoren (33,42,43).

Aipatzekoa da Heckmann et al.en (43) ikerketan hobekuntza nabarmena izan zela listu-fluxuaren eta dastamenaren aldaketan tratamendu-taldean eta plazebo-taldean, baina bi taldeen artean desberdintasuna ez zen esanguratsua izan. Barker et al.ek (39) eta Ko et al.ek (46), aldiz, xerostomian hobekuntza aztertu zuten, Barker et al.ek (39) % 47,6ko hobekuntza adieraziz. Azken lan horrek ere aztertu zuen disgeusiaren hobekuntza, % 37,5ekoa izanik. Antsietatearen hobekuntza tratamenduaren aurretik eta ondoren Arduino et al. (41) eta Heckmann et al.ek (43) ikertu zuten eta emaitzak ez ziren esanguratsuak izan. Barker et al.en (39) ikerketan, antsietatea populazioaren % 50ean hobetu zen. Azkenik, Ko et al.ek (45) Eff-life-aren bidez eta Jurisic et al.ek (42) BDI, NSZLE eta FM-36 testen bidez bizikalitatearen hobekuntza esanguratsua zela aztertu zuten, baina Arduino et al.ek (41) AOIP-49 testaren bidez emaitza ez-esanguratsuak lortu zituzten, hau da, ahoko osasunaren inpaktuaren profila ez zen hobetu. Aho suminduaren sindromea, izenak dioen moduan, sindrome bat da, eta ikerketa askotan soilik suminduraren hobekuntza aztertzen da, eta ez sindromeak dakartzan gainerako sintomen hobekuntza. Lortutako emaitzak oso aldakorrak dira ikerketa batetik bestera, beraz, beharrezkoak dira sintoma laguntzaileak ikertzen dituzten ikerketa gehiago.

Sintoma laguntzaileekin gertatzen den antzera, clonazepamaren tratamenduarekin aurreikus ditzaketen faktoreak ikerketa gutxi batzuek ikertu dituzte. Antsietate eta depresioaren araberako hobekuntza ez da esanguratsua Shin et al. (33) eta Rossella et al.en (34) ikerketen arabera, baina Ko et al.ek (46) adierazi zuten tratamenduaren hobekuntza hobeagoa dela arrisku psikologiko baxua zuten pazienteetan. Arrisku psikologiko baxua zuten pazienteez aparte, medikazio psikiatrikorik hartzen ez zuten pazienteetan, albo-ondoeza 6 hilabetekoa baino altuagoa zen kasuan, eta hasierako IEAko balio larrienak zituzten pazienteetan tratamenduaren hobekuntza hobeagoa zela ondorioztatu zuten. Parafuntziorik aurkezteak tratamenduaren eraginkortasunean eraginik ez zuela ikusi zuten eta sumindura eta beste sintoma laguntzaileren bat izatea tratamenduaren eraginkortasuna hobeagoa izango dela aurreikusteko faktore bat zela ondorioztatu zuten. Shin et al.ek (33) aztertu zuten ezen sumindura eta dastamenaren alterazioa zituzten pazienteek tratamenduari hobeto erantzuten ziotela, baina sumindura eta xerostomia batera agertzen direnean, tratamendua ez zela hain eraginkorra ikusi zuten. Hala ere, ez daukagu beste ikerketarik emaitza horiek alderatzeko. Amos et al.ek (38) ondorioztatu zuten gazteagoak ziren pazienteek tratamenduari hobeto erantzuten ziotela, baina aurrekoaren moduan, ez dago beste ikerketarik hori alderatzeko. Beraz, ikerketa gehiago behar dira clonazepamaren tratamenduaren efektibitatea aurreikus dezaketen faktoreak ikertzen dituztenak. Errebisio bibliografiko honetan eragin zentrala eta periferikoa desberdintzen dituen artikulu bakarra dago, Grémeau-Richard et al.ek (12) egindakoa. Azpitalde periferikoak erantzun analgesiko ona ematen dio anestesia lokalari, eta azpitalde zentralak, berriz, ez du erantzunik edo hiperalgesia du nerbio periferikoa blokeatu ondoren. Prozedura sinple hori clonazepam bidezko tratamendu topikoaren erantzuna aurreikusteko gai dela dirudi, eta tratamendu hori ASSa zuten pazienteen azpitalde periferikoan bakarrik izan zen onuragarria (50). Jääskelänen et al.ek (50) izan zituzten emaitzen antzera, Grémeau-Richard et al.ek (12) egindako ikerketan talde periferikoa talde zentralarekin alderatuz, periferikoan emaitzak hobeagoak izan ziren. Beraz, ASS periferikoa izatea faktore aurreikusgarri bat izan daiteke ASSaren tratamendua clonazepamarekin eraginkorragoa izango den edo ez jakiteko, baina ikerketa gehiago behar dira.

Amaitzeko, ausazko entsegu kliniko oso gutxi daude, zehazki, zazpi (12,40-45). Ausazko entsegu klinikoek ebidentzia handia ematen duten ikerketa motak dira. Alde batetik, dauden ausazko entsegu klinikoen laginak nahiko txikiak dira, 21-83 bitartekoak. Bestalde, kontrol-taldea desberdina da, ikerketa batzuetan plazeboarekin alderatzen dute (12,43-45) eta beste batzuetan, aldiz, beste tratamendu mota batekin, zehazki, mihi-babeslearekin (40), LLTTarekin (41) eta akupunturarekin (42). Erabilitako dosiak eta clonazepama hartzeko jarraibideak ere desberdinak dira ikerketa batetik bestera eta ikerketak haien artean alderatzea zailtzen du horrek. Gremeau-Richard et al.ek egindako bi ikerketetan (12,45) eta Arduino et al.ek (41) egindako ikerketan clonazepamaren dosia eta jarraibidea berdina izan ziren, 1 mg-ko pilula ahoan disolbatu 3 minutuz eta gero botatzea. Rodríguez de Rivera Campillo et al.ek (44) jarraibide berdina erabili zuten, baina clonazepamaren dosi txikiago batekin, 0,5 mg. Zborowski et al.ek (40) eta Jurisic Kvesic et al.ek (42), aldiz, jarraibide gorakor bat erabili zuten.

Heckmann et al.ek (43) 0,5 mg clonazepam hartzen zuten egunean behin. Beraz, erabilitako dosiak eta jarraibideak aldakorrak izan ziren ikerketen artean. Aztertutako ausazko entsegu klinikoen jarraipena ere oso desberdina da, 21 egunetik 6 hilabetera aldatzen dena. Honegatik guztiagatik, clonazepamaren eraginkortasuna neurtzeko homogeneoak diren ausazko entsegu kliniko gehiago behar dira.

6. Ondorioak

Clonazepama eraginkorra da aho suminduaren sindromearen tratamenduan, baina gaur egun ez dago ASSan clonazepama agintzeko zehaztuta dagoen protokolo finkorik. Horregatik, clonazepamaren jarraibide desberdinak alderatzen dituzten ikerketa gehiago behar dira, emateko era, dosiak eta tratamenduaren iraupena zehazteko helburuarekin. Halaber, mina ez den sintometan clonazepamak duen eragina ikertzen duten ikerketa gehiago behar dira, batez ere, clonazepamak aho suminduaren sindromearekin lotutako beste sintoma batzuei nola eragin diezaiekeen aztertzeko.

Era berean, clonazepamak epe luzera duen eraginkortasuna eta sortzen dituen albo-ondorioak gehiago ikertu behar dira; izan ere, dosi altuagoekin albo-ondorio gehiago egon daitezkeelako. Azkenik, tratamenduaren erantzun positiboa aurreikus dezaketen faktore demografikoak edo klinikoak ere gehiago ikertu beharko lirateke, horrela aho suminduaren sindromea duten pazienteen tratamendua hobetzeko aukera handituz.

7. Bibliografia

1. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). Cephalalgia. 2020 Ots;40(2):129-221.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Urt;38(1):1-211.
3. de Lima-Souza RA, Pérez-de-Oliveira ME, Normando AGC, Louredo BVR, Mariano FV, Farag AM, Santos-Silva RA. Clinical and epidemiological profile of burning mouth sindrome patients following the International Headache Society classification: a systematic review and meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2024 Ots;137(2):119-135.
4. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Cephalalgia. 2017 Eka;37(7):627-647.
5. Khawaja SN, Alaswaiti OF, Scrivani SJ. Burning Mouth Syndrome. Dent Clin North Am. 2023 Urt;67(1):49-60.
6. Alvarenga-Brant R, Costa FO, Mattos-Pereira G, Esteves-Lima RP, Belém FV, Lai H, Ge L, Gomez RS, Martins CC. Treatments for Burning Mouth Syndrome: A Network Meta-analysis. J Dent Res. 2023 Ots;102(2):135-145.
7. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, M.A. Giamberardino. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. Crit Rev Oral Biol Med. 2003 Uzt;14(4):274-91.
8. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Clinical Neurophysiol. 2012 Urt;123(1):71-7.
9. Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Röyttä M, Laine M, Tenovuo O, Teerijoki-Oksa T, Jääskeläinen SK. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome-results of a pilot study. Oral Dis. 2016 Mai 4;22(4):338-44.
10. Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. Pain. 1987 Ots;28(2):169-84.
11. Albuquerque RJC, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study. Pain. 2006 Eka;122(3):223-34.

12. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. Pain. 2010 Api;149(1):27-32.
13. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, Luutonen S, Pertovaara A, Jääskeläinen S. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. Scand J Pain. 2011 Urr 1;2(4):155-60.
14. Coculescu EC, Tovaru S, Coculescu BI. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. J Med Life. 2014 Ira 15;7(3):305-9.
15. Wu S, Zhang W, Yan J, Noma N, Young A, Yan Z. Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2022 Ira;28(6):1431-1440.
16. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. Am Fam Physician. 2002 Ots 15;65(4):615-20.
17. Suarez P, Clark GT. Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. J Calif Dent Assoc. 2006 Abu;34(8):611-22.
18. van der Ploeg HM, van der Wal N, Eijkman MA, van der Waal I. Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987 Eka;63(6):664-8.
19. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta U, Kantola R, Bäck M, Vuorjoki-Ranta TR, Siponen M, Leino A, Puukka P, Estlander AM. Pain and pain behavior in burning mouth syndrome: a pain diary study. J Orofac Pain. 2012;26(2):117-25.
20. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. Oral Dis. 2006 Mar;12(2):152-5.
21. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987 Urt;63(1):30-6.
22. Poon R, Su N, Ching V, Darling M, Grushka M. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome. Br Dent J. 2014 Urr;217(7):E14.
23. Spadari F, Venesia P, Azzi L, Veronesi G, Costantino D, Croveri F, Farronato D, Tagliabue A, Tettamanti L. Low basal salivary flow and burning mouth syndrome: new evidence in this enigmatic pathology. J Oral Pathol Med. 2015 Mar;44(3):229-33.
24. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, Anand P. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. J Clin Neurosci. 2007 Ira;14(9):864-71.
25. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 Urt 1;17(1):e1-4.
26. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Wada A, Abe O, Wang K, Svensson P. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. J Oral Rehabil. 2019 Eka;46(6):574-587.
27. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, Chen QM. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. Oral Dis. 2016 Ira;22(6):503-11.
28. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: previously unsuspected consequences. Chem Senses. 2005 Urt;30:i218-9.
29. Zhang Y, Wang K, Arendt-Nielsen L, Cairns BE. γ-Aminobutyric acid (GABA) oral rinse reduces capsaicin-induced burning mouth pain sensation: An experimental quantitative sensory testing study in healthy subjects. Eur J Pain. 2018 Ots;22(2):393-401.

30. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. Pain Res Manag. 2017 Urr 18;2017:1-6.
31. Femiano F, Gombos F, Scully C. Síndrome de boca ardiente: Estudio de la psicoterapia, medicación con ácido alfa-lipoico y combinación de terapias. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2004;9(1):08-13.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71.
33. Shin HI, Bang JI, Kim GJ, Kim MR, Sun DI, Kim SY. Therapeutic effects of clonazepam in patients with burning mouth syndrome and various symptoms or psychological conditions. Sci Rep. 2023 Mai 4;13(1):7257.
34. Rossella I, Alessandro V, Naman R, Gary K, Hervé SY. Topical clonazepam for burning mouth syndrome: Is it efficacious in patients with anxiety or depression? J Oral Rehabil. 2022 Urt;49(1):54-61.
35. Fenelon M, Quinque E, Arrive E, Catros S, Fricain JC. Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017 Aza;46(11):1505-1511.
36. Kuten-Shorrer M, Treister NS, Stock S, Kelley JM, Ji YD, Woo SB, Lerman MA, Palmason S, Sonis ST, Villa A. Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. J Oral Facial Pain Headache. 2017 Ira 30;31(3):257-263.
37. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol. 2010 Mai 21;49(1):19-29.
38. Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. J Orofac Pain. 2011;25(2):125-30.
39. Barker KE, Batstone MD, Savage NW. Comparison of treatment modalities in burning mouth syndrome. Aust Dent J. 2009 Aza 24;54(4):300-5.
40. Zborowski J, Konopka T. Comparison of Clonazepam and Tongue Protector in the Treatment of Burning Mouth Syndrome. Int J Environ Res Public Health. 2022 Uzt 24;19(15):8999.
41. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, Broccoletti R. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. Lasers Med Sci. 2016 Ots 12;31(4):811-6.
42. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, Vrdoljak DV. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. Acupunct Med. 2015 Abu 1;33(4):289-92.
43. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. Laryngoscope. 2011 Abe 6;122(4):813-6.
44. Rodríguez-de Rivera-Campillo E, López-López J. Evaluation of the response to treatment and clinical evolution in patients with burning mouth syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Mai 1;18(3):e403-10.
45. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, Laluque JF, Picard P, Pionchon P, Tubert S. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. Pain. 2004 Mar;108(1-2):51-7.

46. Ko JY, Kim MJ, Lee SG, Kho HS. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS). Arch Gerontol Geriatr. 2011 Urr 29;55(3):755-61.
47. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Mai 14;86(5):557-61.
48. Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). J Orofac Pain. 1998;12(4):272-8.
49. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Mar;103 Suppl:S39.e1-13.
50. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? Pain. 2018 Mar;159(3):610-613.

Pneumonia antolatu kriptogenikoa, kasu bat oinarri hartuta

Cryptogenic organizing pneumonia, based on a case report

Marta Beobide Aldape, Iera Sagastizabal Gomez

Gernikako Osasun Zentroa

*marta.beobidealdape@osakidetza.eu*s

Laburpena

Pneumonia antolatu kriptogenikoa (PAK) jatorri ezezaguneko biriketako hanturazko gaixotasuna da, pneumonia interstizial idiopatikoen taldekoa. Patologia ezohiko hau emakumezko zein gizonezkoetan agertzen da, 50-60ko hamarkadaren bueltan; tabakoa ez da arrisku-faktoretzat hartzen eta, glukokortikoideekiko erantzun onari esker, pazienteen bi herenek hobekuntza klinikoa eta erradiologikoa daukate prozesuaren amaieran.

Gernika-Lumoko Ospitalean, 69 urteko gizon bat artatu zen lau egunetako ondoez, izerdi eta flema horixka sintomekin. Hasiera batean, klinika eta toraxeko erradiografian ikusitako kondentsazio lobarrarengatik, pneumonia infekziosotzat jo eta tratamendu antibiotikoa jarri zitzaion. Baina, hilabetera, hobekuntza sintomatikoa izan arren, irudi erradiologikoak okerrera egin zuen eta ordenagailu bidezko tomografia egin ondoren, diagnostikoa pneumonia antolatu kriptogenikora aldatu zitzaion.

Aurkeztutako lan honen helburua da ezohikoa den patologia honi buruzko argitaratutako azken eguneraketak laburbiltzea, gure kontsulten egunerokotasunean lagungarri izan dadin.

Gako-hitzak: pneumonia antolatua, gaixotasun interstiziala, kriptogenikoa.

Abstract

Cryptogenic organizing pneumonia (COP) is an inflammatory disease of the lungs of unknown etiology, belonging to the group of idiopathic interstitial pneumonias. This unusual pathology presents in both women and men, around the age of 50 to 60; tobacco is not considered a risk factor and due to the good response of glucocorticoids, two thirds of patients show clinical and radiological improvement by the end of the process.

A 69-year-old man was admitted to Gernika Hospital with symptoms that started four days before with malaise, sweating and yellowish sputum. At first, given the clinical presentation and the lobar condensation observed on the chest x-ray, a diagnosis of infectious pneumonia was made and antibiotic treatment was initiated. However, despite a symptomatic improvement a month later, the radiological images worsened, and after performing a CT scan, the diagnosis was changed to Cryptogenic organizing pneumonia.

The aim of this paper is to summarize the latest available updates on this unusual pathology, which will be highly useful in day-to-day practice.

Marta Beobide eta Iera Sagastizabal

Keywords: Organizing pneumonia, interstitial disease, cryptogenic.

Bidalia: 25/03/27
Onartua: 25/11/25
http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.6059

1. Kasu klinikoaren aurkezpena

Pneumonia antolatu kriptogenikoa (PAK) biriketako jatorri ezezaguneko gaixotasuna da, biriketako gaixotasun interstizialen espektroan kokatzen dena (1). Birika-kontsolidazioaren irudi iraunkorra aurkezten du, kausa infekziosorik identifikatu gabe, eta horrek diagnostiko diferentzial konplexuak ekar ditzake. (2). Jarraian, gaixotasun honen kasu bat eta haren bilakaera klinikoa azaltzen dira.

1.1 Aurrekariak eta koadro klinikoa

69 urteko gizonezkoa, honako aurrekari mediko hauek dituena: miokardioko infartu akutua, hematoma okzipital intraparenkimatosoa, hipertentsioa eta erretzaile ohia. Ohiko tratamenduan azido azetilsalizilikoa, bisoprolola, atorvastatina eta ezetimiba hartzen ditu.

Azken 3-4 egunetan ondoez orokorra aurkeztu zuen, palpitazioak eta izerdia agertuz. Eztula ere bazuen, karkaxa horixkarekin batera. Hasiera batean ez zuen sukarrik izan, baina azken egunetan sentsazio distermikoa azaldu zuen, gaueko hotzikarekin.

Larrialdietara iritsi zenean, lehen bisitan, 38,1°C-ko tenperatura azaldu zuen. Toraxeko erradiografia egin zioten, eta eskuineko beheko lobuluan kondentsazio bat ikusi zen. Komunitatean eskuratutako pneumonia susmatuta, tratamendu antibiotikoa jarri zitzaion: amoxizilina-klabulanikoa 875/125 mg aste batez eta azitromizina 500 mg 3 egunez. Familiako medikuaren bidez jarraipen anbulatorioa egitea erabaki zen.

1.2 Bilakaera eta proba osagarriak

Gure lehen mailako kontsultetan egindako kontrol klinikoek hobekuntza erakutsi bazuten ere, hilabete geroago egindako kontrol erradiografikoak kondentsazio albeolar iraunkorra erakutsi zuen parenkiman, hasierakoa baino nabarmenagoa, airezko bronkogramarekin (1. irudia).

Egoera klinikoan nekea nabarmenduz eta erradiologikoki txarrera eginik, azterketa fisikoan eskuineko birika-oinarrian krepitazioak entzuten ziren. Irudi erradiologikoaren iraunkortasuna eta bilakaera klinikoa ikusita, levofloxacino 500 mg 7 eguneko tratamenduarekin hasi eta Pneumologiako Zerbitzuarekin interkontsulta egin zen. Egindako analitiketan hematimetria, autoimmunitatea eta profil erreumatikoa negatiboak izan ziren. Beraz, ebaluazio sakonagoa egiteko, toraxeko ordenagailu bidezko tomografia axiala (OTA) eskatu zen.

1.3 Diagnostikoa eta tratamendua

Bitartean, larrialdietara joan zen beste behin krisialdi hipertentsibo batengatik, eta toraxeko erradiografian, aurreko irudietan agertzen ez zen kondentsazio berri bat nabarmentzen zen ezker- hemitoraxean. Ez zegoen fase akutuko erreaktanteen igoerarik, sukarrik, ezta eztulik ere.

Hilabete geroago egindako toraxeko OTAk pneumonia multilobarra erakutsi zuen eskuineko birikan, gaiztotasun-zantzurik gabe (2. eta 3. irudiak).

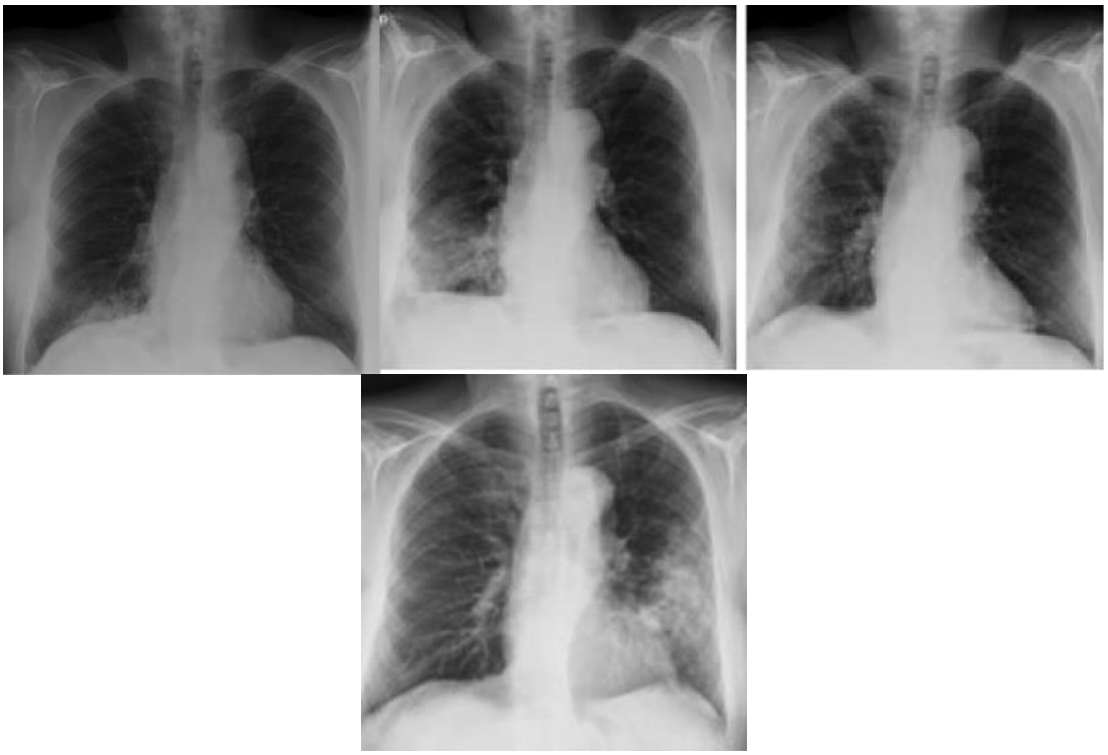
Ondoren, bronkoskopia bidezko garbiketa bronko-albeolarra egin zitzaion erdiko lobuluan eta lortutako laginak immunologia, zitologia eta mikrobiologiara bidali ziren. Emaitzak negatiboak izan ziren hiru eremuetan, ez baitzen kultibo aerobioetan ezer hazi, ezta zelula gaiztorik agertu zitologian ere.

Aurkikuntza horien aurrean, eta ohiko antibiotikoekin erantzunik ez zegoela ikusita, pneumonia antolatu kriptogenikoaren diagnostikoa ezarri zen. Diagnostiko horrekin, 30 mg-ko prednisona-dosia ematen hasi zitzaion eguneko, eta Pneumologiako beste kontsulta bat eman zitzaion, tratamenduaren doikuntzarako.

Prednisona 30 mg eguneko, hiru astetan mantendu eta gero, dosiaren jaitsiera progresiboa egin zitzaion, 20 mg hiru astetan eta azkenik 10 mg beste 3 astetan, tratamendua amaitu arte eta azitromizina 500 mg astean hiru egunetan mantenduz.

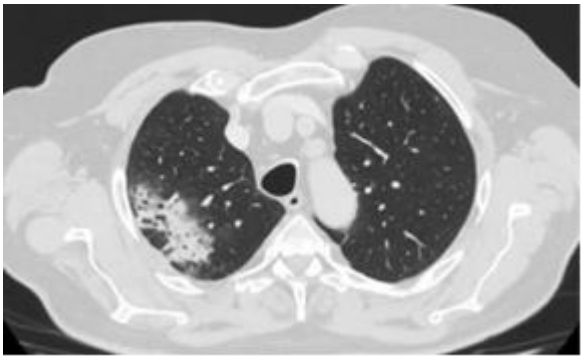
1.4 Irudiak

1. irudia. Kontsolidazio albeolarra progresioan. Ezkerreko irudian ikusten da eskuineko beheko lobuluan kondentsazioa dagoela eta haren progresioa eskuinerantz, kontsolidazio albeolarra eman arte. Beheko irudian gaixotasunaren progresioa, non ezkerreko birikan kondentsazio bat agertzen den eta eskuineko lesioen atenuazioa nabarmentzen den.

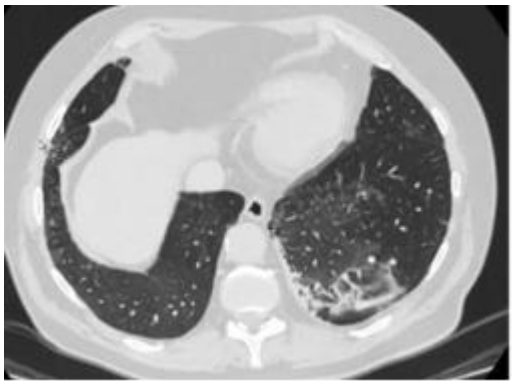


(ezker hemitoraxeko dentsitate-igoera)

2. irudia. Eskuineko goiko lobulua, kondentsazioa bronkograma aereoarekin.



3. irudia. Ezkerreko beheko lobulua, kontsolidazio-eremua beira zeharrargi edo deslustratuarekin.



2. Sarrera

Pneumonia antolatu kriptogenikoa (PAK) jatorri ezezaguneko biriketako hanturazko gaixotasuna da, pneumonia interstizial idiopatikoen taldekoa. Histologikoki, granulazio-ehunaren presentziak ezaugarritzen du. Albeoloetan eta amaierako bronkioloetan fibroblastoen proliferazioa eta hanturazko exudatuaren antolaketa gertatzen dira, amaierako aire-bidea partzialki oztopatuz (3) (4).

Klinikoki, PAKa sintoma ez-espezifikoekin agertzen da, hala nola eztul iraunkorra, disnea progresiboa eta sukar arina, eta infekzio pneumonikoekin nahas daiteke. Diagnostikoa berresteko, erresoluzio handiko ordenagailu bidezko tomografia erabiltzen da eta, horri esker, biriketako beira esmerilatu moduko kondentsazio albeolarrak ikusten dira (pazienteen % 90ean presente daudenak); gehienbat eremu periferikoetan. Erresoluzio handiko ordenagailu bidezko tomografiak toraxeko erradiografiak erakusten duena baino gaixotasunaren zehaztapen zorrotzagoa eskaintzen du. (5) (6)

Pneumonia infekziosoek ez bezala, PAKak ez die antibiotikoei erantzuten, aldiz, kortikoideen aurrean sentikortasun nabarmena erakusten du, gehienetan sendabidea lortuz. Hala ere, haren bilakaera aldakorra izan daiteke, eta tratamendu egokia eta jarraipen zorrotza egitea beharrezkoa da berreroztzeak saihesteko. (1) (6)

3. Helburuak

- Pneumonia antolatu kriptogenikoaren ezaugarri klinikoak eta prozesu diagnostikoa aztertzea.
- Kasu kliniko baten bidez, diagnostiko diferentzialaren garrantzia nabarmentzea.

- Gaixotasunaren bilakaera eta jarraipenaren garrantzia azpimarratzea, berrerortzeak saihesteko.
- Berrikuspen honen bidez, osasun-arloko lankideei PAKari buruzko informazioa modu zehatz eta eguneratuan helaraztea.

4. Berrikuspena

4.1 Epidemiologia

Pneumonia antolatu kriptogenikoa gaixotasun ezohikoa da, intzidentzia eta prebalentzia zehatz ezezagunekoa. Espainian, eskuragarri dauden datuen arabera, PAKak biriketako gaixotasun interstizialen kasu guztien gutxi gorabeherako % 10 osatzen du (1).

Gaixotasuna bizitzako 50-60ko hamarkadan agertu ohi da, eta berdin eragiten die gizonezkoei zein emakumezkoei. PAKa oso gutxitan aurkezten da haurretan eta iraganeko edo egungo tabakismoa ez da faktore eragiletzat hartzen.

4.2 Etiopatogenia

Pneumonia antolatu kriptogenikoaren patogenia ezezaguna da. Hanturazko eta fibroproliferazio-prozesu itzulgarria da, eta ez du biriketako arkitektura aldatzen, pneumonia interstizial idiopatiko gehienek ez bezala.

Epitelio albeolarreko lesio akutuak honakoak eragiten ditu: plasma-proteinak isurtzea, fibroblastoak bahitzea eta argi albeolarrean fibrina sortzea. Prozesua antolakuntza albeolarrean amaitzen da, fibroblastoak eta miofibroblastoak albeoloen barnean bahitu eta ugaltzen dira, kimu fibroinflamatorioak (Massonen polipoak) eratzeko.

Endotelio baskularren hazkuntza-faktorea eta matrizearen metaloproteinasaren erregulazio anormala PAKarekin lotuta egon dira. Hala ere, proteina horien deserregulazioa biriketako beste gaixotasun askotan ikusi da, eta PAKaren patogenian daukaten zeregin zehatzak espekulatiboa izaten jarraitzen du. Angiogenesiaren eta apoptosiaren erregulazioak PAKaren lesio fibrotikoen itzulgarritasunean eragin dezake, ohiko pneumonia interstizialetan, berriz, lesio itzulezinak izanik.

Tratamenduarekin, hanturazko zelulak eta fibrina-gordailuak desagertzen dira eta albeolo barneko kimuak interstiziorantz birmoldatzen dira, unitate albeolarraren osotasuna eta funtzioa bermatzeko. (7).

4.3 Klinika

PAKa eztula, disnea eta erradiografian ebatzi gabeko edo errepikatzen diren biriketako infiltratuak dauzkaten pazienteetan susmatu behar da; sintoma hauek pneumonia infekziosoaren antzekoak izanik.

Iraupen laburreko eztula, sukarra eta ondoeza ohiko sintomak izaten dira. Gaixoen erdiek gripearen antzeko agerpen akutua izaten dute sukarrarekin, nekearekin eta eztularekin, baina beste paziente batzuetan, sintomak ez dira hain akutuak. Komunitate-jatorriko pneumoniaren aurkako antibiotiko enpirikoei ez erantzutea izan daiteke hanturazko pneumonia ez-infekziosoaren presentziaren lehenengo seinalea. (1)

PAKak histologikoki eta erradiologikoki pneumonia antolatuaren ereduari jarraitzen dio. Kausa ezagunik ez dagoenean kriptogenetikoa dela esaten dugu, baina pneumonia antolatuaren patroia beste zenbait gaixotasunetan ere azaldu daiteke, hauek pneumonia antolatu sekundarioak direlarik. Pneumonia antolatu sekundarioa ikus daiteke, adibidez, ehun konektiboaren gaixotasunetan, erradioterapiaren ondorioz, zenbait farmakoren ondorioz (amiodarona, bleomiia, metotrexato…), gaixotasun hematologikoetan, transplanteetan, immunodefizientzietan, hesteetako gaixotasun inflamatorioetan eta inhalazioaren ondoriozko lesioetan. Horregatik, ustezko gaixotasun interstiziala duten paziente guztiekin gertatzen den bezala, historia klinikoak ehun konektiboaren gaixotasuna

iradokitzen duten sintomak jaso behar ditu (adibidez, artralgiak, begi lehorrak, aho lehorra, muskuluen ahultasuna, sentikortasun-galera, parestesia), baita egun eta azken boladan hartutako botikak eta irradiazio terapeutikoa, kearen edo hautsen eraginpean egotearen historia, anorexia, nekea eta B sintomak. (8).

4.4 Diagnosia

4.4.1 Toraxeko erradiografia

Toraxeko erradiografian aurkikuntzak askotarikoak izan daitezke. (5)

- Biriketako opakutasun errepikakorrak edo migratzaileak (% 25-50)
- Aldebakarreko sendotze-opakutasunak eta beira-opakutasunak (% 30-45)
- Opakutasun lineal edo nodular irregularrak adierazpen erradiografiko bakar gisa (% 4-6)
- Isurketa pleurala, txikia eta alde bakarrekoa (% 5)

4.4.2 Ordenagailu bidezko tomografia

PAKa duten gaixoetan, OTAk (ordenagailu bidezko tomografia axialak) toraxeko erradiografiak baino zehaztapen zorrotzagoa eskaintzen du gaixotasunaren baloraziorako.

Eredu erradiografikoen artean: kontsolidazio irregularrak, beira lausoko opakutasunak, opakutasun nodular txikiak eta bronkio-hormaren dilatazioen loditzea aurkitzen ditugu. (5)

Opakutasun irregularrak birikaren periferian gertatzen dira gehienetan, eta biriketako beheko lobuluetan izaten dira batez ere. Haien ezaugarririk esanguratsuena opakotasunen izaera migratzailea da.

Agerpen erradiografiko ez hain ohikoak dira, aldiz: kabitatu daitezkeen nodulu edo masa anitz, mikronoduluak, opakutasun erretikular irregular eta subpleuralak eta ilargierdi edo eraztun- formako opakutasunak. Pleura-isuria arraroa da agertzea. (8)

4.4.3 Garbiketa bronko-albeolarra (GBA)

Garbiketa bronko-albeolarraren helburua, PAKa izan dezaketen pazienteetan, bronkoskopiaren bidez laginak lortzea da, infekzioaren, pneumonia eosinofilikoaren, hemorragiaren eta neoplasia gaiztoaren presentzia ebaluatzeko eta diagnostiko diferentziala egiteko. (10)

GBA egiteko kokapena erresoluzio handiko ordenagailu bidezko tomografiaren arabera aukeratu daiteke. PAKan infiltratuen natura migratzailea izanik, miaketa eguneratuak beharrezkoak dira kokapen egokia finkatzeko. Bestela, gaixotasun difusoan, eskuineko erdiko lobulua edo lingula garbitzen dira likidoen berreskurapena optimizatzeko. (1)

Aztertutako zelulen zenbaketan "patroi mistoa" ageri da normalean, gehienbat linfozitikoa, eosinofiloekin eta neutrofilo gutxirekin.

Laburbilduz, garbiketa bronko-albeolarra tresna erabilgarria da PAKa izan dezaketen pazienteen ebaluazioan, batez ere diagnostiko alternatiboak baztertzeko, hala nola infekzioak edo pneumonia eosinofilikoa. Hala ere, LBAren emaitzek berez ezin dute PAKa diagnostikatu.

4.4.4 Diagnostiko diferentziala

PAKaren diagnostiko diferentzialak ezaugarri kliniko, eredu erradiografiko eta ezaugarri histopatologiko antzekoak dituzten gaixotasunen espektro zabala hartzen du barne:

Antzekotasun kliniko eta erradiologikoak dituzten gaixotasunak: (7)

- Komunitate-jatorriko pneumonia.
- Pneumonia eosinofiliko kronikoa.
- Hipersentsibilitate bidezko pneumonia.
- Biriketako linfoma eta granulomatosi linfomatoidea.
- Pneumonia idiopatiko interstiziala.
- Pneumonia granulomatoso antolatzailea.
- Pneumonia fokal antolatzailea.
- Biriketako neoplasia (adenokartzinoma, batez ere lepidikoa).
- Baskulitisa
- PA sekundarioak.

PAKaren diagnostikoak kausa ezagunak baztertzea eskatzen du, PAKa definizioz idiopatikoa baita. Ondorioz, pneumonia antolatuen diagnostiko diferentzialak aurrekoez gain kausa sekundarioak identifikatzea eskatzen du: infekzioak (bakterianoak, birikoak, fungikoak…), droga/tratamendu toxizitateak (amiodarona, nitrofurantoina, metotrexatea…), ehun konektiboaren gaixotasunak (artritis erreumatoidea, esklerosi sistemikoa, polimiositisa/dermatomiositisa….), erradiazioa, inhalazio-lesioak….

4.4.5 Anatomia patologikoa

Diagnostiko histopatologikoa egiteko, funtsezko bi irizpide bete behar dira: (1)

- Pneumonia antolatuaren ezaugarri histopatologikoen presentzia, besteak beste, hanturazko hondakinen tapoi barne-luminalak; batez ere arnasbide txikietan, hodi albeolarretan eta ondoko albeoloetan, eta inguruko birikan hantura interstizial arina.
- Beste prozesu bat iradokitzen duten ezaugarri histopatologikorik ez izatea (adibidez, hipersentsibilitate-pneumonitisa iradokitzen duten granulomak, pneumonia eosinofiliko kronikoa iradokitzen duen eosinofilia nabarmena, lesioen denbora-heterogeneotasuna eta ohiko pneumonitis interstizialaren fibroblasto-fokuak).

PAren lesio histopatologikoen ezaugarriek hodi albeolarretan granulazio-ehunaren gehiegizko ugaltzea erakusten dute, kolagenoan txertatutako fibroblastoz eta miofibroblastoz osatua. Granulazio-ehunez osatutako tapoiak albeolo batetik aldamenekora heda daitezke Kohn-en poroetatik; "tximeleta" eredu bereizgarria sortuz. Lesio bronkiolarrek ziurrenik granulazio-ehunaren tapoi intraluminalen hedapena islatzen dute zaku eta hodi albeolarretatik bronkioloetaraino.

Kaltetutako eremuen barruan itxura uniformea da; linfozitoek eta plasma-zelulek hantura kroniko arina eratuz horma albeolarretan, lesio patologikoa gehienbat aire-espazioaren barruan egonez.

4.5 Tratamendu-aukerak

PAKaren tratamendua ez da entsegu aleatorizatuetan aztertu; beraz, tratamendu-erabakiak praktika-gidetan, kasu-serieen behaketetan eta esperientzia klinikoan oinarritzen dira. Sintomen larritasunak

aurkezpenaren unean, biriketako funtzioaren narriadurak, gaixotasunaren erradiografia-hedapenak eta progresioaren abiadurak baldintzatzen ditu tratamenduaren noizkoa eta norakoa. (11)

4.5.1 Paziente sintomatikoak

PAKa duten paziente gehienek biriketako funtzioen narriadura eta aldaketa erradiografiko lausoarekin lotutako sintoma iraunkor eta progresiboak dituzte. Kasu hauetan glukokortikoide sistemikoak dira tratamenduaren ardatz. Gaixo askok hasierako egunetan erantzuten diote tratamenduari eta aste batzuen buruan ikusten da erantzun nabarmena.

Prednisona hasierako ahozko dosia (0,5-1 mg/kg/eguneko), lau astez mantentzea gomendatzen da gutxi gorabehera, eta ondoren jaitsiera progresiboa egitea. Tratamendua hasi eta lau edo sei astera hobekuntza klinikoa ikusten bada, prednisona-dosiaren murriztapen progresiboa hasiko dugu (10 mg-ko jaitsiera 2-4 asterik behin 20 mg-ra iritsi arte, gero 5 mg 2-4 asterik behin), betiere gaixoak hobetzen edo egonkor jarraitzen badu eta 4-6 hilabeteko tratamendua bete arte. (1)

Ebaluazio klinikoaz gain, pazienteari ohiko toraxeko erradiografia eta biriketako funtzioaren azterketak egin behar zaizkio prednisonaren jaitsiera bakoitzean edo bi edo hiru hilabeterik behin, glukokortikoideen terapia sistemikoa duen bitartean. Gaixotasunak okerrera eginez gero, prednisonaren dosia aurreko dosiraino igo edo berriro ezarri behar da. (1)

Prednisonaren dosia 20 mg/eguneko baino altuagoa denean, Pneumocystis Jirovecii-ren aurkako profilaxia egitea komeni da, kotrimoxazol 800 mg astean 3 aldiz hartuta.

Gaixotasun sintomatikoa duten pazienteetan, eta kortikoideak toleratzen ez dituztenetan, makrolidoak kontuan hartu litezke. Litekeena da makrolidoen terapiaren onura efektu antiinflamatorioekin lotuta egotea, mikrobioen aurkako efektuekin baino gehiago. Klaritromizina (250 mg egunean edo 500 mg 12 ordurik behin) eta azitromizina 500 mg astean hiru egunetan 3-6 hilabetetan ematea dira aukerak. (1)

4.5.2 Gaixotasunaren progresio azkarra edo arnasketa-urritasuna duten pazienteak

Gaixo hauetan, aireztapen mekanikoaren beharra da tratamendua baldintzatzen duena. Aireztapen mekanikorik behar ez duten pazienteetan, hasierako terapia zain barneko glukokortikoideekin iradokitzen da. Gaixoak hobekuntza-zantzuak erakusten dituenean (normalean bost eguneko epean), glukokortikoideen terapia ahozko prednisonara pasatzen da.

Aireztapen mekanikoa behar dutenetan, zain barneko glukokortikoideak dosi altuetan gomendatzen dira (normalean metilprednisolona 250 mg, sei ordurik behin, edo 1.000 mg, egunean behin, hiru edo bost egunez).

72 orduko epean erantzun ezean, bigarren agente bat sartzera behartzen gaitu, ziklofosfamida zb 500-750 mg/m2. Ziklofosfamidaren erantzuna azkarrago eman ohi da zain barneko dosietan, baina hemen ere esperientzia klinikoan oinarritzen gara, ez baitago iturri aipagarririk argitaratuta.

Ziklofosfamida erabiltzerakoan, metilprednisolonaren dosia jaitsi behar dugu gero, eta 4 astera ziklofosfamida azatioprinagatik trukatu. (1)

Farmako immunosupresoreak glukokortikoideekin konbinatzeak erantzun ona duela ikusi da, batez ere aurretik kortikoideekin edo/eta makrolidoekin erantzuten ez duten pazienteetan (ziklofosfamida, azatioprina, ziklosporina A, mikofenolato eta erituximab). (10)

4.5.3 Glukokortikoideekiko erantzun eskaseko pazienteak

Gaixotasun egonkorra duten baina glukokortikoide sistemikoekin hobetzen ez diren gaixoetan, hasierako proba diagnostikoen emaitzak berrikusiko dira, pazienteak diagnostiko alternatiborik ez duela ziurtatzeko.

Diagnostiko alternatiboen ebaluazioa amaitu ondoren, behin betiko diagnostikoa ezartzeko, birikalagin bat lortzearen (biopsiaren) arriskuak eta onurak eztabaidatu behar dira (1)

Gainjarritako infekzioak ere baztertu behar dira, batez ere hasierako hobekuntza baten ondoren okerragotze bat ematen bada. Egoera horretan, bronkoskopia eta garbiketa bronko-albeolarra errepikatuko da ezkutuko infekzioak detektatzeko. (12)

Makrolidoak beren propietate antiinflamatorioengatik erabiltzen dira, kortikoideekiko intoleranteak diren edo maiz berrerortzen diren pazienteetan aukera alternatibo gisa, haien tolerantzia eta segurtasuna onak izanik. Hala ere, ezin da baloratu makrolidoen erantzun-tasa, epe luzera izan dezaketen eragina ez baita aztertu. (13).

4.5.4 Berrerortzeen tratamendua

Glukokortikoideak murrizten direnean, berrerortzeak ohikoak dira (horregatik praktika klinikoan, jaisten ditugun bakoitzean toraxeko erradiografia batekin egiten da kontrola kontsultetan). Serie batzuetan, gaixoen erdiek baino gehiagok gutxienez berrerortze kliniko bat izaten dute gaixotasunean zehar. Ondo toleratzen den azken glukokortikoidearen dosia berrezartzea gomendatzen dugu berrerortzearen lehen seinalearen aurrean, era horretan, glukokortikoideen dosia handitzea saihesten baita eta dosi metatu txikiagoak eragiten baititu.

Diagnostiko berantiarrak eta tratamendua berandu hasteak gaixotasuna larri bilakatzearen arriskua areagotzen dute. (7)

Kasu-serie batzuek ere iradoki dute onuragarria dela makrolido bat gehitzea berrerortzeen testuinguruan. Bestetan, azatioprina da glukokortikoideekiko erantzunik eza, intolerantzia edo berauek saihesteko beste aukera bat. (13)

5. Pronostikoa

PAKaren pronostiko orokorra biriketako beste gaixotasun interstizial batzuena baino askoz hobea da, hala nola biriketako fibrosi idiopatikoa, pneumonia interstizial ez-espezifiko fibrosatzailea eta pneumonia interstizial akutua. (1)

Gaixoen suspertzea, gehienetan, hobekuntza kliniko, fisiologiko eta erradiologiko osoarekin, glukokortikoideekin tratatutako pazienteen bi herenetan gertatzen da. Hobekuntza sintomatikoa aste baten edo biren buruan gertatzen da, nahiz eta beste askok pixkanaka-pixkanaka hobera egiten duten, hainbat aste edo hilabete ondoren. (13)

Egindako OTAk anomalia iraunkorrak erakuts ditzake hobekuntza klinikoa izan arren.

Toraxeko erradiografian aire-espazioko opakutasunak dituzten pazienteek askoz pronostiko hobea dute opakutasun erretikularrak dituztenek baino. (14)

Pazienteen heren batek sintoma iraunkorrak, biriketako funtzioaren probetan anomaliak eta gaixotasun erradiografikoa izaten ditu. Oro har, gaixotasunaren hasierako sintomen larritasunak ondorengo berrerortzeak baldintzatzen ditu. Berrerortzeko arrisku-faktoreak honako hauek dira: hipoxemiaren larritasuna, anomalia erradiografikoen norainokoa, biriken funtzioaren narriaduraren larritasuna, azpiko gaixotasunaren (komorbilitateen) presentzia eta tratamendua ezartzeko atzerapenaren iraupena.

6. Eztabaida, ondorioak

Pneumonia antolatu kriptogenikoa identifikatu gabeko hainbat lesioren biriketako erreakzioaren emaitza da.

Gaixotasun honek ebaluazio zehatza eskatzen du, kausa zehatzekin erlazionatutako pneumonia antolatuak baztertu behar baitira: infekzioak, gaixotasun autoimmuneak, substantzia toxikoen esposizioak (ingurumen edo lanekoak), botikek edo erradioterapiak eragindako efektuak. (9)

Tratamenduaren gomendioak ez dira saiakuntza aleatorizatuetan aztertu; beraz norberaren esperientzia klinikoan eta kontrolatu gabeko azterketen emaitzetan oinarritzen dira, tratamenduaren lehen aukera glukokortikoideak izanik. Esteroideei erantzuten ez dieten pazienteetan, makrolidoak (azitromizina klaritromizina) eta immunoezabatzaileak (ziklofosfamida, azatioprina edo erituximab) hartu behar dira kontuan. (10)

Pneumonia infekziosoa duten pazienteetan tratamendua hastean, sukarrak, leukozitosia eta proteina C erreaktiboaren mailak jaisteko joera izaten dute hirugarren eta bosgarren egunaren artean, krepitatzaileak aste baten buruan desagertzen dira, eta aldaketa erradiografikoak lau asteren buruan normalizatzen dira. (7) Faktore askok ebazpen-prozesua luza dezakete, hala nola adinak, komorbilitateak, agente etiologikoek eta gaixotasunaren larritasunek. Hau da, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoak, alkoholismoak, gaixotasun neurologikoek, kardiopatiek, giltzurrun-gaixotasun kronikoak, neoplasiek, diabetes mellitusak edo immunoeskasiek prozesua motel dezakete.

Hala ere, gure kasuan bezala, ezinbestekoa da anamnesi zehatza eta azterketa fisiko sakona egitea hasierako kudeaketan. Halaber, azterketa mikrobiologikoa berrikusi eta osatu behar da, irudi-kontrol egokia gauzatu eta infekziosoak diren zein ez diren kausak kontuan hartu behar dira. Birikakondentsazioak daudenean, kausa ez-infekziosoak kasuen % 16 eta % 50 artean kokatzen dira, eta, horien artean, biriketako tronboenbolismoa, neoplasia, baskulitisa, sarkoidosia, droga-toxikotasuna eta PAKa aurkitzen dira. (1)

Gure kasuan ordenagailu bidezko tomografia bidez egin zen diagnostikoa, testuinguru kliniko egokian. Honetan azpimarratzen da patroi atipikoa bereiztearen garrantzia. Kontsolidazio-patroi periferiko eta bilateralak, erretikularrak eta patroi migratzaileak dira gehien deskribatutako ezaugarriak.

Kasu honek azpimarratzen du, antibiotiko egokia hartu arren, pneumonia iraunkor bat duten pazienteetan PAKa kontuan hartzearen garrantzia. Bereziki, irudi erradiologikoetan patroi migratzaileak agertzen direnean. Diagnostiko eta tratamendu egoki bat emateko, ezinbestekoa da ebaluazio erradiologiko zehatza egitea, jarraipen zorrotza bermatzea eta Pneumologiako Zerbitzuaren lankidetza estua izatea. (12)

7. Bibliografia

1. King TE Jr, Flaherty KR. Cryptogenic organizing pneumonia. 2024 [Eguneratuta: 2024-10-01; Kontsulta: 2025-01-10]. Hemen: Uptodate [Internet]. Waltham (MA): Uptodate. c2024-. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/contents/cryptogenic-organizing-pneumoniasearch=Cryptogenic%20organizing%20pneumonia&source=search_result&sele ctedTitle=1~91&usage_type=default&display_rank=1

2. Pallás Beneyto LA, Rodríguez Luis O. Neumonía criptogénica organizada en el anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009 maiatza;44(3):123-130. Eskuragarri: doi: 10.1016/j.regg.2008.11.003.

3. Jorge L. Quintero Barrios, Eder A. Hernández Ruiz, Erika G. Guarín Navas. Cryptogenic organizing pneumonia. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Revista Colombiana de Neumología. Vol. 33, 2. zenbakia (2021). Bogotá, Kolonbia: ASONEUMOCITO; 2021. Or. 101 [kontsultatua 2025eko martxoaren 13an]. Eskuragarri: https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/issue/view/21/25

4. Choi SI, Jung WJ, Lee EJ. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases. Cryptogenic Organizing Pneumonia. Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul) [Internet]. 2021 [Kontsulta: 2025-01]; 84(3):171-175. Eskuragarri: doi 10.4046/trd.2021.0025.

5. Lee, Joyce. Neumonía en organización criptogénica. In: MSD Manuals, etxeko edizioa [Internet]. [lekua ezezaguna]: MSD Manuals; berrikusita 2023ko uztailean [kontsultatua 2025eko martxoan]. Eskuragarri: https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-pulm%C3%B3n-y-las-v%C3%ADas-respiratorias/enfermedades-pulmonares-intersticiales/neumon%C3%ADa-en-organizaci%C3%B3n-criptog%C3%A9nica

6. Olivares A Felipe, Fica C Alberto, Charpentier V Paulo, Hernández M Antonio, Manríquez A María Eugenia, Castro S Marcelo. Neumonía criptogénica organizada como diagnóstico diferencial de neumonía que no responde a tratamiento. Revista Médica de Chile [Internet]. 2014 [Kontsulta: 2025-01];142(2):261-266. Eskuragarri: doi 10.4067/S0034-98872014000200017.

7. Talmadge E. King, Jr., M.D., and Joyce S. Lee, M.D. Cryptogenic Organizing Pneumonia. N Engl J Med [Internet]. 2022 [Kontsulta: 2025-01] ;386(11):1058– 1069. Eskuragarri: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2116777

8. Pedro Pinto-Lopes, André Santos Silva, Joana Pimenta. “Non-resolving pneumonia”: A case of cryptogenic organizing pneumonia. Porto Biomed J. [Internet]. 2016 [Kontsulta: 2025-01];1(5):191-192. Eskuragarri: doi 10.1016/j.pbj.2016.10.004

9. King TE Jr, Flaherty KR, Hollingsworth H. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. [Eguneratuta: 2024-06-28; Kontsulta: 2025-06-10]. Hemen: Uptodate [Internet]. Waltham (MA): Uptodate. c2024-. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation

10. Elzbieta Radzikowska, Justyna Fijolek. Update on cryptogenic organizing pneumonia. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2023 [Kontsulta: 2025-01]; 10: 2.or. Eskuragarri: https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1146782

11. Ganesh Raghu. Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease. European Respiratory Review 2021 30(161): 210094; DOI: https://doi.org/10.1183/16000617.0094-2021

12. Vaz,A.P, Morais,A, Melo,N. Caetano Mota,P, Souto Moura,C, Amorim,A. Azithromycin as an adjuvant therapy in cryptogenic organizing pneumonia. Revista Portuguesa de

Pneumologia [Internet]. 2011 [Kontsulta: 2025-01]; 17(4):186-198. Eskuragarri: doi: 10.1016/j.rppnen.2011.03.001

13. Cottin, V. · Cordier, J.F. Cryptogenic organizing pneumonia. Semin Respir Crit Care Med.2012; 33:462-475. DOI: 10.1055/s-0032-1325157

14. Sujith V. Cherian, MD, FCCP. Algorithmic Approach to the Diagnosis of Organizing Pneumonia, A Correlation of Clinical, Radiologic, and Pathologic Features. CHEST Volume 162, Issue 1p156-178July 2022 . DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.659 External Link

15. O'Neil Green, Jean-Pierre Assaker.Cryptogenic organizing pneumonia.2025. BMJ Best Practice [Internet] .[Eguneratua 2025-04-01][Kontsulta: 2025-01]; [2 or.]. Eskuragarri: https://bestpractice.bmj.com//topics/en-gb/137

16. Chandra D, Maini R, Hershberger DM. Cryptogenic Organizing Pneumonia. StatPearls [Internet]. [Eguneratua 2022-09-12]. [Kontsulta: 2025-01]; [2 or.] Eskuragarri: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939651/

17. S. Alcolea, A. Santiago Recuerda, M.C. Prado. Cryptogenic Organizing Pneumonia and Mediastinal Lymphadenopathy. Arch Bronconeumol [Internet]. 2004 [Kontsulta: 2025-01];40(8):384. Eskuragarri: doi 10.1016/S1579-2129(06)60326-1

“Poppers” drogaren kontsumoa eta orokorrean drogen arriskuaren pertzepzioa 14-24 urteko gazteetan gaur egun: kasu-ikerketa Urola Kosta eskualdean

“Poppers” drug use and overall drug risk perception in young people between 14 and 24 years of age: a case study in the Urola Kosta region

Ane Semperena Odria, Amaia Maite Erdozain Fernández

Farmakologia Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea

amaia_erdozain@ehu.eus

Laburpena

Sarrera. “Poppers” sintetikoki prestatutako alkil nitrito lurrunkorren izen arrunta da. Jatorrian, amil nitritoa basozabaltzailea zela ikusi eta bularreko anginarako erabili zen medikuntzan, hautsitakoan “pop” soinua egiten zuten anpulu moduan (hortik izena). Baina bere ekintza iragankorragatik eta dosifikazio zailagatik klinikan erabiltzeari utzi zitzaion. Hala ere, beste alor batzuetan kontsumoa zabaldu egin zen, batez ere, sexu-esparruan dituen eraginengatik, hala nola desira handitu eta esfinterrak erlaxatu. Gaur egun “poppers”-a aisialdian erabilia da, horrek osasunerako ekar ditzakeen kalteekin, batez ere beste droga batzuekin elkartzean.

Helburuak. Gaur egun 14-24 urte bitarteko gazteek egiten duten “poppers” drogaren kontsumoaren patroi deskriptiboak lortzea izan da helburua. Zehazki, prebalentzia, maiztasuna, kontsumo-ohiturak eta drogaren eskaintza aztertu dira. Horrekin batera, “poppers” berak eta bestelako drogek sor ditzaketen arazoen inguruan gazteek duten pertzepzioa eta droga ilegalen arazoari aurre egiteko ekintzen garrantziari buruzko iritzia ezagutzea ere bilatu izan da. Ikerketa Urola Kostako eskualdera mugatu da, kasu-ikerketa modura.

Material eta metodoak. Online galdetegi bat formulatu da maila nazionalean egiten den alkoholaren eta drogen inguruko erreferentziazko galdetegi bat erabiliz (EDADES, Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España). Galdetegia adin horretako gazteen artean zabaldu da Whatsapp aplikazioaren bidez, eta baita ikasketa-zentroen bidez ere (ikastetxeak, institutuak, lanbide-heziketakoak eta gizarteratzeko ibilbide pertsonalizatukoak). Galdetegia 2024ko otsaila eta apirila bitartean egon zen irekita eta erantzunak guztiz anonimoak izan dira.

Emaitzak. Galdetegia Urola Kostako 245 pertsonak erantzun dute, baina horietatik 5 baztertuak izan dira ezarritako adin-tartetik kanpo zeudelako. 14-24 urteko gazteen artean “poppers”-a behin edo behin kontsumitu dutenak % 21 dira. Estatu-mailan egindako ikerketekin konparatuta kontsumo-maila oso altua da hemen lortutakoa, 10 aldiz inguru handiagoa alegia. Droga honen kontsumoa oso gaztetatik hasten da (gehiengoak, 17 urte) eta batez ere, festa-giroan erabilia da, larunbatetan. Bestetik, alkoholaren eta “poppers”-aren kontsumoaren nahasketa oso ohikoa da, horrek eragin dezakeen elkarrekintzarekin, hipotentsio bizia eta sinkopea sortuz. Hortaz, polikontsumoaren arriskuari buruzko informazioa gazteei modu ulergarri eta grafiko batean helaraztea premiazkoa izango litzateke. Azke-

nik, nahiz eta gazteek gaur egungo prebentziorako informazioa zabaltzeko moduak ontzat hartu, badirudi testigantza errealen kontaketa ere garrantzitsua izango litzatekeela.

Ondorioak. "Poppers" drogaren kontsumo oso altua ikusi da Urola Kostako gazteen artean. Gainera, alkoholaren eta "poppers"-aren kontsumoaren nahasketa oso ohikoa da. Hortaz, beharrezkoa da gazteei informazio baliagarria zabaltzea "poppers"-aren inguruan eta haren kontsumoak eragin ditzakeen kalteak adieraztea, batez ere, polikontsumoaren inguruan. Hala ere, lagin-tamaina txikia eta mugatua dela eta, gehiago ikertu beharko litzateke kontsumoaren benetako tasa zein den jakiteko eta emaitza horiek populazio handiagoetara estrapolatu ahal izateko.

Gako-hitzak: Poppers-a, kontsumoa, arriskua, galdetegia, gazteak.

Abstract

Introduction. *"Poppers" is the common name for synthetically prepared volatile alkyl nitrites. Originally, the amyl nitrite was found to be a vasodilator and was used in medicine for angina pectoris, in the form of blisters that sounded "pop" when opened (hence the name). However, due to its transient action and difficult dosing, it was discontinued from clinical use. Nonetheless, consumption spread in other areas, mainly due to its effects in the sexual sphere, such as increased desire and relaxation of sphincters. Poppers are now used recreationally, with the consequent harm to health, especially when associated with other drugs.*

Objectives. *The main objective of this work was to obtain descriptive patterns of the consumption of "poppers" among youth aged 14-24. Specifically, prevalence, frequency, consumption habits and received offers to supply the drug were studied. At the same time, young people's perception of the risks that "poppers" and other drugs can cause was also evaluated, along with their opinion on the importance of actions to combat the problem of illegal drugs. The investigation was limited to Urola Kosta region, as a case study.*

Materials and methods. *An online questionnaire was formulated using as a model the national questionnaire on alcohol and drugs (EDADES, Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España). The questionnaire has been distributed to youth of this age through the Whatsapp application, and also by means of educational centres (schools, high schools, vocational training and personalized integration itinerary centres). The questionnaire was open between February and April 2024 and was completed in a completely anonymous manner.*

Results. *245 people from Urola Kosta answered the questionnaire, but 5 answers were discarded because they were out the age frame. 21% of young people aged 14-24 have consumed "poppers" at some point. This level of consumption is very high compared to national studies, around 10 times higher. The use of this drug starts from a very young age (the majority, 17 years old) and is mostly used in festive atmospheres, on Saturdays. On the other hand, the combination of alcohol and "poppers" is very common, with the interaction that this may entail, producing intense hypotension and syncope. It would therefore be crucial to provide young people with information on the risk of polyconsumption in an understandable and graphic manner. Finally, although young people agree with the ways in which current preventive information is distributed, it seems that the narrative of testimonies would also be important.*

Conclusions. *A high consumption of "poppers" has been observed among young people in Urola Kosta. Besides, the combination of alcohol and poppers is very common. It is necessary to disseminate useful information to youth about "poppers" and its associated risks, especially about polyconsumption. However, due to the small and limited sample size, further research is needed to determine the real rate of consumption and to extrapolate these results to larger populations.*

Keywords: Poppers, consumption, risk, questionnaire, youth.

Bidalia: 25/05/05
Onartua: 25/11/08
http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.5544

1. Sarrera

1.1 Zer da “poppers”-a?

"Poppers" terminoa alkil nitrito lurrunkorrei (amil, propil, butil, isobutil, pentil) dagokie, eta gizakien gorputzean basodilatazioa sortzea da haien eragin nagusia. Jatorrian, amil nitritoa bularreko anginarako erabili zen medikuntzan, hautsitakoan “pop” soinua egiten zuten anpulu moduan (hortik “poppers” izena). Gaur egun, ordea, aisialdirako droga moduan erabiltzen diren formulazioak normalean likido moduan etortzen dira botila txiki batean (1, 2).

Historiari dagokionez, amil nitritoa 1844an sintetizatu zen, eta, XIX. mendean egindako azterketen ondoren, anginaren tratamendu gisa erabiltzen hasi zen. Haren ekintza farmakologikoa muskulu leun baskularrean erlaxazioa sortzea da, eta hortaz basodilatazio koronarioa eragiten du eta erresistentzia baskular sistemikoa murrizten du. Hala ere, bere iraupen laburrak (3-5 minutu artekoa) eta dosifikazio zailak (arnasketa bitartez hartzen den dosia kontrolatzeko zailtasuna) bere erabilera mugatzen du anginaren tratamendu gisa (3). Horrez gain, amil nitritoak badauka beste aplikazio bat medikuntzan: zianuroak eragindako intoxikazioen aurkako antidoto gisa erabiltzen da, toxikoa neutralizatzen duen metahemoglobinemia eragiten baitu (4, 5). Bestetik, droga honek sexu-kitzikapena areagotzen ditu eta esfinterrak lasaitzen ditu. Hori dela eta, hirurogeita hamarreko hamarkadan gay giroan erabiltzen hasi zen droga moduan, eta ondoren, “rave” eta festa arruntetara zabaldu da, baita pertsona heterosexualen artean ere, sexu-alorrean duen eraginagatik (3, 6).

“Poppers”-aren erabileraren eta salmentaren inguruko legedia ez da berdina herrialde guztietan. Herrialde batzuetan badaude medikamentuak lehen aipatutako medikuntza-aplikazioekin (4). Espainian, ordea, amil nitritoaren ekoizpena eta salmenta medikamentu gisa ez dago onartuta (6, 7). Legediak “poppers”-a bere horretan debekatu beharrean, haren jolaserako erabilera debekatzen du, eta horrek, baliabideak uzten ditu drogaren erabilerarako. Esan bezala, “poppers”-a botila txikietan saltzen da, eta garbitzaile edo girogailu gisa etiketatu ohi da, debekuak saihesteko, ez arnasteko abisu eta guzti (6, 7).

Kontsumitzean sor daitezkeen ohiko ondorio kaltegarriak ugariak izan daitezke, eta dosiarekin eta maiztasunarekin erlazionatuta egon arren, behin bakarrik kontsumituta ere ager daitezke. Albo-eragin arin ohikoenak zefalea, zorabioak eta gorritasuna diren bitartean, kasu larrietan sinkopea, hipotentsio bizia edo metahemoglobinemia kronikoa (3,6). Aipagarria da elkarreragiten duela alkoholarekin, antsiolitikoekin, opioideekin eta, bereziki, farmako basozabaltzaile batzuekin (zehazki fosfodiesterasa V-aren inhibitzaileekin, hala nola sildenafiloa Viagra® — eta tadalafiloa —Cialis®—), non hipotentsio larria eta iskemia eragin ditzakeen (8). Gainera, “poppers”-ak tolerantzia sortzen du, eta, beraz, eragin berak lortzeko kontsumoaren maiztasuna edo dosia handitzeko beharra agertuko da (3, 6).

1.2 “Poppers” drogaren kontsumoa aisialdian

Gure inguruan “poppers” droga kontsumitu egiten da, eta hainbat albistegitan zabaldu den bezala, bere kontsumoa nabarmen zabaldu da (9, 10, 11). Espainian, drogen kontsumoaren prebalentzia ezagutzeko erreferentziazko bi inkesta nazional egiten dira nagusiki: Espainiako Alkoholari eta Drogei buruzko Inkesta (EDADES, Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España) (12), helduei zuzenduta (15-64 urte), eta Bigarren Hezkuntzako Drogen Erabilerari buruzko Inkesta (ESTUDES, Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias) (13) eskola-adineko nerabeei eta gazteei zuzenduta (14-18 urte).

Galdetegi horiek estandarizatuak eta aldizka aplikatuak dira, eta aukera ematen dute kontsumojoerak ezagutzeko, herritarren ohituretan aldaketak hautemateko eta kontsumoarekin lotuta ager daitezkeen arriskuak baloratzeko. Oro har, inkesta horietatik jasotako informazioa funtsezkoa da prebentzio-kanpainak, hezkuntza-programak eta politika publikoak diseinatzeko.

Inkesta horien arabera "poppers"-a prebalentzia baxuko kontsumoa duen substantzia da orokorrean. Azken EDADES ikerketaren arabera, % 1,1ek kontsumitu du droga inhalaturen bat (artean "poppers"-a) behin edo behin biztanleria orokorrean (12), eta 14-18 adineko gazteei zuzendutako azken ESTUDES inkestaren arabera, adin-tarte horretan behin edo behin kontsumitu dutenak % 2,8 dira (13). Adin ezberdinetan egiten den kontsumo-ezberdintasuneko datu horiek bat datoz Mexikon egin zuten ikerketa batekin, zeinean "poppers"-aren kontsumo altuena zuten adin-taldeak 15-19 eta 20-24 ziren (14).

2. Helburuak

Lan honen helburu nagusia izan da Urola Kostako gazteek egiten duten "poppers" drogaren gaur egungo kontsumoaren patroi deskriptiboak lortzea; zehazki, prebalentzia, maiztasuna, kontsumo-ohiturak eta drogaren eskaintza. Horretarako, erreferentziazko inkesta den EDADESen oinarritutako galdetegi sinplifikatu bat erabili da, batez ere "poppers"-era bideratua izan dena. Gainera, galdetegi horren bitartez festa-giroan kontsumitzen diren "poppers" eta beste drogen kontsumoaz duten arriskuaren pertzepzioari eta droga ilegalen arazoari aurre egiteko ekintzen garrantziari buruzko iritzia ere aztertu da.

3. Materiala eta metodoak

3.1 Kontsiderazio etiko eta legalak

2024ko Espainiako Alkoholari eta Drogei buruzko Inkestan, EDADES (12), eredu moduan erabilita, galdetegi bat formulatu da. Euskal Herriko Unibertsitateko Gizakiekin egindako ikerketentzako Etikako Batzordeak galdetegi horri ikerketa egiteko oniritzia eman zion (AIT_2024_002).

3.2 Galdetegia

Galdetegia anonimoa izan da, hau da, pertsona parte-hartzaile guztiei ziurtatu zaie pribatutasuna eta anonimotasuna (Microsoft Forms erabilita), eta parte-hartzea guztiz borondatezkoa izan da. Euskaraz zein gaztelaniaz betetzeko aukera zegoen, pertsona gehiagok parte har zezaten. Galdetegiak 25 galdera zituen (ikus eranskina), 3 ataletan banatuta:

1. ATALA: **Datu soziodemografikoei** buruzko 5 galdera ditu. 3 galdera aukera bakarrekoak, 1 idaztekoa eta 1 aukera anitzekoa. Hauetan, sexua, jaiotza-urtea, bizilekua, hezkuntza-maila altuena eta gaur egungo lan-egoera galdetu dira.

2. ATALA: "**Poppers" eta bestelako drogen arriskuaren pertzepzioari** eta beste gai batzuei buruzko 8 galdera ditu. 5 galdera aukera bakarreko ilara anitzekin, beste 2 galdera aukera bakarrekoak eta beste 1 idaztekoa. Hauetan, drogen arriskuari buruzko pertzepzioa eta drogen inguruko beste hainbat alderditan parte-hartzaileek duten iritzia galdetu zaie.

3. ATALA: "**Poppers" eta bestelako drogen kontsumoari** buruzko 12 galdera ditu. 4 galdera erantzun bakarrekoak dira, 3 galdera idatzizkoak eta aukerazkoak, 4 galdera erantzun anitzekoak eta galdera 1 ilara anitzekoa, baina ilara bakoitzean aukera bakarrekoa. Galdera hauetan, parte-hartzaileen "poppers" eta bestelako droga batzuen kontsumoari buruz galdetu zaie.

3.3 Lagina

Galdetegia Urola Kostan bizi diren 14-24 urte bitarteko pertsonei bideratuta zegoen, hau da, beren bizimodua Azkoitia, Azpeitia, Beizama, Errezil, Bidania-Goiatz, Zestoa, Aizarnazabal, Zumaia, Aia, Zarautz, Getaria edo Orion egiten duten gazteei. Baldintza horiek betetzen ez dituztenen erantzunak ez dira kontuan hartu ikerketan. Aukeratu den adin-tartea 14 eta 24 urte bitartekoa izan da, beste ikerketa batek ikusi zuelako “poppers”-aren kontsumo altuena zuten adin-taldeak 15-19 eta 20-24 zirela (14). Aipatu beharra dago adina ez dela guztiz zehatza; izan ere, jaiotza-urtea da galdetegiko bigarren galderan eskatu duguna, eta ez adina. Beraz, zehatzago esanda, 1999. urtetik 2009. urtera jaio ziren gazteen artean egin da ikerketa.

3.4 Datuen bilketa eta pilaketa

Galdetegia, bi modutan zabaldu da. Nagusiki, Whatsapp aplikazioaren bidez adin horretako gazteen artean, elur-bola gisako laginketaren bitartez. Bestetik, ikasketa-zentroen bidez ere banatu nahi izan da. Horretarako kolaborazio-eskaera 16 hezkuntza-zentrori bidali zitzaien (8 ikastetxe, 5 institutu eta lanbide-heziketako 2, eta gizarteratzeko ibilbide pertsonalizatuko 1); horietatik, hiru zentrok soilik erantzun zuten, eta hiru horietatik zentro batek soilik konfirmatu zuen galdetegira sartzeko esteka zuen informazio-orria zabaldu ziela ikasleei. Hala ere, zentro horretako ikasleek erantzun duten edo ez jakiteko modurik ez dago, anonimoa baitzen eta ez baitzegoen ikasketa-zentroari buruzko galderarik galdetegian. Galdetegia 2024ko otsaila eta apirila bitartean egon zen irekita.

3.5 Datuen analisia

Erantzun-aukera bakoitzak adierazten duen maiztasun erlatiboa kalkulatu da eta ehunekotan adierazi. Aldi berean, datu absolutuak ere adierazi dira, hau da, erantzun bakoitza aukeratu duten pertsonen kopuru zehatza. Kontsumo-mailaren atalean bi adin-tartetan banatu da lagina (14-18 eta 18-24 urte), nazio-mailako beste ikerketa batekin konparatu ahal izateko. Emaitzen errepresentazioa zenbait kasutan taularatu egin da eta beste zenbaitetan grafikoki adierazi da, galdera bereko aukera ezberdinen arteko alderaketa begi-bistaz ikusi ahal izateko.

4. Galdetegiko emaitzak

Galdetegia Urola Kosta eskualdeko 245 pertsonak erantzun dute. Horietatik 240 sartzen ziren ikerketa honetako adin-tartean; kanporatutako 5 erantzunak 24 urtetik gorakoenak edo 15 urtetik beherakoenak ziren.

4.1 Datu soziodemografikoak

Laginaren ezaugarri soziodemografikoak, parte-hartzaileen adinari, generoari, bizitokiari, hezkuntza-mailari eta egungo lan-egoerari dagokienez, 1. taulan daude jasota (bai maiztasun elatiboan, bai datu absolututan). Oro har, parte-hartzaile gehienek 14-18 urte bitartean zituzten galdetegia betetzeko momentuan (laginaren % 67). Generoari dagokionez, erdiak baino gehiago gizonezkoak izan dira (% 54). Eta eskualdeko herrien artean parte-hartze desberdintasuna egon da, parte-hartzaile gehienak azpeitiarrak izanik (% 60), eta ondoren azkoitiarrak (% 18).

Parte-hartzaileen hezkuntza-maila altuenari dagokionez, desberdintasun handia ere egon da. Talderik handiena Derrigorrezko Bigarren Hezkuntzako 2. zikloa gainditua zeukatenek osatzen zuten (% 32). Baina bazeuden ere Lehen Hezkuntza soilik gainditutakoak (% 2) eta baita unibertsitate-ikasketak gainditua dituztenak ere (% 12). Azkenik, parte-hartzaileen egungo lan-egoerari dagokionez, gehiengo altu bat ikasketaren bat egiten ari zen (% 89) (ikus 1. taula).

1. taula. Laginaren ezaugarri soziodemografikoak, parte-hartzaileen adinari, generoari, bizitokiari, hezkuntza-mailari eta egungo lan-egoerari dagokienez. Datuak ehunekotan eta absolututan adierazita daude.

		Ehunekoa	Absol.
Adina	14-18 urte	% 67	161
	18-24 urte	% 33	79
Generoa	Gizonezkoak	% 54	130
	Emakumezkoak	% 44	105
	Besteak	% 2	5
Bizitokia	Azpeitia	% 60	145
	Azkoitia	% 18	44
	Zarautz	% 14	33
	Zumaia	% 4	10
	Orio	% 1	3
	Beizama, Aizarnazabal, Getaria, Aiakoak (batera)	% 2	5
	Bidania-Goiatz, Errezil eta Zestoa (batera)	% 0	0
Hezkuntza Maila	Lehen Hezkuntza gaindituta	% 2	5
	DBH 1. zikloa gaindituta	% 8	20
	DBH 2. zikloa gaindituta	% 32	76
	Batxilergoa edo Behe-mailako Heziketa Zikloko 1. maila gaindituta	% 20	48
	Batxilergoa edo Behe-mailako Heziketa Zikloko 2. maila gaindituta	% 16	39
	Goi-mailako Heziketa Zikloa gaindituta	% 9	21
	Unibertsitate-ikasketak gaindituta	% 8	20
	Goi-mailako unibertsitate-ikasketak gaindituta (master, doktoretza, lizentziatura)	% 4	10
	Ez dakit	% 0	1
Egungo lan-egoera	Ikasketaren bat egiten	% 89	214
	Lanean	% 16	38
	Lanik gabe, baina aurretik lanean aritu izan direnak	% 1	3
	Lanik gabe, lehenengo lanpostuaren bila	% 2	5
	Ez dakit	% 1	2

4.2 ”Poppers” eta bestelako drogen arriskua eta beste gai batzuk

Bigarren atal honetan, lehendabizi, parte-hartzaileek “poppers” eta beste droga batzuen (tabako, alkohol eta bestelakoen) kontsumo-maiztasun desberdinak eragiten duen arriskua aztertu da. 2. taulan daude jasota emaitzak. Droga guztien kasuan, arazo handienaren pertzepzioa eguneroko kontsumoarekin lotu izan da hurrengo hurrenkeran: bestelako drogen (kokaina, speed) eguneroko kontsumoa parte-hartzaileen % 81entzat da arazo handia; eguneroko “poppers”-aren kontsumoa % 78rentzat, tabakoarena % 65entzat, eta alkoholarena % 64rentzat.

2. taula. Zerrendatutako droga-kontsumoaren maila desberdinek eragiten duten arazo-mailaren inguruan parte-hartzaileek duten iritzia adierazten da taula honetan ehunekotan eta absolututan (parentesi arteko zenbakia). Belztuta dauden datuek ilara bakoitzean gehiengoak duen iritzia adierazten dute. Azpimarratuta daudenek, berriz, zutabe bakoitzean gehiengoak duen iritzia adierazten dute.

	Arazorik ez	Arazo txikia	Arazo nahikoa	Arazo handia	Ez dakit
Tabakoa egunero	% 8 (18)	% 5 (11)	% 22 (52)	% **65 (156)**	% 1 (3)
Tabakoa asteburuetan	% 12 (28)	% 32 (76)	% **46 (111)**	% 9 (21)	% 2 (4)
Tabakoa asteburu batzuetan	% 25 (60)	% **47 (113)**	% 22 (52)	% 4 (9)	% 3 (6)
Alkohola egunero	% 6 (14)	% 8 (18)	% 21 (50)	% **64 (153)**	% 2 (5)
Alkohola asteburuetan	% 23 (56)	% **42 (101)**	% 28 (68)	% 5 (12)	% 1 (3)
Alkohola asteburu batzuetan	% **53 (126)**	% 37 (88)	% 6 (15)	% 4 (9)	% 1 (2)
"Poppers" egunero	% 6 (15)	% 3 (6)	% 7 (17)	% **78 (186)**	% 7 (16)
"Poppers" asteburuetan	% 7 (17)	% 11 (27)	% 36 (87)	% **41 (99)**	% 4 (10)
"Poppers" asteburu batzuetan	% 14 (34)	% 23 (55)	% **33 (79)**	% 26 (63)	% 4 (9)
Bestelako drogak (kokaina, "speed") egunero	% 7 (17)	% 1 (2)	% 3 (8)	% **81 (195)**	% 8 (18)
Bestelako drogak (kokaina, "speed") asteburuetan	% 7 (17)	% 2 (5)	% 20 (48)	% **65 (157)**	% 5 (13)
Bestelako drogak (kokaina, "speed") asteburu batzuetan	% 9 (22)	% 10 (24)	% 30 (71)	% **47 (112)**	% 5 (11)

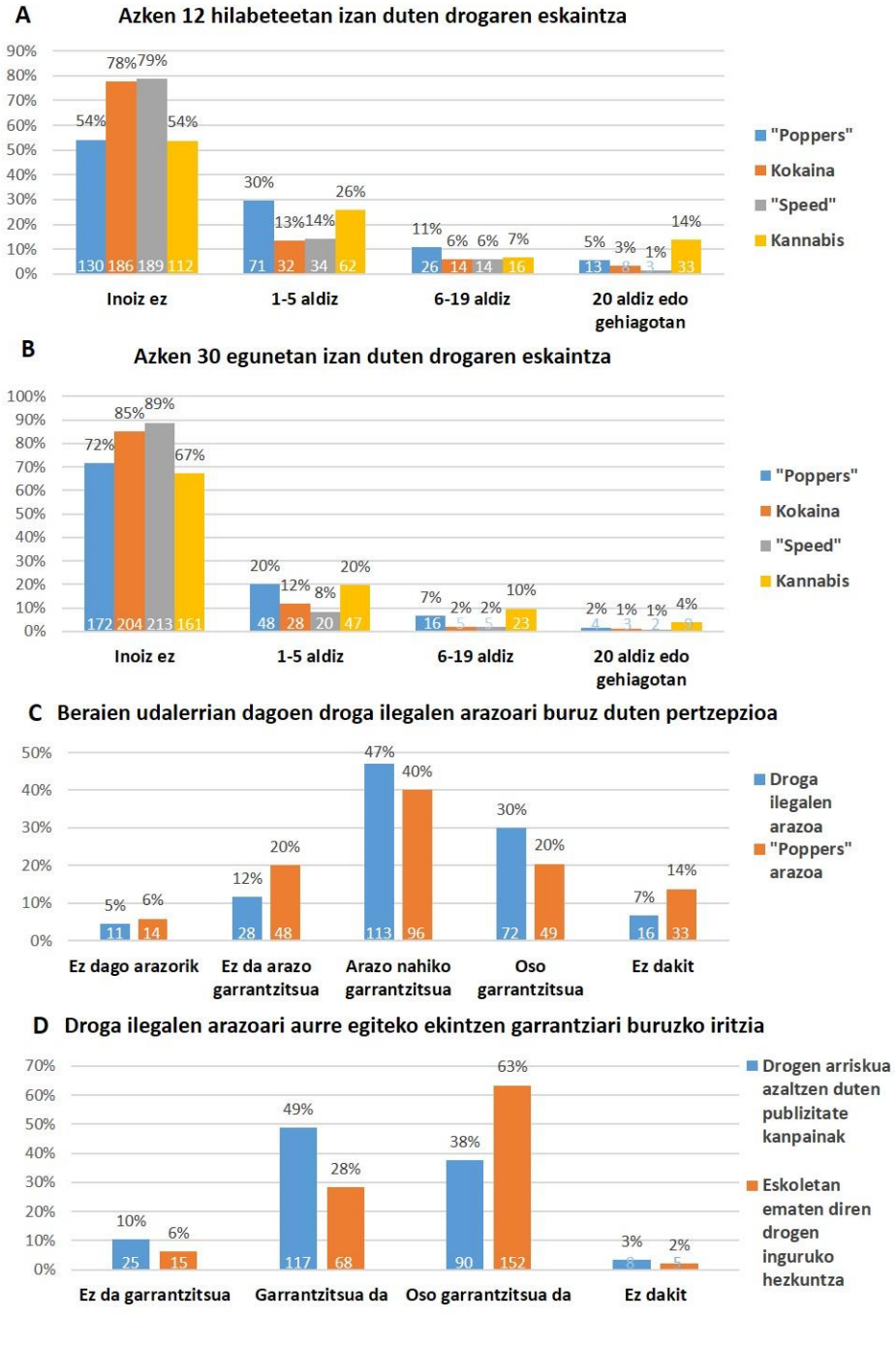
Drogaren eskaintzaren inguruan ere galdetu da. Azken 12 hilabeteetan droga zenbat aldiz eskaini dieten galdetuta, parte-hartzaileen % 45i “poppers” gutxienez behin eskaini diote. Maiztasun ezberdinarekin jaso dute eskaintza, % 6ri 20 aldiz edo gehiagotan eskaini diotelarik eta % 29ri 5 aldiz edo gutxiagotan (ikus 1A irudia gainerako datuetarako). Beste drogekin konparatuta, kannabisa pertsona kopuru antzekoari eskaini diote, nahiz eta, eskaini dieten parte-hartzaileei aldi gehiagotan eskaini. Kokainari eta “speed”-ari dagokienez, bai eskainitako pertsona kopurua eta aldi kopurua oso antzekoak izan dira beren artean; eta beste drogekin konparatuta parte-hartzaile gutxiagori eskaini dizkiote (1A irudia). Azken 30 egunetan jasotako droga-eskaintzako datuei dagokienez, parte-hartzaileen % 28ri “poppers” gutxienez behin eskaini diote (1B irudia). Beste drogekin konparatuta, kannabisa pertsona kantitate gehiagori eskaini diote, eta eskaini dietenei aldi gehiagotan ere eskaini diete. Azkenik, parte-hartzaile gutxiagori eskaini dizkiote bai kokaina eta baita “speed”-a ere, azken hilabetean. (1B irudia).

Bestetik, gazteek beren udalerrian dagoen droga ilegalen arazoari buruz duten pertzepzioa ere aztertu da (ikus 1C irudia). Parte-hartzaileen % 90ek arazoa badagoela adierazi du, eta % 47rentzat arazoa nahiko garrantzitsua da. ”Poppers” soilik kontuan hartzeko eskatu zaienean, arazoa nolabait txikiagoa ikusten dute: parte-hartzaileen % 80k arazo hori badagoela adierazi du, eta % 40rentzat nahiko garrantzitsua da.

Amaitzeko, gazteen artean gehien ezagutzen diren droga ilegalen arazoari aurre egiteko ekintzen garrantziari buruzko iritzia ikertu da (ikus 1D irudia). Orokorrean garrantzitsutzat hartzen dituzte eskoletan ematen diren drogen inguruko hezkuntza-saioak eta droga ilegalen arriskua azaltzen duten publizitate-kanpainak. Hala ere, garrantzi gehiago ematen diete eskoletan egiten diren hezkuntza-saioei (% 63rentzat oso garrantzitsuak dira). Aurre egiteko bestelako ekintza batzuk ere proposatu dituzte: formakuntza eta laguntza gehiago jartzea, testigantza errealen kontaketa-saioak egitea,

drogen kontsumoa tabernetan murrizteko neurri zorrotzak eta kontrol handiagoa sustatzea, kontsumoa legalizatzea, hitzaldiei garrantzi handiagoa ematea, adikziotik ateratzeko laguntzen berri ematea, eta drogen sintesia mugatzea. Proposamen hauetatik bi errepikatu egin dituzte: testigantza errealen kontaketa-saioak egitea eta legalizatzea.

1. irudia. A) Parte-hartzaileek azken 12 hilabeteetan izan duten drogaren eskaintza, maiztasunaren arabera sailkatuta. B) Parte-hartzaileek azken 30 egunetan izan duten drogaren eskaintza, maiztasunaren arabera sailkatuta. C) Parte-hartzaile bakoitza bizi den udalerrian, droga ilegalen arazoaren eta "poppers" arazoaren pertzepzioa, garrantziaren arabera sailkatuta. D) Droga ilegalen arazoari aurre egiteko ekintzen garrantziari buruzko iritzia, zehatz-mehatz, publizitate-kanpainak eta eskoletan ematen diren hezkuntza-saioei buruz. Zutabeen goiko partean dagoen zenbakiak kontsumo erlatiboa adierazten du ehunekotan; eta zutabearen barruan zuriz agertzen den zenbakiak datu absolutua, hau da, pertsona kopuru zehatza.



4.3 ”Poppers” eta bestelako drogen kontsumoa

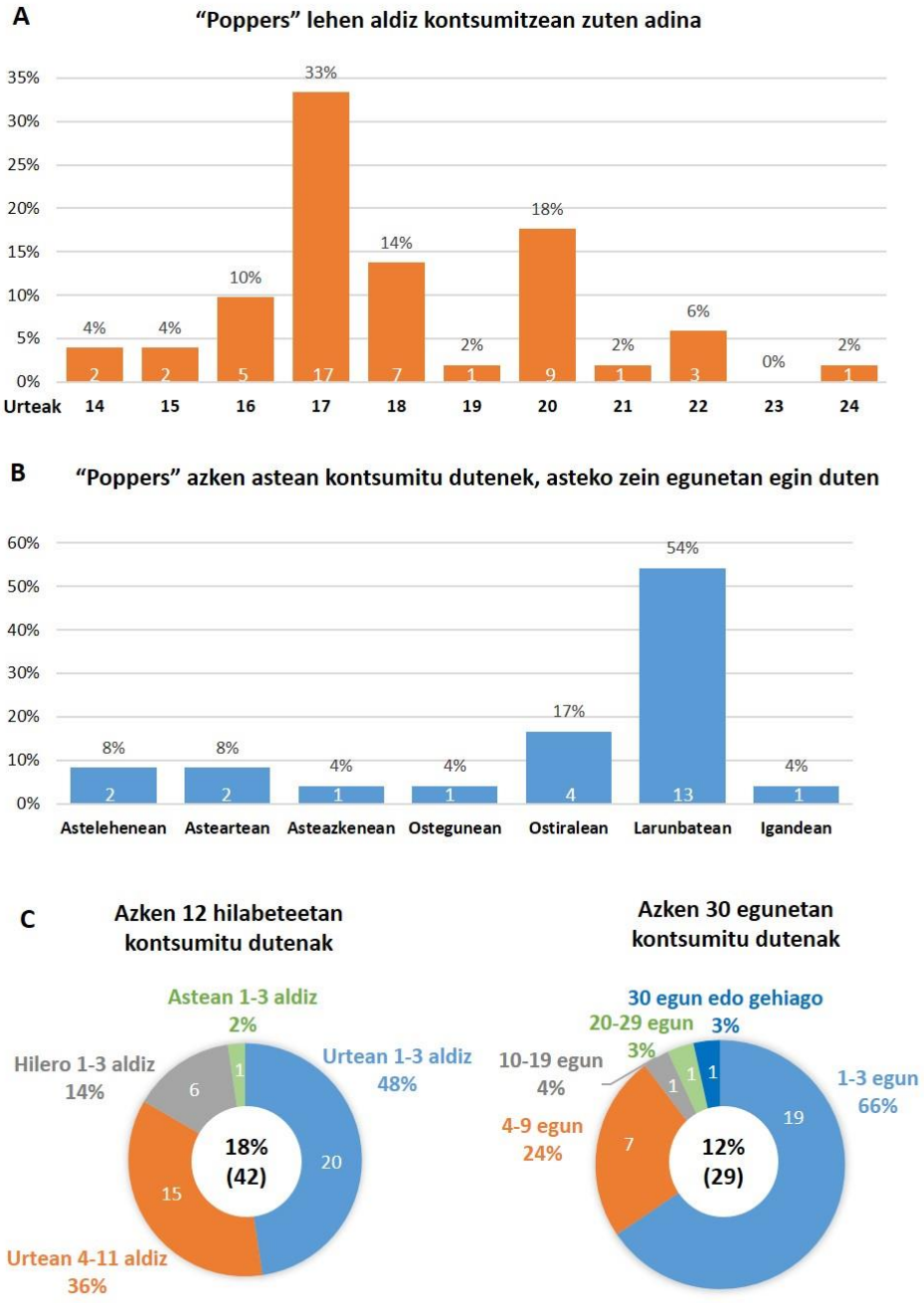
Galdetegiko azken atal honetan, parte-hartzaileen “poppers”-aren kontsumoa aztertu da batez ere. Parte-hartzaileen % 21ek kontsumitu du behin edo behin inhalagailu bidezko droga lurrunkorren taldeko “poppers” droga (51 pertsona). Bi adin-taldetan banatzerakoan, beste ikerketa batzuekin hobeto lerrokatzeko, 14-18 urtekoetan % 18ko prebalentzia dago (29 gazte 161en artean) eta 18-24 urtekoetan % 28koa (22 gazte 79tik).

Kontsumitu dutenen artean, lehenengo kontsumorako batez besteko adina 17 urte izan da, kontsumitzaileen % 33k adin hori zuela lehen aldiz kontsumitzean eta kontsumitzaileen % 51 adingabea zela. Izan ere, gainerako datuak 2A irudian ikus daitezke.

“Poppers”-aren kontsumoaren maiztasunari dagokionez, azken astean izandako kontsumoa ikertu da. Alde batetik, kontsumitu duten edo ez, eta bestetik, kontsumoa baiezkoa izan bada, asteko zein egunetan kontsumitu duten. Parte-hartzaileen % 7k kontsumitu du azken astean eta gehiengoak, % 81ek, larunbatean kontsumitu du (2B irudia). Egun batean baino gehiagotan kontsumitu dutenak ere badaude.

Kontsumo-maiztasunarekin jarraituz, azken 12 hilabeteetan kontsumitu dutenak % 18 izan dira (42 pertsona 240tik). Horien artean, gehienek urtean 3 aldiz edo gutxiagotan kontsumitu dute (% 48), baina urtean 4-11 aldiz bitartean kontsumitu dutenak ere asko izan dira (% 35) (2C irudia). Azken 30 egunetan kontsumitu dutenak parte-hartzaile guztien % 12 izan dira (29 pertsona 240tik). Horien artean, gehiengo batek, % 66k, 3 egun edo gutxiagotan kontsumitu du, baina egon badaude 30 egun edo gehiagotan kontsumitu dutenak (2C irudia).

2. irudia. Poppers"-aren kontsumoaren ezaugarriak. A) "Poppers" lehen aldiz kontsumitzean zuten adina. B) Azken astean "poppers" kontsumitu duten asteko eguna. Zutabeen goiko partean dagoen zenbakiak kontsumo erlatiboa adierazten du ehunekotan; eta zutabearen barruan zuriz agertzen den zenbakiak datu absolutua, hau da, pertsona kopuru zehatza. C) "Poppers" kontsumitu dutenen kontsumo-maiztasuna. Diagramaren erdian dagoen zenbakiak kontsumo mota hori egin dutenen ehunekoa (eta pertsona kopuru zehatza, parentesi artean) adierazten du. Bestetik, kolore ezberdinek adierazten dute azken 12 hilabeteetako edo azken 30 egunetako kontsumo horrek zer-nolako maiztasuna izan duen eta bere maiztasun erlatiboa. Sekzio bakoitzaren barruko zenbaki zuriak kontsumo-maiztasun hori izan duten pertsona kopuru zehatza adierazten du.



Egun berean pertsona bakoitzak egindako arnaste kopuruari dagokionez, kontsumitu dutenen % 39k behin soilik arnastu du, % 32k 6 aldi edo gehiagotan, % 21ek 2-3 aldi bitartean eta % 9k 4-5 aldi bitartean.

“Poppers”-a kontsumitzeko arrazoia aztertzerakoan, % 62k dibertigarria delako kontsumitu du, % 30ek euforia eragiten dielako eta % 33k probatzeko eskaini dietelako. Beste aukera guztiek erantzun-maiztasun gutxiago izan dute (3. taula). Horietaz gain, parte-hartzaileek beste arrazoi batzuk gehitu dituzte: esku artean dagoelako; zorabio-sentsazioagatik eta emozio-igoeragatik; gustatzen zaidalako; gauza desberdinez ahazteko; eta nahigabe arnastu zutela.

Kontsumitu ondorengo sintomei dagokienez (ikus 3. taula) parte-hartzaileen erdiek baino gehiagok euforia sentitu dute (% 51k). Oso ohikoak izan dira, halaber, erlaxazio orokorra, buruko mina eta berriz inhalatzeko desira, zeinak kontsumitzaileen heren batek sentitu dituen. Takikardia % 18k sentitu du. Aukeran emandako gainerako sintomen maiztasun erlatiboa askoz baxuagoa izan da: sexu-nahia handitzea, neke-sentsazioa eta esfinterren erlaxazioa (batez ere, ondeste-amaierako eraztun muskularrean igarritakoa). Kontsumitutakoen % 20k ez du aurreko sintomarik sentitu. Horietaz gain, 2 parte-hartzailek gorritasuna eta aurpegian beroa sentitu dutela gaineratu dute.

3. taula. Ezkerraldean, "poppers"-a kontsumitzeko hainbat arrazoi daude zerrendatuta eta arrazoi horiekin ados zeuden parte-hartzaileen kopurua agertzen da ehunekotan eta absolututan (parentesi arteko zenbakia). Eskuinaldean, "Poppers" kontsumitzean pairatu daitezkeen sintomak agertzen dira, modu berean adierazita. Belztuta dauden ilarak dira gehiengoak “poppers”a- kontsumitzeko duen arrazoia (ezkerreko zutabekoa) eta “poppers”-a kontsumitu ondoren gehiengoak sentitu duen sintoma (eskuinekoa).

"Poppers"-a kontsumitzeko arrazoiak	**Kontsumitu dutenen %**	**“Poppers”-a kontsumitzean izandako sintomak**	**Kontsumitu dutenen %**
Esfinter eta gorputzeko erlaxazio orokorra gustatzen zaio	% 9 (4)	Sexu-nahia handitu	% 9 (4)
Dibertigarria delako, festa animatzen du	% **62** (28)	**Euforia**	% **51** (23)
Euforia-sentsazioagatik	% 31 (14)	Esfinterren erlaxazioa	% 7 (3)
Probatzeko eskaini dietelako	% 33 (15)	Erlaxazio orokorra	% 33 (15)
Ingurukoek kontsumitzen dutelako	% 4 (2)	Takikardia	% 18 (8)
		Neke-sentsazioa	% 2 (1)
Erlazio sexualak errazteko	% 4 (2)	Berriz inhalatzeko desira	% 29 (13)
Erlazio sexualetan plazer handiagoa sentitzeko	% 2 (1)	Buruko mina	% 33 (15)
		Ez dut aurreko sintomarik	% 22 (10)

Polikontsumoa ere aztertu da, hau da, ea “poppers”-a kontsumitu dutenek bestelako droga edota medikamentuekin batera kontsumitu duten. Kontsumitzaileen %29k ez du beste droga zein medikamenturekin konbinatu, % 69k alkoholarekin batera kontsumitu du eta % 20k droga estimulatzaile batzuekin (13, 31 eta 9 pertsona, hurrenez hurren). Nahiz eta horretarako galdera zehatzik ez zegoen, kalkulua eginda ikusten da % 18k droga bat baino gehiagorekin konbinatu duela. Bestetik, gazte batek ere ez du sildenafiloarekin (Viagra®) edo tadalafiloarekin (Cialis®) konbinatu.

Amaitzeko, “poppers”-aren kontsumoaz gain, beste droga batzuen kontsumoaz eta kontsumo horren maiztasunaz galdetu dugu. Alkohola da parte-hartzaile gehienek kontsumitzen dutena, zehazki % 93k (223 gazte), eta horietatik, % 53k astero (126 gazte). Besteetan, tabakoa eta kannabis erretzea dira

kontsumo gehien dutenak (% 37k —88 gazte— eta % 24k —57 gazte—, hurrenez hurren). Bestelako drogen kontsumoa oso baxua izan da, kokaina eta MDMA % 8k kontsumitu du eta “Speed”-a % 6k (19 eta 14 pertsona, hurrenez hurren).

5. Eztabaida

Lan honek “poppers”-aren kontsumoren gaur egungo datuak lortu eta aztertu ditu Urola Kostako zenbait herritan, 14-24 urte bitarteko gazteetan. Horretaz gain, droga horren eta bestelako droga ilegalen kontsumoaren aurrean duten arazoaren pertzepzio-maila ere aztertu du.

Nabarmen deigarria da ikusitako “poppers”-aren kontsumo-maila oso altua dela estatu-mailan egin diren azken ikerketekin alderatuta. Gainera, aipatu beharra dago ikerketa nazionaletan, nitritoak dituzten substantziak, “poppers”-a kasu, inhalagailu bidezko droga hegazkorren taldean sartzen dituztela, eta hortaz “poppers”-aren kontsumoa oraindik baxuagoa izan daitekeela. Ikerketa honetako emaitzek adierazten dute gazteen artean substantzia behin edo behin kontsumitu dutenak % 21 direla. Adinean aurrera joan ahala droga hau noiz edo noiz kontsumitu dutenen kopuruak gora egiten duela; izan ere, 14-18 urtekoen artean % 18k eta 19-24 urtekoetan, berriz, % 28k kontsumitu izan du. Aldiz, Espainian egin diren drogen kontsumoari buruzko inkesten arabera, “poppers”-a prebalentzia baxuko kontsumoko substantzia izan da orokorrean. Azken EDADES ikerketaren arabera, soilik % 1,1ek kontsumitu du droga inhalaturen bat (droga horien artean “poppers”-a dagoelarik, baina ez soilik) behin edo behin laginaren 15-64 urteko adin-tarte osoa aztertzean (12).

Lagina bi adin-tartetan banatzen denean ikusten da gazteen artean behin kontsumitu dutenen kopurua altuagoa dela, baina hala ere txikia izaten jarraitzen du hemengo emaitzekin alderatuta (15-34 urte bitartean % 1,6; 35-64 urte bitartean % 0,8) (12). Antzekoa gertatzen da estatu-mailan egiten den beste inkestari erreparatuz gero, 14-18 adineko gazteei zuzendutako ESTUDES galdetegian alegia, adin-tarte horretan behin edo behin kontsumitu dutenak % 2,8 direlarik (13). Ikerketa honen eta maila nazionalean egindako besteen arteko ezberdintasuna agerian gelditzen da, baita kontsumoaren beste indikatzaile batzuei erreparatzean ere, hala nola azken 12 hilabeteetako kontsumoaren prebalentzian (ikerketa hau: % 18; EDADES: % 0,2; ESTUDES: % 2,1), edota azken 30 egunetan kontsumitu dutenena (ikerketa hau: % 12; EDADES: % 0,0; ESTUDES: % 1). Ordea, Mexikon egindako ikerketa batean Urola Kostako datuen antzeko kontsumo-mailak ikusi zituzten, eta are altuagoak: 15-19 urtekoetan % 37 eta 20-24 adin-tartean % 25 izan ziren droga inoiz kontsumitu dutenak (14).

Hortaz, alde batetik, kontsumo altuko datuak aurkitu izan dira (Mexiko Hirian eta Urola Kostan burututako ikerketak kasu) eta prebalentzia baxukoak bestetik (EDADES eta ESTUDES ikerketak) (12, 13, 14). Ezberdintasun horren arrazoia zein den jakitea zaila da. Batetik, baliteke zona/eskualdearen arabera kontsumoa ezberdina izatea bertako bizimoduaren eta festa-ohituren arabera. Hala, Mexiko Hirian eta Urola Kostan festa-ohitura handiagoa egon daiteke beste toki batzuekin alderatuta, eta maila nazionalean egiten diren ikerketetan emaitza horiek guztiak diluituta ager daitezke, bizitoki eta probintzia ezberdinetako pertsonen laginketa egiten delako. Bestetik, baliteke azken hilabeteetan/urteetan “poppers”-aren kontsumoaren gorakada nabarmena egon izana eta oraindik inkesta nazionaletan islatuta ez egotea. Hala ere, azken ESTUDES ikerketa 2023an argitaratu da eta azken EDADES txostena 2024an; beraz, datak ez daude oso urrun Urola Kostako laginketa-momentutik. Mexikoko ikerketa 2013koa da, zenbait urte lehenago alegia, baina beste herrialde bat denez, AEBtik gertuago dagoena ere bai, izan daiteke kontsumoaren bilakaera bertan lehenago eman izana.

Garrantzitsua da “poppers”-a lehenengo aldiz kontsumitzen den adina aztertzea. Urola Kostako gazteen artean kontsumitu dutenek 17 urterekin probatu dute gehienek lehen aldiz, % 51 adingabekoa zelarik. Maila nazionalean egindako EDADES ikerketan 20 urtekoa irten zen kontsumoaren hasierarako batez besteko adina (12), berriz ere islatuz nolabaiteko ezberdintasuna dagoela bi inkesten artean, agian herri/hiri inguru ezberdinetako datuak diluituta ikusten direlako inkesta nazionalean. Ordea, Mexikoko ikerketan kontsumoa oso adin baxuan hasten zen, 14 urterekin gehienak (14), eta

agian horrek azaltzen du hango kontsumoaren prebalentzia hemengoa baino altuagoa izatea gazteen adin-tarte baxuenean (Urola Kostan 14-18 urte: % 18; Mexikon 15-19 urte: % 37). Lehen aipatu bezala, horrek agerian jar dezake herrialdeen arteko gazteen festa-ohituren ezberdintasuna.

Kontsumo-maiztasunari dagokionez, gehiengoaren kontsumo-maiztasuna noizbehinkakoa izan da. Hala ere, kontuan hartzekoa litzateke, behin edo behin “poppers”-aren kontsumoa egin dutenen ehuneko altu batek kontsumitu duela azken 30 egunetan. Asteko zein egunetan kontsumitu den galdetzean, garbi ikusi da “poppers”-a orokorrean festa-giroan erabiltzen dela, larunbata baita ia gehiengoak kontsumitzen duen eguna.

Inhalazio kopuruari dagokionez, nahiz eta gehiengoak behin inhalatu, kezkagarria da, behin baino gehiagotan inhalatzen dutenen artean, gehiengoak 6 aldiz edo gehiagotan inhalatzen duela. Izan ere, “poppers”-aren kontsumoak tolerantzia eragiten du eta kontsumitzaileak dosia handitzeko beharra eta dosien arteko denbora murriztu beharra eragiten du, eragin berdinak edo handiagoak lortu ahal izateko (14).

“Poppers”-a kontsumitzeko arrazoiak ere aldatu dira denborarekin. Medikuntzan erabiltzeari utzi zitzaionean, sexu-esparruan erabiltzera pasa zen hasiera batean (2, 6). Gaur egun, Urola Kosta eskualdeko galdetegi hau erantzun duten kontsumitzaileen gehiengoak probatzearren, euforia eragiteko eta festa animatzeko erabiliak direla adierazi du.

Ikerketa honetan ez da soilik “poppers”-ari buruz galdetu, beste droga batzuk ere aztertu dira polikontsumoa aztertze aldera. “Poppers”-a beste droga batzuekin kontsumitu du gehiengoak, % 70ek. Horretaz gain, polikontsumoa egin duten guztiek gutxienez alkoholarekin konbinatu dute. Datu hau nahiko kezkagarria litzateke, aurretik aipatu bezala, “poppers”-ak berak hipotentsioa eragiten duelako, eta alkoholarekin nahastuz gero, eragin are handiagoa, sinkopera heltzeko arriskuarekin (13). Honek pentsarazten du droga honen inguruko informazio nahikoa ez dela zabaltzen gazteen artean. Horretaz gain, amil nitritoak sua oso erraz hartzen du, hori dela eta, kontu handiz erabili beharreko produktua da, erredura larririk ez izateko (13). Eta inkestan galdetu ez dugun arren, tabakoaren kontsumoa altua da festa-giroan.

Aurrekoarekin jarraituz, droga ilegalen arazoaren pertzepzioaren inguruan galdetu zaie gazteei. Orokorrean droga guztiekin ikusi da arazoaren pertzepzioa kontsumoaren maiztasunaren araberakoa dela, hau da maiztasuna igo ahala, arazo handiagoa ikusten dela. Eguneroko “poppers”-aren kontsumoa parte-hartzaileen % 78rentzat arazo larria izango litzateke, soilik eguneroko kokaina eta bestelako drogen kontsumoaren arrisku altuenaren atzetik (% 81en iritziz). Horren atzetik daude eguneroko tabakoarena (% 65entzat) eta eguneroko alkoholaren arriskuaren pertzepzioak (% 64rentzat). Maiztasun baxuko kontsumoan, asteburu batzuetan soilik egindakoa alegia, askok ez du arazorik ikusten alkoholaren eta tabakoaren kasuan (% 53 eta % 25, hurrenez hurren), baina gutxiago dira arriskurik ikusten ez dutenak “poppers”-arekin (% 14). Oro har, gazteek kokaina eta bestelako droga ilegalen kontsumoaren arazoari buruz duten pertzepzioa izan da handiena, maiztasuna edozein dela ere. Datu hauek nolabait bat datoz EDADES inkestarekin, kontuan izanda galdera horretan ez dela “poppers”-ari buruz galdetzen. Izan ere, EDADESen arriskuaren pertzepzio handiena hurrengo biekin ikusi zen: kokaina edo legez kanpoko beste drogak hilean behin edo gutxiagotan kontsumitzean eta egunero tabako-pakete bat erretzean (12).

Bestetik, gazteen artean ezagutzen diren droga ilegalen arazoari aurre egiteko ekintzen garrantziaz galdetu izan da. Orokorrean, ekintza horiek garrantzitsuak direla aipatu dute gehienek, eta hezkuntza-zentroetako hitzaldiei garrantzi handiagoa eman diete, publizitate-kanpainei baino. Hala ere, askok uste dute, galdetegian adierazi baitute, kontsumoak eragin kaltegarriak pasarazi dizkienen testigantzak beharko liratekeela. Hori dela eta, interesgarria litzateke testigantza horiek hezkuntza-zentroetan egiten diren informazio-saioetan gehitzea. Izan ere, askotan osasun-profesionalek esandakoa ez da hain gertukotzat hartzen. Bai, ordea, kontsumitzaile batek esandakoa. Hala ondorioztatu zuten Nafarroako Unibertsitatean egindako unibertsitateko ikasleen alkohol-kontsumoa murrizteko programa

batean (15). Unibertsitateko beste ikasle batzuk prestatu zituzten osasun-agente gisa, kontsumo arriskutsua duten beste ikaskideei eredu gisa balio izateko, eta, horrela, ikaskideen tutore bihurtuz, motibazio-elkarrizketa baten bidez. Hilabete iraun zuen 308 ikaslerekin egindako aurre-ikerketa horren amaieran, % 48k asteko kontsumoa murriztu zuen eta % 57k gehiegi edateko pasarteak murriztu zituen (15).

Azkenik, kontuan izan beharra dago ikerketa hau kasu-azterketa deskriptibo bat izan dela, izenburuan aipatu bezala, horrek dakarren laginaren limitazioarekin. Zehazki, Euskal Herriko eskualde jakin batera mugatu da (Urola Kosta) eta aintzat hartutako erantzunak 240 parte-hartzailerenak izan dira. Laginketa elur-bolaren bitartez egin denez, batez ere Whatsapp bitartez, ezin da jakin zenbat pertsonatara heldu den ikerketan parte hartzeko gonbidapena, eta hortaz erantzun-tasa ezezaguna da. Bestetik, baliteke Urola Kosta beraren errepresentazioa ere mugatuta egotea, herri batzuen partaidetza askoz nabariagoa izan delako (adibidez % 60 Azpeitia ingurukoak ziren, Zarautz bezalako biztanleria altuagoko herri baten errepresentazioa % 13koa izanik). Hortaz, kasu-ikerketa honen lagin-tamaina txikia eta mugatua da. “Poppers”-aren kontsumoaren patroi eta joera modu deskriptibo batean aztertzeko baliagarria bada ere, limitazio moduan aipatu beharra dago zaila izan daitekeela emaitza hauek populazio handiagoetara estrapolatzea, agian ez baitira aplikagarriak izango beste testuinguru edo talde batzuetan. Beraz, gehiago ikertu beharko litzateke kontsumoaren benetako tasa zein den jakiteko eta emaitza hauek populazio handiagoetara estrapolatu ahal izateko.

6. Ondorioak

Laburbiltzeko, gaur egun gure inguruan gazteek duten “poppers” drogaren kontsumoaren patroi deskriptiboak lortzea izan da lan honen xede nagusia. Adinaren aldetik ikusi da, droga honen kontsumoa oso gaztetatik hasten dela (gehienek 17 urte) eta batez ere, festa-giroan erabilia dela. Bestetik, galdetegi hau erantzun duten “poppers”-aren kontsumitzaileen artean, alkoholaren, tabakoaren eta “poppers”-aren kontsumoen arriskuaren pertzepzioa baxua da, eta alkoholaren eta “poppers”-aren kontsumoaren nahasketa oso ohikoa da. Polikontsumoaren arriskuari buruzko informazioa gazteei modu ulergarri eta grafiko batean helaraztea garrantzitsua izango litzateke. Horretaz gain, parte-hartzaileek adierazi dutenez, interesgarria litzateke testigantza errealak gehitzea drogen kontsumoaren arazoei aurre egiteko ekintzetan.

7. Esker-oharrak

Amaia Erdozain Eusko Jaurlaritzaren dirulaguntza jaso duen ikerketa-talde bateko kide da (IT-1512-22).

8. Bibliografia

1. Montinari MR, Minelli S, Horowitz JD, De Caterina R. Explosive discovery, surprising future: The extraordinary journey of nitroglycerin, nitroderivatives and nitric oxide. Vascul Pharmacol. 2025;160:107517. Eskuragarri: https://doi.org/10.1016/j.vph.2025.107517

2. Beck F, Guignard R, & Richard J B. Poppers at top. Usages des nitrites d'alkyle en France. Med Sci (Paris). 2014; 30: 916–921. Eskuragarri: https://doi.org/10.1051/medsci/20143010020

3. Fye WB T. Lauder Brunton and amyl nitrite: a Victorian vasodilator. Circulation. 1986; 74(2):222-9. https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.2.222

4. Drugs.com [Internet]. Auckland, New Zealand: Drugsite Trust. Amyl Nitrite Dosage; [Kontsulta: 2024-05-04]. Eskuragarri: https://www.drugs.com/dosage/amyl-nitrite.html

5. Tsutaoka B. Nitrito de sodio y amilo. Hemen: Olson KR, & Smollin CG, & Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Kim-Katz SY, Lewis JC, Wu AB. Envenenamientos e intoxicaciones, 8 argit. New York: McGraw Hill; 2022. or 3-58.

6. Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Todo lo que sabemos a tu disposición: Poppers [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022. [Kontsulta: 2024-04-04]. 12 or. Eskuragarri: https://pnsd.sanidad.gob.es/ciudadanos/dosieresinformacion/pdf/20221229_Dosier_Popper.pdf

7. Euro Poppers [Internet]. Rennes, Francia: Euro Poppers. Poppers, legalidad en España y en otros países; 2024 [Kontsulta: 2024-04-04]. Eskuragarri: https://www.euro-poppers.eu/content/9-poppers-legalidad-en-espana-y-en-otros-paises

8. Drugs.com [Internet]. Auckland, New Zealand: Drugsite Trust. Amyl nitrite interactions; 2024 [Kontsulta: 2024-05-04]. Eskuragarri: https://www.drugs.com/drug-interactions/amyl-nitrite.html

9. RTVE [Internet]. El consumo de popper, en tendencia al alza. RTVE Play; 2024-4-28 [Kontsulta: 2025-08-16]. Eskuragarri: https://www.rtve.es/play/videos/telediario-fin-de-semana/consumo-popper-tendencia-alza/16080320/

10. Güell O [Internet]. Daniel, consumidor de popper: “Por un subidón que solo dura 10 segundos, casi me quedo ciego de un ojo”. El País; 2024-09-28 [Kontsulta: 2025-08-17]. Eskuragarri: https://elpais.com/sociedad/2024-09-28/daniel-consumidor-de-popper-por-un-subidon-que-solo-dura-10-segundos-casi-me-quedo-ciego-de-un-ojo.html

11. Diario Sur [Internet]. El popper, una sustancia que se extiende más allá del colectivo LGTBI en su uso. 2023-07-26 [Kontsulta 2025-08-16]. Eskuragarri: https://www.diariosur.es/six/popper-sustancia-extiende-alla-colectivo-lgtbi-uso-20230726231323-nt.html

12. Portal Plan Nacional sobre Drogas [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. La Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España, EDADES; 2024 [Kontsulta: 2024-04-04]. Eskuragarri: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm

13. Portal Plan Nacional sobre Drogas [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. La Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España, ESTUDES; 2024. [Kontsulta: 2024-04-05]. Eskuragarri: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm

14. Ortiz Castro Arturo, Meza Mercado Denize Maday, Martínez Martínez Rosario. Poppers, una droga emergente: Resultados del Sistema de Reporte de Información en Drogas.

Salud Ment. 2014; 37(3): 225-231. Eskuragarri: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252014000300006

15. Universidad de Navarra [Internet]. Pamplona: Universidad de Navarra; c2024. La Universidad pone en marcha un proyecto para reducir el consumo de alcohol entre los jóvenes universitarios; 2024-02-14 [Kontsulta: 2024-05-04]. Eskuragarri: https://www.unav.edu/noticias/-/contents/14/02/2024/la-universidad-pone-en-marcha-un-proyecto-para-reducir-el-consumo-de-alcohol-entre-los-jovenes-universitarios/content/lovPblW1fC70/89916043.

GLP-1aren analogoen erabilerari lotutako eragina pazienteen osasun mentalean

The impact of GLP-1 analogue use on patients' mental health

Uxue Cazalis[1], Guadalupe Rivero[1,2,3]

[1]Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea
[2]CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red-Salud Mental
[3]Biobizkaia Osasun Ikerketa Institutua

guadalupe.rivero@ehu.eus

Laburpena

Obesitatea mundu-mailako epidemia bilakatu da azken urteotan, horrek dakarren hilkortasunaren eta erikortasunaren igoera nabarmenarekin. Obesitateak eta depresioak bi noranzkoko harremana daukatela aurkitu da. GLP-1aren analogoek, besteak beste, pisuarekin lotuta erakutsi dituzten onuren bidez, nahaste depresiboetan onuragarriak izateko potentzialа daukate. Hala ere, 2023an Islandiako Medikamentuen Agentziak suizidioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak jakinarazi zituen GLP-1aren analogoen erabiltzaileetan. Berrikuspen bibliografiko honen helburua da GLP-1aren analogoek pazienteen osasun mentalean izan ditzaketen eraginak aztertzea.

Azken bost urteetan argitaratutako saiakuntza kliniko ausazkotuak, behaketazko kohorteak eta kasu-kontrol ikerketak aztertu dira. Depresioarekin edo suizidioarekin erlazionatutako sintoma edota eragin kaltegarriak hartu dira aldagai nagusitzat.

Lau ikerketak erakutsi dute depresio-arriskuaren beherakada GLP-1aren analogoen erabiltzaileen artean. Horietako bitan eragin babeslea oso arina edo klinikoki ez-esanguratsua da. Aitzitik, GLP-1aren analogoen erabilera antidepresiboak erostearekin erlazionatu da, baina badago beste ikerketa bat, non ez den erlazio esanguratsurik aurkitu. Beste lau ikerketatan erlazionatu dira ideiagintza suizida edo suizidio-arriskuaren murrizketarekin, horietako bitan aurrekari psikiatrikoak zituzten pazienteetan zehazki. Gainera, baten autolesio-arriskuaren murrizketa ikusi da. Emaitza esanguratsurik ez duten kasuak, adierazle positibo bezala interpreta daitezke, ez baitute frogatu ez onurarik ez kalterik. Epe luzeko eraginak aztertzean, ikerketa batean, tratamenduarekin hasi eta bost urtera depresioaren, antsietatearen eta jokabide suizidaren arriskua modu progresiboan areagotzen dela ikusi da. Bestetik, epe luzera, ez da abstinentzia edo errebotezko efektu psikiatrikorik ikusi.

Oro har, depresioaren, ideiagintza suizidaren eta suizidioaren arriskuaren murrizketa ikusi da. Hala ere, gertaera larrien inguruan ari garenez, garrantzitsua da osasun-profesionalek pazienteen egoerak indibidualizatzea, baita aldarte-aldaketen edo suizidioarekin erlazionatutako jarreren agerpenak monitorizatzen jarraitzea.

Gako-hitzak: GLP-1aren analogoak, obesitatea, 2 motako diabetes mellitusa (DM2), depresioa, suizidioa, ideiagintza suizida.

Abstract

Obesity has become a global epidemic in recent years. Obesity and depression have a two-way relationship. GLP-1 analogues may have a potential benefit in depressive disorders through, among others, the benefits on weight management. However, in 2023 adverse effects associated with suicide on GLP-1 analog users were reported. The purpose of this review was to study the potential effects of GLP-1 analogues on patients' mental health. Randomized clinical trials and/or observational cohorts and case control studies published in the past five years were evaluated. Symptoms and adverse events related to depression or suicide were taken as main variables.

Four studies showed a decrease in depression risk among GLP-1 analog users, the effect being clinically insignificant in two of them. Antidepressant consumption was found to increase in one study but other found no relationship. Four other studies reported a reduction in suicide variables, including two that assessed patients with psychiatric history. Studies with no significant results may be interpreted as positive indicators, as they proved neither benefit nor harm. Looking at long-term effects, a study found that the risk of depression, anxiety and suicidal behavior increased progressively after five years of treatment. But, no abstinence or rebound psychiatric effects were observed.

Studies show a tendency for a reduction in the risk of depression and suicide variables. However, health professionals should individualize patient's treatment and monitor mood changes or attitudes related to suicide.

Keywords: GLP-1 analogs, obesity, type 2 diabetes, depression, suicide, suicidal ideation.

Bidalia: 25/07/02
Onartua: 25/10/23
http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025. 6025

1. Sarrera

1.1. Obesitatea

Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) arabera, obesitatea gaixotasun kroniko konplexua da, eta haren bereizgarri nagusia gehiegizko gantz-pilaketa da. Gainpisua eta obesitatea gorputz-masaren indizea (GMI) kontuan hartuta defini daitezke adin-talde baterako (1). Helduengan GMI ≥ 25 kg/m2 izanez gero, gainpisu bezala definitzen da, aldiz, GMIa 30 kg/m2-tik gorakoa bada, obesitate bezala sailkatzen da. Definizio hau eta, batez ere, obesitateari erreferentzia egiteko "gaixotasun" hitza erabiltzea, egun, osasun-zientzietan dagoen eztabaida bizia da. Hizkuntzaren eta beste alderdi batzuen beharrezko bilakaeraz jabetuta ere, lan honen helburuak populazio-talde jakin batzuetan tratamendu farmakologikoa berrikustea dakarrenez, obesitatearen definiziorako OMEren jarraibideei jarraitu diegu.

Obesitatea mundu-mailako osasun publikoko arazo garrantzitsua bilakatu da azken urteotan. Egungo egoera teknologiko aurreratuak zein baldintza sozioekonomikoek bultzatutako bizimoduaren ondorioz prebalentziak nabarmen egin du gora, bai haurren bai helduen artean. Izan ere, garatutako herrialdeetan kutsakorra ez den gaixotasun kroniko metaboliko eta nutrizional ohikoenetarikoa da (1). Espainiako Osasun Ministerioaren datuen arabera (2), 2020an 18 urtetik gorako populazioaren % 16k obesitatea pairatzen zuen (gizonezkoen %16,5ek eta emakumezkoen %15,5ek). Obesitateak beste komorbilitate batzuk pairatzeko arriskua bai eta hilkortasuna areagotzen ditu. Azken horri dagokionez, Europar Batasunean, badirudi obesitatea daukaten pertsonen bizi-itxaropena 5 urte motzagoa dela GMI < 25 kg/m2 daukatenekin alderatuta (3). Hala ere, neurketak egiteko zailtasun eta mugen ondorioz, obesitateari lotutako heriotzak azpiestimatuta egon daitezkeela uste da. Obesitate abdomi-

nala, beste hainbat osasun-arazoren eragiletzat hartzen da (1), hala nola gaixotasun kardiobaskularrak, asaldura metabolikoak (batez ere prediabetesa eta 2 motako diabetes mellitusa (DM2)), arnas aparatuko gaixotasun kronikoak, giltzurrun-gaixotasun kronikoa, digestio-aparatuko erasana, artrosia, zenbait minbizi mota (bularrekoa edo kolon-ondestekoa, adibidez) eta osasun mentaleko arazoak.

1.2. Obesitatea eta depresioa

Obesitateak edo gainpisuak eta depresioak batera agertzeko joera erakutsi dute, eta bi noranzkoko harremana daukatela aurkitu da: GMI altua izateak depresioa pairatzeko arriskua areagotzen du, eta alderantziz (4). Haien fisiopatologian, bizi-ohiturek, mekanismo sozial eta biologiko komunek parte hartzen dute. Zenbait faktore biologiko identifikatu dira, hala nola genetikoak, neuroendokrinoak, immunologikoak eta hanturazkoak, baita hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatza eta garuneko zenbait alde ere inplikatu dira (4). Bestalde, pertsona gizenek sistematikoki jasaten dituzten diskriminazioak eta gutxiespen sozialak ere inpaktu nabaria izan dezakete haien egoera psikologikoan eta bizikalitatean.

1.3. GLP-1aren analogoak eta obesitatea

GLP-1a (“glucagon-like peptide-1”) inkretina endogeno bat da, jan ostean heste meheko L zeluletan sintetizatzen den hormona anorexigeniko fisiologikoa. Oso erdibizitza motza dauka, 2 minutukoa gutxi gorabehera, dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) entzimak azkar degradatzen baitu zirkulazio-sisteman. GLP-1ak, besteak beste, garunean, bihotzean, sistema baskularrean, immunitate-sisteman eta giltzurrunetan eragiten du, ondorioz, garrantzi handia dauka metabolismoaren homeostasian (4). GLP-1aren analogoek molekula endogenoaren ekintza imitatuko lukete. Talde farmakologiko honen barruan farmako ugari daude, ekintza-mekanismo oso antzekoarekin baina erdibizitza eta egitura kimiko ezberdinekin.

Gaur egun Espainian merkaturatuta dauden GLP-1aren analogoak hiru dira: liraglutida, dulaglutida eta semaglutida. Liraglutida eta semaglutida DM2aren eta obesitatearen maneiurako daude indikatuta, izen komertzial desberdinekin eta dosifikazio desberdinetara; dulaglutida, aldiz, soilik diabetesaren tratamendurako dago indikatuta. Nahiz eta DMrik ez daukaten pazienteentzat finantzatuta ez egon, GLP-1aren analogoen erabilera nabarmen igo da azken urteotan, bai komunitate zientifikoan bai gizarte-mailan irabazi duten ospea dela eta. Hauetaz gain, badaude ekintza-mekanismo anizkoitza aurkezten duten molekulak, GLP-1ez gain, beste hormona erregulatzaileen analogoak baitira. Horien artean, Espainian eskuragarri dagoen tirzepatida nabarmendu daiteke.

Obesitatearen maneiurako indikatuta dauden liraglutida (Saxenda) eta semaglutidaren (Wegovy) eraginkortasuna saiakuntza kliniko ausazkotuetan (SKA) aztertu ziren. Plazeboarekin alderatuta, liraglutida edota semaglutidarekin paziente gehiagok lortu zuten pisuaren ≥% 5 zein ≥% 10 galtzea. Hala ere, kontuan hartu behar da terapia farmakologikoa bukatutakoan pisua berreskuratzeko arriskua dagoela (5). Gainera, obesitatearekin erlazionatutako beste egoera batzuk ere hobetzen dituztela behatu da (5, 6): DMa, gibel koipetsua, dislipemia, hipertentsio arteriala, aterosklerosiagatiko odol-hodietako gaixotasuna, bihotz-gutxiegitasuna eta giltzurrun-gaixotasun kronikoa. Pisu-galerarekin lotuta, hobekuntzak ikusi dira loaldiko apnea buxatzailean, artrosian, obulutegi polikistikoen sindromean eta errefluxu gastroesofagikoagatiko gaixotasunean. Azkenik, onurak iradoki dira nahasmendu neurokognitiboetan ere (6).

Orain arte, farmako hauek erakutsi dituzten eragin kaltegarri garrantzitsuenak urdaileko hustuketa moteltzeari lotutakoak izan dira, batez ere, goragaleak. Halaber, pankreatitis akutuarekin, tiroideko gaixotasunekin (neoplasia gaiztoak batez ere) eta arteritikoa ez den aurrealdeko neuropatia optiko iskemikoarekin (NAION: ‘nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy’) ere erlazionatuta egon daitezkeela uste da, baina ez da erlazio kausal zuzenik frogatu oraingoz (7).

2023ko uztailean, Islandiako Medikamentuen Agentziak suizidioarekin lotutako ideiagintza eta portaera- kasuak jakinarazi zituen semaglutida edo liraglutida erabiltzen ari ziren pazienteetan. Kasu horien harira, Europako Medikamentuen Agentziak (EMA; 8), Elikagai eta Sendagaien Administrazioak (FDA; 9) eta Medikamentuen eta Osasun-arretarako Produktuen Agentzia Erregulatzaile Britainiarrak (10) suizidioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak aztertzeko ikerketak jarri zituzten abian. Oraingoz, ez da erlazio kausalik aurkitu (7). Hala ere, GLP-1aren analogoen erabileraren hazkuntza dela eta, depresio edo suizidioarekin erlazionatutako eragin kaltegarrien inguruan ikertzen jarraitzea premiazkoa da.

2. Helburuak

Lan honetan, GLP-1aren analogoek erabiltzaileen osasun mentalean izan ditzaketen ondorioak aztertu dira. Alde batetik, hesi hematoentzefalikoa zeharkatzeko eta nerbio-sistema zentralean eragin zuzena izateko gaitasuna daukatenez, garrantzitsua delako ikuspuntu psikiatriko batetik GLP-1aren analogoek izan ditzaketen eraginak aztertzea; bereziki, aurretik komertzializatutako obesitatearen aurkako beste hainbat botikak (OAB) erakutsi zituzten eragin kaltegarriak ikusita (5). Bestalde, obesitatearen edo gainpisuaren eta depresioaren artean dagoen harremana kontuan hartuta, bi horiek pairatzen dituzten pazienteetan farmako hauen eraginkortasuna aztertzeak tresna terapeutiko erabilgarri bat aurkitzea ekar dezakeelako. Azkenik, gaur egun bai obesitatearen tratamenduari bai osasun mentalari gizarte-mailan ematen zaien garrantzia dela eta, bi gaien arteko elkarrekintza interes publikoko gaia eta gaurkoa kontsideratu baitaiteke. Obesitatean bakarrik zentratzen den ikerketa kopuru txikia dela eta, lan honen helburu nagusia obesitatedun populaziora mugatzea zaila litzateke. Hortaz, farmako hauek osasun mentalean izan ditzaketen ondorioak aztertze aldera, helburua GLP-1aren analogoen erabiltzaileak barne hartzeko zabaldu da.

Honako hauek dira helburu espezifikoak:

- GLP-1aren analogoen eragin psikiatrikoak berrikustea obesitatea edota DM2a daukaten pazienteetan.
- Emaitzak ikerketa-diseinuaren arabera aztertzea: analitikoak (meta-analisiak edo post hoc analisiak) edo behaketazkoak (kohorte edo kasu-kontrol ikerketak).

3. Materiala eta metodoak

Lan honen helburuak betetzeko, PubMed datu-base elektronikoan aurki daitezkeen jatorrizko lanen berrikuspen bibliografikoa egin zen. Horretarako, gako-hitzak erabiliz bilaketa aurreratuak egin ziren. ‘AND’ tresna erabilita, osagai aktiboen edo talde farmakologikoen eta osasun mentalarekin erlazionatutako asalduren arteko konbinazio posible guztiak aztertu ziren:

- Lehen hitza, osagai aktiboa edo talde farmakologikoa: “semaglutide”, “liraglutide”, “dulaglutide”, “GLP-1 receptor agonists”, “GLP-1 analogs”.
- Bigarren hitza, osasun mentaleko eragin kaltegarria: “depression”, “depressed”, “depressive”, “suicide”, “suicidality”, “suicidal”, “neuropsychiatric effects”, “neuropsychiatric safety”, “psychiatric”, “mental health”, “mood”.

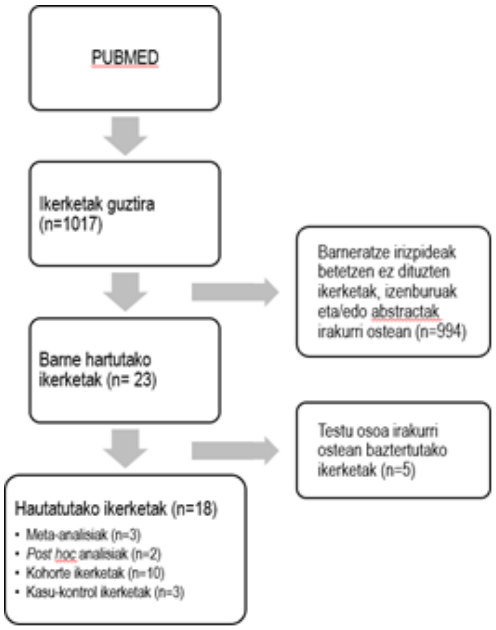
Aintzat hartu diren lanen barneratze-irizpideak izan ziren:

- Ingelesez idatzita egotea.
- 2020. urtetik aurrera argitaratuta egotea.
- Meta-analisiak, saiakuntza klinikoen post hoc analisiak, aurrera edo atzera begirako kohorte-ikerketak eta kasu-kontrol ikerketak izatea. Hau da, kasu-serieak eta kasu kliniko isolatuak baztertu dira.

- GLP-1aren analogoak erabiltzea, indikatuta dauden obesitatearen edo DM2aren maneiurako zein bestelako helbururekin.
- Suizidioarekin edo depresioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak zein bestelako eragin kaltegarri psikiatrikoak aztertzea.
- Euskal Herriko Unibertsitateko (EHUko) erabiltzailearen bitartez eskuragarri egotea.

Bilaketa egin ostean, zenbait artikulu baztertu dira barneratze-irizpideak ez betetzeagatik, gaiarekin guztiz lotuta ez egoteagatik edo interesekoak ziren aldagaiak zehazki ez aztertzeagatik. Horretaz gain, eskuzko bilaketak ere egin dira aukeratutako artikuluen erreferentzia bibliografikoetan. Eskuzko bilaketetan, interesekoak ziren artikuluetarako 2015. urtetik aurrera argitaratuta egotea onartu da. Aztertutako 18 ikerketa-lanak I-II ebidentzia-mailakoak eta A-B gomendio-mailakoak izan ziren.

1. irudia. Fluxu-diagrama. Berrikusketa bibliografikoa egiteko erabilitako ikerketa-lanen aukeraketa-prozesua.



4. Emaitzak

Berrikuspena GLP-1aren analogoen hiru indikazio motatan banatu da: obesitatea, DM2a eta edozein indikazio. Izan ere, ez da lortu lan honen helburu nagusia obesitatedun populaziora mugatzea. Obesitatean bakarrik zentratzen diren ikerketa gutxi aurkitu ziren bitartean (guztira 5), diabetesa zuten pazienteetan arreta jartzen zuten ikerketa gehiago aurkitu ziren (guztira 8). Lan batzuek ez zuten indikazio-baldintza zehatzik ezartzen, beraz horiek ere barne hartu ziren (guztira 5).

4.1 Ikerketa esperimentalen meta-analisiak eta post hoc analisiak

Aztertu diren ikerketa esperimentalen eta bildutako emaitzen inguruko datu zehatzetarako, ikusi 1. taula.

4.4.1 Obesitatea daukaten pazienteak

2024an, Wadden eta kolaboratzaileen eskutik (11), IIIa faseko STEP 1, 2, 3 eta IIIb faseko 5 SKAen meta-analisia argitaratu zen. STEP saiakuntzen post hoc analisiak barne-hartu ziren, non, semaglutida edo plazeboa hartzen zuten aurrekari psikopatologiko gabeko pazienteetan honako aldagaiak aztertu ziren: depresio-sintomak, ideiagintza edo jokabide suizidarekin (IJS) erlazionatutako gertaerak eta bestelako eragin kaltegarri neuropsikiatrikoak. Kontuan hartu behar da lan honetan, IJSen gertaera gutxi erregistratu zirenez, ez zela horien inguruko analisi estatistikorik egin, bakarrik puntuazioen

arteko konparazio deskriptiboa egin zela. STEP saiakuntzak ausazkotuak zirenez, barne hartzen zuten lagina handia zenez (n = 3.681) eta tratamendua bertan behera uzteko alborapen-arriskua baxua zenez, datuen fidagarritasuna nahiko sendoa da. 'Patient Health Questionnaire-9' (PHQ-9) eta 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale' (C-SSRS) eskalen bitartez ez zen sintoma depresiboak edo IJSak garatzeko arriskuaren areagotzerik ikusi semaglutidarekin tratatutako pazienteetan plazeboa hartu zuten pazienteekin alderatuta. STEP 1, 2 eta 3 saiakuntzetan semaglutidarekin arrisku gutxiago zegoen PHQ-9 eskalan larritasun kategoriaz igotzeko eta neurrizko edo sintoma larrien kategorian sartzeko. Eskalaren hasierako eta bukaerako guztizko puntuazioak ere alderatu ziren, antzeko emaitzekin semaglutidaren alde. Hala ere, emaitza hauek ez ziren klinikoki esanguratsutzat hartu. Eragin kaltegarri neuropsikiatrikoei dagokienez, eragin psikiatrikoen intzidentziak orekatuta egon ziren bi taldeetan.

O'Neil-ek 2017an (12), II faseko SKA bateko eta SCALE programako IIIa faseko lau SKAetako datuak bateratu zituen aztertzeko. Datu horietan, liraglutidaren eragina aztertu zuten plazeboarekiko. Hainbat eragin kaltegarri neuropsikiatrikoren (esate baterako depresioaren, antsietatearen eta loezinaren) eta IJSen jakinarazpenen intzidentziak modu deskriptiboan alderatu ziren. Orokorrean intzidentzia baxuak izan ziren, loezina talde esperimentalean plazebo-taldean baino altuagoa izan zela aipatzerik badago ere. SCALE saiakuntzetan ere PHQ-9 eta C-SSRS eskalak erabili ziren. PHQ-9 eskalaren bidez, bi taldeetan sintoma depresiboen hobekuntza ikusi zen tratamenduan zehar, talde esperimentalean pixka bat nabariagoa izan zen arren. C-SSRS eskalaren bitartez IJSen jakinarazpenak bildu ziren, baina ez zen alderik aurkitu bi taldeen arteko konparazioan. Hala ere, IJSen jakinarazpenen murrizketak ikusi ziren talde bakoitzaren barruan tratamenduan zehar. Azkenik, SCALE saiakuntzetan tratamendua bukatu osteko 12 asteetan ere eragin kaltegarri neuropsikiatrikoak behatu ziren, baina denbora horretan egindako PHQ-9 edo C-SSRS erregistroak ez ziren erretiratze- edo errebote-efektu baten adierazle izan. Aipatu beharrekoa da analisi deskriptiboa den heinean, esanguratasun-neurriak ez daudela eskuragarri.

Azkenik, 154 SKA barne hartzen dituen berrikuspen sistematiko eta meta-analisi bat argitaratu zen 2025eko urtarrilean (13). Liu eta bere kideen helburua OABak plazeboarekin alderatzea izan zen, parte-hartzaileen pisuan, parametro kardiometabolikoetan eta osasun mentalean dauzkaten eraginak neurtzeko eta, bide batez, eragin kaltegarriak aztertzeko. Obesitateak bizi-kalitatean daukan inpaktua neurtzeko 'Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQL-Lite)' galdetegia erabili zuten. Horretaz gain, depresioaren, antsietatearen, loezinaren eta suizidioaren arrisku erlatiboak kalkulatu zituzten. GLP-1aren analogoei dagokienez, semaglutidarekin eta liraglutidarekin bizi-kalitatearen hobekuntza nabaria ikusi zen, baina liraglutida loezin-arazoak izateko arrisku handiagoarekin lotu zen. Gainerako OABei dagokienez, guztiek eragin zuten hobekuntza obesitatearekin erlazionatutako bizi-kalitatean. Aitzitik, farmako bat ere ez zen erlazionatu suizidio-gertaerekin. Hala ere, lan honetan ere heterogeneotasun nabaria zegoen, alde batetik aztertutako farmakoek pisuan eta parametro kardiometabolikoetan eragin ezberdinak zituztelako, eta bestetik helduak zein nerabeak barne hartu zirelako. Azken hori abantaila bezala ere ikus daiteke, askotariko farmako eta populazioak barne hartu zirenez, emaitzak populazio orokorrera luzatzea errazagoa baita.

4.1.2 Edozein indikaziotarako erabiltzerakoan

Silverii-k eta bere kideek (14) 2011 eta 2021 bitartean argitaratutako 31 SKA itsuen post hoc datuetan oinarritutako meta-analisia burutu zuten. EMAk onartutako GLP-1 hartzaileen agonistak (GLP-1HA), GLP-1aren analogoak barne, alderatu ziren plazeboarekin edo kontrol aktiboarekin. Meta-analisiak ez zuen aurkitu eragin kaltegarri psikiatriko edota portaera suizida izateko arriskuaren igoera esanguratsurik. Kontuan hartu behar da SKA bakarrak aztertu zituela aurrekari psikopatologikodun parte-hartzaileak.

1. taula. Ikerketa esperimentalen deskribapena, metodologia eta emaitzak.

Autorea Urtea Ikerketa	Ikerketa mota	Barne hartzen dituen saiakuntza klinikoak	Talde esperimentala (n)	Kontrol-taldea (n)	Aldagaiak	Emaitzak	
OBESITATEDUN PAZIENTEAK							
Wadden *et al.,* 2024 (11)	Meta-analisia	- STEP 1, 2, 3 (n = 3.377) - STEP 5 (n = 304)	Semaglutida - STEP 1, 2, 3 (2.116) - STEP 5 (152)	Plazeboa - STEP 1, 2, 3 (1.261) - STEP 5 (152)	**PHQ-9 eskala** (depresioa), 0 vs 68. asteak: a) Larritasun kategorian igoera b) >15 pt. (sintoma moderatu-larriak) edozein unetan	<u>STEP 1, 2, 3</u> a) OR (% 95 KT): **0,63 (0,5-0,79); p < 0,001** b) OR (% 95 KT): **0,54 (0,37-0,80); p = 0,002**	<u>STEP 5</u> a) OR (% 95 KT): 0,74 (0,34-1,60); p = 0,44 b) OR (% 95 KT): 0,76 (0,1-5,8); p = 0,79
					C-SSRS eskala (IJS), jakinarazpenak: a) egoera basalean b) tratamenduaren bukaeran	a) 1 vs 2 (% 0,0 vs % 0,2) b) 8 vs 7 (% 0,4 vs % 0,6)	a) 0 vs 0 b) 1 vs 2 (% 0,7 vs % 1,4)
					EKNP, saiakuntzaren hasieratik eta 7 aste gehiagotan zehar, intzidentzia (100 perts./urte)	9,5 vs 10,1	10,6 vs 10,3
O'Neil *et al.,* 2017 (12)	Datu bateratuen *post hoc* analisia	- 2. faseko saiakuntza (dosia zehaztteko) - SCALE programako 3.a faseko lau saiakuntzak	Liraglutida (3.384)	Plazeboa (1.941)	**EKNP jakinarazpenak,** intzidentzia (100 perts./urte)	11 vs 10,8 Depresioa: 2,1 vs 2,1 Antsietatea: 1,9 vs 1,7 Loezina: 2,8 vs 2	
					EK IJS jakinarazpenak, intzidentzia (100 perts./urte)	0,2 vs <0,1	

					PHQ-9 eskala, SCALE saiakuntzetan hasieratik bukaera arte bi taldeentzat behatutako puntuazioaren aldaketen arteko ezberdintasunaren estimazioa	–0,02 (% 95 KT: –0,17-0,12)
					C-SSRS eskala, IJS (%), SCALE saiakuntzetan	- Abiapuntuan: 110 vs 67 (% 3,3 vs % 3,6) - Tratamenduan zehar: 34 vs 19 (% 1 vs % 1)
Liu *et al.,* 2025 (13)	Meta- analisia eta berrikuspen sistematikoa	154 SKA	OAB (112.515) Semaglutida (Sema, 26.859) Liraglutida (Lira, 28.367) Tirzepatida (Tirze, 6.505)	Plazeboa	**IWQOL-Lite galdetegia**	- Tirze WMD (% 95 KT): **10,06 (4,56-15,56); p < 0,0001** - Sema WMD (% 95 KT): **7,96 (2,96-12,5); p = 0,0018** - Lira WMD (% 95 KT): **3,03 (2,12-3,94); p < 0,0001**
					Depresioa	RR 0,86tik 1,23ra bitartekoa da; e.e. hiru farmakoentzat.
					Antsietatea	RR 0,5etik 1,5era bitartekoa da; e.e. hiru farmakoentzat.
					Loezina	Lira RR (% 95 KT): **1,50 (1,09–-2,07); p = 0,013**
					Suizidioa	Lira RR (% 95 KT): 4,72 (0,54-41,28); p = 0,16. Tirze RR (% 95 KT): 3,04 (0,12-74,35), p = 0,50
EDOZEIN INDIKAZIOTARAKO						
Silverii *et al.,* 2023 (14)	*Post hoc* meta- analisia	31 SKA: - 22 DM2 pazienteetan - 9 Obesitatedun pazienteetan	GLP-1HA (44.415)	Plazeboa edo kontrol aktiboa (40.144)	**EK arrisku psikiatrikoa**	OR (% 95 KT): 0,97 (0,83-1,15); p = 0,76
					Portaera suizidaren arriskua	OR (% 95 KT): 0,86 (0,47-1,56); p = 0,61

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; e.e.: ez esanguratsua (p > 0,05 edo edo KTak esangura gabeko balioa barne hartzen du); EK: eragin kaltegarria; EKNP: EK neuropsikiatrikoa; GLP-1HA: GLP-1 hartzailearen agonistak; HR: hazard ratioa; IJS: ideiagintza eta jokabide suizida; IWQOL-Lite: Impact of Weight on Quality of Life-Lite; KT: konfiantza-tartea; OAB: obesitatearen aurkako botika; OR: Odds ratioa; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; ROR: jakinarazpenen OR; RR: arrisku erlatiboa; SKA: saiakuntza kliniko ausazkotua; WMD: Weighted mean difference. Analisia deskriptiboa izan zenean, ez da KT edo p baliorik aurkezten.

4.2 Behaketa-ikerketak

Aztertu diren behaketa-ikerketen eta bildutako emaitzen inguruko datu zehatzetarako, ikusi 2. taula.

4.2.1 Obesitatea daukaten pazienteak

Frantzian suizidioa edo suizidio-saiakerak izateko arriskua aztertu zituzten Bezin eta bere kideek (15), GLP-1HA erabiltzen zuten pazienteen artean, farmakoa preskribatu eta hurrengo 180 egunetan. Barne hartutako laginaren gehiengoak (>% 98) diabetesaren diagnostikoa bazuen ere, laginaren erdiak baino gehiagok (% 51,3k) obesitatea zuen, farmako hauek obesitatedun populazio zehatzean duten eragina ikertzea ahalbidetu zuena. Horrez gain, laginaren % 67,7k aurrekari psikiatrikoak zituen. Pazienteak beren kontrol propioak izan ziren 60 eguneko garbitze-aldiaren ostean. Lagin osoa aztertzean, GLP-1HA erabili zuten pazienteen artean suizidioaren edo suizidio-saiakeren arriskuaren murrizketa ikusi zen. Baina, obesitatearen azpitaldea aztertzean, murrizketa ez zen hain argia izan, batez ere aurrekari psikiatrikorik ez zuten pazienteetan. Hala ere, kontuan hartu behar da soilik suizidioarekin erlazionatutako kasu larrienak aztertu zirela, heriotza edo ospitaleratzea dakartenak, eta gertaera arinak edo epe luzera gertatutakoak ez zirela aintzat hartu.

Ameriketako Estatu Batuetan (AEB), obesitatea zeukaten pazienteen inguruan Kornelius-en ikerketa dago eskuragarri (16). 2015etik 2023ra arteko datuak bildu ziren TriNetX datu-basean, eta liraglutida edo semaglutida hartzen zituzten pazienteak GLP-1aren analogoak hartzen ez zituzten pazienteekin konparatu ziren. Tratamenduaren lehen bost urteetan eragin kaltegarri psikiatrikoak izateko arrisku orokorra ikertu zen, baita depresioa, antsietatea edo jokabide suizida izateko arrisku zehatzak ere. Aztergai guztietarako ikusi zen arriskuaren igoera esanguratsua, denboran zeharreko igoera progresiboarekin, azpitalde demografiko eta farmakologiko ezberdinetan zehar.

4.2.2 DM2a daukaten pazienteak

Espainian, ideiagintza suizidaren eta autolesioen arriskua ikertzeko GLP-1HAen erabiltzaileen artean, Hurtadok eta bere kideek 2015. urtetik 2021. urtera arte iraun zuen kohorte-ikerketa egin zuten (17). Kasu honetan, sodio eta glukosa 2 motako kogarraiatzailearen inhibitzaileak (SGLT-2i) diren farmakoak erabili zituzten kontrol aktibo bezala, eta Valentziako osasun-sistemari integratutako datubasearen (VID) bitartez eskuratu zituzten datuak. Lan horretan ez zen ideiagintza suizida edo autolesio-arriskuaren eta GLP-1HAen artean erlazio esanguratsurik aurkitu.

Erresuma Batuan bi atzera begirako kohorte-ikerketa egin dira diabetesa zuten pazienteetan, biak ‘UK-based Clinical Practice Research Datalink (CPRD)’ datu-basea erabiliz: lehenengoa Gamble-k zuzendua eta 2007-2016 bitarteko datuak erabilita (18), eta bigarrena Shapiro-k zuzendua eta 2007-2020 arteko datuak erabilita (19). Gamble-ren ikerketan, ikerketa-taldean dipeptidil peptidasa-4 inhibitzaileak (DPP4i) eta GLP-1HAk erabili zituzten pazienteak aztertu ziren eta sulfonilureen kontrol-taldearekin konparatu ziren. Shapiro-ren kasuan, GLP-1aren analogoak DPP4i eta SGLT-2i-ekin konparatu ziren bi kohorte ezberdinetan. Oro har, ez zen depresioa, autolesio diagnostikoa, ezta ideiagintza suizida izatearen arriskuen alde esanguratsurik aurkitu GLP-1HAen eta beste farmakoen artean.

Suedia eta Danimarkan Ueda-k zuzendutako atzera begirako kohortea egin zen (20), osasun- eta administrazio-erregistroetan oinarrituta. 2013tik 2021era GLP-1HA erabiltzen zuten pazienteen osasun

mentalaren inguruan erregistratutako gertaerak aztertu ziren eta SGLT-2i farmakoak erabiltzen zituzten pazienteen datuekin konparatu. Suizidioagatiko heriotzen intzidentzian eta depresioa edo antsietatea pairatzeko arriskuan ez zen alde esanguratsurik aurkitu aztertutako bi taldeen artean.

AEBn, diabetesa zuten pazienteetan egindako bi atzera begirako kohorte-ikerketa daude eskuragarri, biak TriNetX datu-basean oinarrituta. Lehenengoan, Nassar-ek eta bere kideek (21) GLP-1HAen eragina alderatu zuten DPP4i-en eraginarekin diabetesa zuten pazienteetan, tratamendua hasi eta bost urtera arte suizidio-saiakerak izateko arriskua neurtuz. Ez zen arriskuaren igoerarik ikusi; aitzitik, arriskuaren jaitsiera esanguratsua ikusi zen. Depresioaren edo suizidio-saiakeren aurrekariak zituzten pazienteak ere zehazki aztertu zituzten, emaitza antzekoekin. Bigarrena De Giorgi-k eta kideek egin zuten (22), tratamenduko lehen urtean zehar hainbat aldagai neuropsikiatrikoren diagnostiko berria edo errekurrentzia izateko arriskua aztertzeko. Semaglutida 2017 eta 2021 bitartean hartzen zuten pazienteetan arriskua alderatu zuten DPP4i, SGLT-2i edo sulfonilureak erabiltzen zituzten pazienteekin. Orokorrean, ez zen arriskuaren igoerarik ikusi hainbat aldagai neuropsikiatrikorentzat. Aitzitik, eragin babesle esanguratsua ikusi zen zenbait aztergaitan, DPP4i, iSGLT2 edota sulfonilureekin konparatzean.

Txinan, hain zuzen ere Taiwango estatuan, Tsai-k eta kideek atzera begirako kohortea egin zuten depresioa edo antsietatea pairatzeko arriskua aztertzeko (23). Horretarako, 'National Health Insurance Research Database (NHIRD)' erabilita, 2011-2017 urte bitartean GLP-1aren analogoak (liraglutida, exenatida edo dulaglutida) hartzen zituzten eta hartzen ez zituzten diabetesa zuten pazienteen datuak lortu ziren. GLP-1aren analogoak arriskuaren beherakada esanguratsuarekin erlazionatu ziren, antsietatea zein antsietatea eta depresioa batera aztertu zirenean, baina ez depresioaren arriskua bere kabuz aztertu zenean. Farmakoak bakarka aztertzean, ikusi zen dulaglutida bakarrik zela eraginkorra bai antsietatearen bai depresioaren arriskua murrizteko, liraglutidak eta exenatidak ez baitzuten eragin esanguratsurik erakutsi.

Bukatzeko, Australian Almeidak (24), 2012 urtetik 2022 urtera arte 'Pharmaceutical and Benefits Scheme (PBS)' datu-basean bildutako datuak erabili zituen. Horiekin, zeharkako analisia, kasu-kontrol ikerketa eta atzera begirako eta luzetarako kohorte-ikerketa zuzendu zituen. Depresioarekin erlazionatutako nahasteen presentzia neurtzeko helburuarekin, exenatida, semaglutida eta dulaglutidaren erabilera eta antidepresiboen kontsumoa erlazionatu ziren. Kontrol-taldea GLP-1aren analogoak erabiltzen ez zituzten pazienteek osatu zuten. Zehazki, antidepresiboen eskuratzea neurtu zuten 2022. urtean eta 2012-2022 urteen bitartean, aurretik edo aldi berean GLP-1aren analogoak erabili zituzten pazienteetan. Erlazio estatistikoki esanguratsua aurkitu zen egoera guztietan, beraz, ondorioztatu zen GLP-1aren analogoak erabili zituzten pazienteek antidepresiboak erosteko arrisku handiagoa zutela, bereziki gizonezkoek.

4.2.3 Edozein indikaziotarako erabiltzerakoan

AEBn, berriz ere TriNetX datu-basea erabilita, semaglutidaren eragina ideiagintza suizidaren arriskuan neurtu zuten Wang-ek eta bere kideek (25). Horretarako, atzera begirako kohorte-ikerketa egin zuten eta beste OABekin zein beste diabetesaren aurkako farmakoekin alderatu zuten, 2021-2022 bitarteko eta 2017-2021 bitarteko datuak bilduz, hurrenez hurren. Tratamendua hasi eta 6 hilabetera, ideiagintza suizida pairatzeko arriskua neurtu zuten, bai kasu akutuak bai kasu errepikakorrak. Aztertutako bi kontrol-taldeekiko arriskuaren jaitsiera esanguratsua ikusi zen semaglutidarekin.

AEBn Tagliapietra-k eta bere kideek (26), Iowako 'Veterans Health Administration: VA Corporate Data Warehouse' erabili zuten atzera begirako kohortea egiteko. Horren bidez, 2013 eta 2020 urteen bitartean GLP-1HAk erabili zituzten guda-beteranoen eta DPP4i edo SGLT-2 erabili zituzten beteranoen datuak bildu zituzten. Farmako horiek preskribatu eta hurrengo urtean zehar depresioa pairatzeko arriskua neurtu zuten. Kasu honetan, depresioaren diagnostiko berriak kontuan hartzeaz gain, depresioaren zeharkako adierazle bezala antidepresiboen preskripzio berriak ere aintzat hartu ziren. Hala ere, kontuan hartuta antidepresiboen preskripzioa jasotzea ez dagoela beti depresio-nahaste baten

presentziarekin erlazionatuta, bereziki guda-beteranoen kasuan, depresio diagnostikoaren arriskua ere bere baitan aztertu zen. Oro har, ez zen GLP-1HAekin lotutako depresio-arriskuaren igoera esanguratsurik aurkitu.

OMEren mundu mailako datu-basea erabiliz, 2000 eta 2023 urte bitarteko datuak bildu eta kasu-kontrol azterketa egin zuten Schoretsanitis-ek eta bere kideek (27). Semaglutidak eta liraglutidak suizidioarekin edo autolesioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak izateko arriskua eragiten ote zuten aztertu nahi zuten. Horretarako, farmako horiekin jakinarazpenak izateko aukerak alderatu ziren datubasean agertzen ziren beste farmakoekin jakinarazpenak izateko aukerekin (orlistat, dapaglifozina eta metformina barne ziren). Alde batetik, suizidio eta autolesioarekin erlazionatutako edozein eragin kaltegarri izateko arriskua aztertu zen, eta bestetik, zehazki ideiagintza suizida izateko arriskua. Bai semaglutidarekin bai liraglutidarekin eragin kaltegarri neuropsikiatrikoen jakinarazpenen murrizketa esanguratsua ikusi zen gainerako farmakoekiko. Hala eta guztiz ere, ideiagintza suizidaren jakinarazpenak bakarrik kontuan hartzean, semaglutida arriskuaren igoera esanguratsuarekin lotu zen, nahiz eta kasu gehienak tratamendua gelditu ostean ebatzi.

IJS eta suizidio-saiakeren arriskua aztertzeko ere Bushi-k eta bere kideek 2025ean argitaratutako meta-analisia eta berrikuspen sistematikoa dago eskuragarri (28). Guztira, mota ezberdinetako 11 behaketa-ikerketa aztertu ziren. Horien artean, O'Neil, Nassar, Wang, Hurtado eta Schoretsanitis-ek aurrera eramandako kohorte eta kasu-kontrol ikerketak daude (12, 17, 21, 25, 27). Ikerketa-taldean GLP-1HAk aztertu ziren, eta kontrol-taldean, berriz, plazeboa eta obesitatearen edota diabetesaren aurkako beste farmako batzuk. Berrikuspen sistematikoaren aldetik, IJSen eta suizidio-saiakeren jakinarazpenen arriskuaren beherakada esanguratsua ikusi zen 11 ikerketetatik lautan. Meta-analisirako 4 ikerketa erabili ziren, eta IJSen eta suizidio-saiakeren arriskua aztertu zen horietan; ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik aurkitu.

2. Taula. Behaketa-ikerketen deskribapena eta emaitzak.

Autoreak Urtea Herrialdea	Ikerketa mota / diseinua	Datu-bilketa (Datu-basea eta denbora-tartea)	Ikerketa-taldea (n)	Kontrol-taldea (n)	Aldagaiak	Emaitzak
OBESITATEDUN PAZIENTEAK						
Bezin *et al.,* 2024 Frantzia (15)	Kasu-denbora-kontrol-ikerketa	French National Health Data System (SNDS) 2013/01/01-2021/12/31	GLP-1HA (1.102) - % 67,6 aurrekari psikiatrikoekin - % 51,3 obesitatearekin	Kontrol propioa, 60 eguneko garbitze-aldia	**Suizidioa edo suizidio-saiakerak** a) Paziente guztiak b) Obesitatea eta aurrekari psikiatrikorik ez c) Obesitatea eta aurrekari psikiatrikoak	a) OR (% 95 KT): **0,62 (0,51-0,75)** b) OR (% 95 KT): 0,63 (0,39-1,03) c) OR (%9 5 KT): **0,72 (0,53-0,98)**
Kornelius *et al.,* 2024 AEB (16)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	TriNetX datu-basea 2015/01/01 - 2023/12/31	GLP-1aren analogoak (162.253)	GLP-1aren analogorik ez (162.253)	**Edozein EK psikiatriko,** preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) **1,98 (1,94-2,01)**
					Depresioa, preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) **2,95 (2,82-3,08)**
					Antsietatea, preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) **2,08 (2,04-2,12)**

					Jokabide suizida, preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) **2,06 (1,92-2,21)**
DM2-A DAUKATEN PAZIENTEAK						
Hurtado *et al.,* 2024 Espainia (17)	Aurrera begirako kohorte-ikerketa	Valentziako osasun-sisteman integratutako datu-basea (VID) 2015/01/01 - 2021/12/31	GLP-1HA (3.040)	SGLT-2i (11.627)	**Ideiagintza suizida eta autolesio-arriskua**	HR (% 95 KT) 1,36 (0,51-3,61)
Gamble *et al.,* 2018 Erresuma Batua (18)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	UK-based Clinical Practice Research Datalink (CPRD) 2007/01/01 - 2016/02	GLP-1HA (501)	SU (16.409)	**Depresioa / autolesioa / ideiagintza suizida / suizidioa diagnostikoa**	HR (% 95 KT) 1,25 (0,63-2,50)
Shapiro *et al.,* 2025 Erresuma Batua (19)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	UK-based Clinical Practice Research Datalink (CPRD)	GLP-1aren analogoak (36.082)	DPP4i (234.028) 2007/01/01 -2020/12/31	**Autolesioa / ideiagintza suizida / suizidioa**	HR (% 95 KT) 1,02 (0,85-1,23)
			GLP-1aren analogoak (32.336)	SGLT-2i (96.212) 2013/01/01 -2020/12/31		HR (% 95 KT) 0,91 (0,73-1,12)
Ueda *et al.,* 2024 Suedia eta Danimarka (20)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	Osasun- eta administrazio-erregistroak 2013 - 2021	GLP-1HA (124.517)	SGLT-2i (174.036)	**Suizidioagatiko heriotzak** (1. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT): 1,25 (0,83-1,88)

					Suizidioagatiko heriotzak + autolesioak (2. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT) **0,83 (0,70-0,97)**
					Autolesioak (2. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT) **0,77 (0,65-0,91)**
					Depresioa + antsietatea (2. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT) 1,01 (0,97-1,06)
Nassar *et al.,* 2024 AEB (21)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	TriNetX datu-basea Denbora-tartea: —	GLP-1HA (373.041)	DPP4i (372.944)	**Suizidio-saiakera** Hasi eta bost urtetara	OR (% 95 KT) **0,46 (0,37-0,58); p < 0,001**
					Suizidio-saiakera Depresio edo suizidio-saiakeraren aurrekariekin, hasi eta bost urtetara (n = 88.325 taldeko)	OR (% 95 KT) **0,38 (0,28-0,50); p < 0,001**
De Giorgi et al., 2024 AEB (22)	Atzera begirako kohorte ikerketa	TriNetX datu-basea 2017/12/01 - 2021/05/31	Semaglutida (23.386)	DPP4i: Sitagliptina (23.386)	22 aldagai neuropsikiatriko, lehen diagnostikoa / errekurrentzia, preskripziotik 12 hilabetetara interesekoak: **depresioa, antsietatea**, **ideiagintza (i.) suizida, loezina, nahaste bipolarra, psikosia, nahaste obsesibo**- **konpultsiboa**	HR (% 95 KT) **Depresioa 0,84 (0,75-0,93)** I. suizida 0,75 (0,52–1,07) **Loezina 0,86 (0,77-0,97)** **Psikosia 0,63 (0,44–0,92)** Besteak, e.e.

			Semaglutida (22.584)	SGLT-2i: Empaglifozina (22.584)		HR Guztiak e.e.
			Semaglutida (19.206)	SU: Glipizida (19.206)		HR (% 95 KT) **Depresioa 0,86 (0,77-0,97)** **I. suizida 0,54 (0,36-0,83)** **Psikosia 0,59 (0,39-0,88)** Besteak, e.e.
Tsai *et al.,* 2022 Txina (Taiwan) (23)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	National Health Insurance Research Database (NHIRD) 2011-2017	GLP-1aren analogoak (10.690) - Liraglutida - Exenatida - Dulaglutida	GLP-1aren analogorik ez (42.766)	**Depresioa / antsietate-arriskua**	aHR (% 95 KT): **0,8 (0,67-0,95); p < 0,01**
					Depresio-arriskua	aHR (% 95 KT): 0,94 (0,72-1,23); p > 0,05 **Dula 0,45 (0,26-0,79); p < 0,01** Besteak e.e.
					Antsietate-arriskua	aHR (% 95 KT): **0,78 (0,64-0,95); p < 0,05** **Dula 0,32 (0,21-0,49);p < 0,001** Besteak e.e.
Almeida *et al.,* 2024 Australia (24)	Zeharkako azterketa	Pharmaceutical and Benefits Scheme (PBS) datu-basea	GLP-1aren analogoak (24.783, 2022 urtean)	GLP-1aren analogoak ez (1.721.608, 2022. urtean)	**Antidepresiboak erostea 2022. urtean**, GLP-1HA erabiltzean	OR (% 95 KT): **1,44 (1,38-1,50)**

	Kasu-kontrol ikerketa	2012-2022	- Exenatida - Semaglutida - Dulaglutida		**Antidepresiboak erostea 2022. urtean**, 2012-2021 artean GLP-1HA erabili ostean	OR (% 95 KT): **1,52 (1,46-1,59)**
	Atzera begirako eta luzetarako kohorte-ikerketa				**Antidepresiboak erostea 2012-2022 artean**, GLP-1HAen erabileraren ostean	HR (% 95 KT): **1,19 (1,12-1,27)**
EDOZEIN INDIKAZIOTARAKO						
Wang *et al.*, 2024 AEB (25)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	TriNetX datu-basea Obesitatea daukaten pazienteetan: 2021/06/01 - 2022/12/31	Semaglutida	Beste OAB batzuk	**Ideiagintza suizida**, preskripziotik 6 hilabetera (n = 232.771) a) Akutua b) Errepikakorra	HR (% 95KT) **a) 0,27 (0,20-0,36); p < 0,001** **b) 0,44 (0,32-0,60); p < 0,001**
		DM2a daukaten pazienteetan: 2017/12 - 2021/05		Diabetesaren aurkako beste farmako batzuk	**Ideiagintza suizida**, preskripziotik 6 hilabetera (n = 1.572.855) a) Akutua b) Errepikakorra	HR (% 95KT) **a) 0,36 (0,25-0,53); p < 0,001** **b) 0,51 (0,31-0,83); p < 0,001**
Tagliapietra *et al.*, 2024 AEB (Iowa) (26)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	Veterans Health Administration: VA Corporate Data Warehouse 2013/01/01-	GLP-1HA (34.130)	a) DPP4i (105.478) b) SGLT-2i (-)	**Depresioa**, preskripziotik 12 hilabetera: Diagnostiko berria edota antidepresiboen preskripzio berria (1. mailako aldagaia)	RR (% 95 KT) a) 1,02 (0,97-1,07) b) 1,06 (0,99-1,12)

		2020/06/30			**Depresioaren diagnostiko berria**, preskripziotik 12 hilabetera (2. mailako aldagaia)	RR (% 95 KT) a) 0,98 (0,95-1,01) b) —
Schoretsani tis *et al.,* 2024 Mundu mailan (27)	Kasu-kontrol ikerketa	OMEren datu-basea 2000/11 - 2023/08/30	Semaglutida (107)	Datu-baseko beste farmako guztiak	**Suizidio / autolesio EK**: a) Edozein EK (suizidioa eta autolesioarekin erlazionatuta) b) Ideiagintza suizida	ROR (% 95 KT) **a) 0,55 (0,46-0,65)** **b) 1,45 (1,18-1,77)**
			Liraglutida (164)			ROR (% 95 KT) **a) 0,44 (0,38-0,51)** b) 1,04 (0,87-1,25)
Bushi *et al.,* 2025 (28)	Berrikuspen sistematikoa	11 ikerketa: - 5 farmako-jagoletza analisi - 3 kohorte-ikerketa - kasu-kontrol ikerketa bat - *post hoc* analisi bat - atzera begirako behaketazko ikerketa bat	GLP-1HA	Plazeboa edo GLP-1HA ez diren obesitatearen eta diabetesaren aurkako beste farmako batzuk (adibidez, SGLT-2i, DPP-4i)	**IJS eta suizidio-saiakerak**	Esanguratsua aztertutako 4 lanetan (OR/RR, % 95 KT) (21): **OR 0,461 (0,366-0,58)** (25): **HR 0,27 (0,20-0,36)** (29): **ROR 0,15 (0,13-0,16)** (30): **ROR 0,16 (0,15-0,18)**
	Meta-analisia	11 ikerketatik, 4: (Erreferentziak: 12, 17, 21, 29)				RR (% 95 KT) 0,57 (0,77-4,20)

DPP4i: dipeptidil peptidasa-4 inhibitzaileak; e.e.: ez esanguratsua ($p > 0,05$ edo edo KTak esangura gabeko balioa barne hartzen du); EK: eragin kaltegarria; GLP-1HA: GLP-1 hartzailearen agonistak; HR: hazard ratioa; IJS: ideiagintza eta jokabide suizida; KT: konfiantza-tartea; OAB: obesitatearen aurkako botika; OR: Odds ratioa; SGLT-2i: sodio eta glukosa 2 motako kogarraiatzailearen inhibitzaileak; SU: sulfonilureak; ROR: jakinarazpenen ORa; RR: arrisku erlatiboa; —: ez eskuragarri.

5. Eztabaida

Lan honen helburua izan da GLP-1aren analogoek obesitatea edota DM2a daukaten pazienteetan izan ditzaketen depresioarekin edota suizidioarekin erlazionatutako eraginak aztertzea. Lan honetan aztertutako zenbait ikerketak emaitza kontrajarriak aurkezten dituzten arren, ikerketa gehienen emaitzak beren artean eta EMA eta FDAren ondorioekin kontsistenteak direla aurkitu da. Hau da, GLP-1aren analogoek depresioarekin eta suizidioarekin erlazionatutako sintomekin harreman kausalik ez daukatela edota eragin babesleak dituztela aurkitu dute. Hala ere, ez dago oso argi eragin babeslea GLP-1aren analogoek berez sortutakoa den, edo dakarten egoera metabolikoaren hobekuntzaren ondoriozkoa den.

Emaitzak ikerketa motaren arabera aztertu direnez, ezaugarri ezberdinak dituzten datuak lortu dira. Alde batetik, ikerketa esperimentalen datuak baldintza zorrotzagoekin eta testuinguru kontrolatuagoetan lortu dira, eta diagnostiko klinikoak eta eskalak erabili ahal izan dira. Ondorioz, erreferentziatalde konparagarriagoak eskuratu dira, nahiz eta epe laburragoko datuak izan. Bestalde, behaketa-ikerketetan herrialde ezberdinetako mundu errealeko datuak erabili dira, eta nahiz eta bakarrik jakinarazpenetan oinarritzen diren, jarraipen luzeagoak egin dira, maiztasun txikiagoko aldagaien agerpena aztertzea ahalbidetzen dutena. Askotariko populazio eta farmakoak aztertu izan direnez, emaitzen orokortzea erraztu dezakete. Gainera, ebidentzia-maila eta gomendio-maila altueneko ikerketa motak aukeratu dira: I-II eta A-B mailakoak, hurrenez hurren. Hala ere, hainbat muga ere aurkitu dira. Hasteko, lan honen helburua batez ere osasun mentaleko arazoak obesitatea daukaten erabiltzaileen ikuspuntutik aztertzea zen arren, ez da lortu populazio horretara mugatzea. Izan ere, ikerketa askok diabetesa duten pazienteetan jartzen dute arreta. Gainera, obesitateaz gain gainpisu-egoeretan ere erabiltzea indikatuta dagoenez, bereziki behaketa-ikerketetan posible da diabetes edo obesitaterik ez zeukaten parte-hartzaileak barne hartzea. Bestalde, GLP-1aren analogoak obesitatearen indikaziorako maiz finantzatuta egoten ez direnez, obesitatea daukaten pazienteak soilik aztertzen dituzten ikerketetan aukeraketa-alborapena egoteko arrisku handia dago, baliabide ekonomiko handiko biztanleriaren alde.

GLP-1aren analogoen eta osasun mentaleko nahasteen arteko erlazioa aztertzeko egin diren meta-analisietan eta post hoc analisietan ez da arriskuaren igoera esanguratsurik aurkitu (1. taula). Aipagarria den eragin kaltegarri bakarra loezina da, liraglutidarekin lotu dena. Hala ere, kontuan hartu behar da aurrekari psikopatologikoak dituzten pazienteen barne-hartzea oso murritza denez, emaitzak aurrekari psikiatrikoak dituzten pazienteetara estrapolatzea zaila litzatekeela. Bestetik, laginen gehiengoa arraza zuriko emakumeek osatu zuten, beste azpitaldeekiko ordezkaritza desorekatua ekar dezakeena.

Behaketazko ikerketetan lortutako emaitzak aldakorragoak dira (2. taula), eta ikerketa mota horiek berezkotzat izan ditzaketen zenbait muga kontuan hartu beharko lirateke. Alde batetik, mundu errealeko datuak izanik, aldagai nahasle ezezagunak egoteko arriskua aintzat hartu behar da. Atzera begirako kohorte eta kasu-kontrol diseinuetan alderatutako taldeak ez direnez ikerketarako zehazki diseinatu, sailkapen- edo jakinarazpen-alborapena egoteko arriskua dago, baita datu-galera egoteko arriskua ere. Hau bereziki garrantzitsua izan daiteke IJSei dagokienez, gertaera edo jakinarazpen gutxi erregistratzen direnez, datuen esanguratasunean eragin baitezake. Datu-baseetan, kasu askotan tratamenduen iraupenari, administrazio-bideari, posologiari, aldi bereko beste farmakoen erabilerari eta

tratamenduarekiko atxikidurari buruzko datuak ez daude eskuragarri. Barneratze-irizpideen zehaztasunik ezaren ondorioz, emaitzak beste herrialde batzuetara estrapolatzeko zailtasunak egon daitezke. Gainera, kasu batzuetan, antidepresiboen erosketa neurtu da, nahiz eta horrek ez duen esan nahi pazienteek erabiltzen dituztenik edo depresio-nahastea daukatenik. Are gehiago, obesitaterako tratamendua jasotzen duten pazienteek erraztasun handiagoa izan dezakete tratamendu antidepresiboa jasotzeko.

Aitzitik, lehenago aipatu den moduan, lan honetan aztertutako farmako-jagoletza ikerketetan jarraipena denbora luzeagoan zehar egin da SKAetan baino (batez beste, 8-9 urte eta 1-2 urte, hurrenez hurren), mundu errealeko datuak erabiltzearekin batera, eragin kaltegarri neuropsikiatriko ezohikoagoak eta epe luzeko eraginak aztertzea ahalbidetzen duena.

Aurretiaz azaldu den bezala, diabetesak eta obesitateak berez depresioaren eta suizidioaren arriskua areagotu dezakete, osasun mentalean eragin dezaketen arrisku-faktore komunak izan ohi baitituzte, hala nola bizi-ohiturak, hantura kronikoko egoera edo sari-sistemen asaldura (4). Beraz, obesitatearekin eta diabetesarekin lotutako egoera metabolikoan eta hantura kronikoan hobekuntzak sortuz, GLP-1aren analogoek eragin onuragarriak izan ditzakete osasun mentalean, bereziki depresioarekin erlazionatutako egoeretan. Are gehiago, GLP-1aren analogoek nerbio-sistema zentralean eragin zuzena daukatela kontuan hartzen badugu (6). Ekintza onuragarri horren erakusle dira lan honetan aztertutako zenbait lan (11, 22, 23). Liu-k eta bere kideek frogatu dute pisu-galerarekin lotuta ere bizikalitatearen hobekuntza lortzen dela (13). Beraz, planteatutako ekintza-mekanismoari jarraikiz, farmako hauek osasun mentalean izan ditzaketen zuzeneko zein zeharkako onurak nabarmendu daitezke.

Hala ere, arrazoiak daude baita ere GLP-1aren analogoen eta eragin kaltegarri neuropsikiatrikoen artean erlazio kausala egon daitekeela pentsatzeko. Izan ere, plazeraren bitartez erregulatutako mekanismoen murrizketak sufrimendua eragin dezake pertsona batzuetan. Kornelius-en ikerketan, semaglutida eta liraglutida obesitaterako erabiltzean depresio-arriskuaren igoera esanguratsuarekin lotzen dira, erabiltzen hasi eta hurrengo bost urteetan zehar pixkanaka handituz doana (16). Ikerketa honetan eraginak epe luzeagoan aztertu direnez, baliteke GLP-1aren analogoak dosi altuetan epe luzean jasotzearekin erlazionatuta egotea. Horretaz gain, Australian, antidepresiboak erosteko arrisku handiagoa behatu da GLP-1aren analogoekin tratamendua aldi berean edo lehenago jaso duten diabetesa duten pazienteen artean (24). Hala ere, GLP-1aren analogoak erabiltzen dituzten diabetesa duten pazienteen medikamentuen eta, zehazki, antidepresiboen kontsumorako joera handiagoa izan daitekeela ere iradoki daiteke, baliabide ekonomiko edo medikamentuarekiko jarreragatik, besteak beste. Tagliapietra-k, depresioaren arriskua neurtzeko orduan, antidepresiboen preskripzio berriak izateko arriskua ere neurtzen du; haren emaitzetan, ez da erlazio esanguratsurik ikusten antidepresiboen erabileraren eta GLP-1HAen erabileraren artean (26).

Hortaz, zuzenean depresio-arriskua dakartela aldezten duen ikerketa bakarra da (16), baina eragin onuragarriak izan ditzaketela dioten ikerketak hiru dira (11, 22, 23). Emaitza neutro edo positiboetarako joera ikusita, obesitatearen maneiurako erabiltzen diren GLP-1aren analogoen indikazioak zabaltzea aintzat har daiteke: GMI ≥ 27 kg/m2 daukaten pazienteetan obesitateari lotutako komorbilitateen barruan depresioa gehitzea planteatu ahalko litzateke. Hala ere, efizientzia ekonomikoa eta pazienteen aukeratze egokia ere balantzan jarri beharko dira aukera hori bideragarritzat hartu baino lehen. Gainera, GLP-1aren analogoek depresioan daukaten eraginkortasunaren inguruko behin betiko ondorioak lortzen saiatzeko, SKA zehatz bat egitea onuragarria izan ahalko litzateke. SKA horretan obesitatea edo gainpisua daukaten pazienteak aztertu ahalko lirateke, bai depresio-aurrekariak dituztenak zein ez dituztenak ere bai. Oraingoz, ClinicalTrials.gov-en abian dagoen SKA bat dago erregistratuta, zeinean depresio nagusia daukaten pazienteetan funtzio kognitiboaren hobekuntza neurtu nahi duten semaglutidaren erabilerarekin. Hala ere, ikerketa horretan ez dira nagusiki depresioan dituen eraginak neurtzen, eta depresio larria daukaten pazienteak baztertu egin dira.

Aztertutako ikerketen emaitzetara itzuliz, suizidioarekin zerikusia daukaten aldagaiak aztertzean ere emaitza kontrajarriak aurkitu dira, nahiz eta orokorrean arriskuaren igoerarik ez erakutsi. Izan ere, bakarrik Kornelius-ek eta Schoretsanitis-ek adierazi dute ideiagintza suizidaren arriskuaren igoera esanguratsua dagoela GLP-1aren analogoen erabiltzaileen artean (16, 27). Gainerako ikerketetan, Wadden-ek (11), Liu-k (13), Silverii-k (14) eta Bushi-k (28) egindako meta-analisiak barne, farmako GLP-1aren analogoekin suizidioarekin erlazionatutako gertaeren arriskuaren beherakada edo emaitza ez-esanguratsuak aurkitzen dituzte.

Aurrekari psikopatologikodun pazienteak Bezin eta Nassar-en ikerketetan soilik hartzen dira barne eta haien azterketa zehatza egiten da azpitalde bezala (15, 21). Ikerketa horietan, depresio- edo suizidio-saiakera aurrekariak zituzten pazienteetan suizidio-saiakeren arriskuaren murrizketa mantentzen zen. Epe luzera, osasun mentaleko eraginak bi autorek aztertzen dituzte: O'Neil-ek obesitatedun pazienteetan (12), eta Wang-ek (25). O'Neil-ek ez zuen eragin kaltegarririk aurkitu liraglutidarekin tratamendua bukatu osteko 12 asteetan eta Wang-ek ideiagintza suizidaren arriskuaren beherakada hiru urtez mantentzen zela ikusi zuen. Hortaz, oraingoz nahaste psikiatrikoetan errebote-efektuak bazter daitezke, bai obesitatea bai diabetesa daukaten pazienteetan.

GLP-1aren analogoak egoera metaboliko fisiologiko batera itzultzeko aukera terapeutiko sendoak dira obesitatea edo gainpisua daukaten pazienteetan, batez ere egoera horiekin lotutako edo berez gehitutako komorbilitateak dituztenen kasuan. Tratamendu hau kirolarekin eta dieta osasungarriarekin bateratuz gero, tresna lagungarria da bizi-ohitura hobeak sortzeko motibazioa eskuratzeko. Hala eta guztiz ere, obesitatea edo gainpisua daukaten pazienteen gain-medikazioa eragin dezakete. Osasuna helburutzat izan beharrean, estetika- eta edertasun-kanonak betetzeko grina izan daiteke pazienteen helburua, benetan behar ez dituzten farmakoen kontsumora bultzatuz. Hau kontuan hartzea bereziki garrantzitsua da emakumeen kasuan, beti egon baitira gizartearen jopuntuan gorpuztasunarekin erlazionatutako gaiei dagokienez. Beraz, GLP-1aren analogoen erabilerak zeharkako eraginak izan ditzake erabiltzaileen osasun mentalean: sozietatean ezarritako estereotipoekin bat etortzeko presio horrek inpaktu negatiboa izan dezake, bereziki epe luzera, atsekabea eta frustrazioa ekar baititzake.

6. Ondorioak

Oro har, GLP-1aren analogoen eta depresioaren edo suizidioaren arteko asoziazioaren inguruko emaitzak aldakorrak diren arren, badirudi sintoma depresiboen, ideiagintza suizidaren eta suizidio-saiakeren murrizketa dakartela. Hala ere, ekartzen duten babesa GLP-1aren analogoen zuzeneko eragina den edo eragiten dituzten onura metabolikoen eta ongizatearen ondoriozko zeharkako eragina den argitzeke dago oraindik. Izan ere, nerbio-sistema zentralean eragin zuzena daukatela jakin arren, ekintza-mekanismo eta eragin farmakologikoak ez dira zehatz-mehatz ezagutzen.

Suizidioarekin erlazionatutako gertakariak ezohikoak izan arren, kontuan hartuta larritasuna eta aurrekari psikopatologikorik gabeko pazienteetan ere agertu izan direla, eragin kaltegarri garrantzitsutzat hartu behar dira. Ondorioz, osasun-profesionalek paziente bakoitzean GLP-1aren analogoek eragin ditzaketen arriskuak eta onurak modu indibidualizatuan ebaluatzen jarraitu behar dute. Halaber, farmako hauen inguruko informazioa eta esperientzia handitzen den bitartean, garrantzitsua da farmako hauekin tratatzen diren pazienteetan agertzen diren aldarte-aldaketak edo suizidioarekin erlazionatutako jarrerak monitorizatzen jarraitzea.

7. Eskerrak eta oharrak

Artikulu hau IT1512/22 (Eusko Jaurlaritza) dirulaguntzez finantzatu da. Egileek ez dute interes-gatazkarik adierazten.

8. Bibliografia

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2024. Obesidad y sobrepeso; 2025 mai 7 [kontsulta 2025/09/08]; [7 or.]. Eskuragarri: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madril: Ministerio de Sanidad; 2022. Tabla 10: Porcentaje de personas con obesidad, por sexo según comunidad autónoma; 2024 [kontsulta, 2024/11/23]; [3 or.]. Eskuragarri: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm
3. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. Kopenhague: WHO Regional Office for Europe; 2022 [kontsulta, 2024/11/23]. 206 or. Eskuragarri: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738. ISBN: 978-92-890-5773-8.
4. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. Trends Endocrinol Metab. 2022; 33(1):18-35. Doi: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
5. Obesitaterako farmakoak. INFAC buletina [Internet]. 2023 [Kontsulta: 2017-10-12]; 31(5). 46-59. Eskuragarri: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/eu_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesitatea.pdf
6. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024; 9(1):234. Doi: 10.1038/s41392-024-01931-z
7. Europeans Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee (PRAC) 8-11 April 2024; 2024 Apr 12 [kontsulta 2025/01/15]. Eskuragarri: https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-april-2024
8. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists; 2023 Uzt 11 [kontsulta, 2025/01/15]. Eskuragarri: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists
9. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2023. Drug Safety Communication: FDA evaluating the need for regulatory action for GLP-1 receptor agonists related to reports of suicidal thoughts or actions; 2024 Aza 1 [kontsulta,

2025/01/15]. [2 or.]. Eskuragarri: https://www.fda.gov/media/175358/download?attachment

10. Fick M. UK probes Novo's Ozempic, weight-loss drug Saxenda over suicidal, self-harming thoughts Reuters [Internet]; 2023 Uzt 26 [kontsulta, 2025/01/15]. Eskuragarri: https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/uk-probing-novos-ozempic-weight-loss-drug-saxenda-over-suicidal-self-harming-2023-07-26/

11. Wadden TA, Brown GK, Egebjerg C, Frenkel O, Goldman B, Kushner RF, McGowan B, Overvad M, Fink-Jensen A. Psychiatric Safety of Semaglutide for Weight Management in People Without Known Major Psychopathology: Post Hoc Analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 Trials. JAMA Intern Med. 2024; 184(11):1290-1300. Doi: 10.1001/jamainternmed.2024.4346.

12. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, Brett J, Cancino AP, Wilding JPH; Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. Diabetes Obes Metab. 2017; 19(11):1529–1536. Doi: 10.1111/dom.12963

13. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine [Internet]. 2024 [kontsulta, 2025/01/15]; 79:103020. Doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103020

14. Silverii GA, Marinelli C, Mannucci E, Rotella F. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(6): 2505-2508. Doi: 10.1111/dom.15538

15. Bezin J, Bénard-Laribière A, Hucteau E, Tournier M, Montastruc F, Pariente A, Faillie JL. Suicide and suicide attempt in users of GLP-1 receptor agonists: a nationwide case-time-control study. EClinicalMedicine [Internet]. 2024 [kontsulta, 2025/01/15]; 80:103029. Eskuragarri: http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103029

16. Kornelius E, Huang JY, Lo SC, Huang CN, Yang YS. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. Sci Rep. 2024; 14(1):24433. Doi: 10.1038/s41598-024-75965-2

17. Hurtado I, Robles C, Peiró S, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study. Diabetologia. 2024; 67:2471-2480. Doi: 10.1007/s00125-024-06243-z

18. Gamble JM, Chibrikov E, Midodzi WK, Twells LK, Majumdar SR. Examining the risk of depression or self-harm associated with incretin-based therapies used to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a cohort study using the UK Clinical

Practice Research Datalink. BMJ Open. 2018; 8(10): e023830. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-023830

19. Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, Rej S, Suissa S, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidvality among patients with type 2 diabetes: active comparator, new user cohort study. BMJ. 2025;388: e080679. Doi: 10.1136/bmj.r845
20. Ueda P, Söderling J, Wintzell V, Svanström H, Pazzagli L, Eliasson B, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. GLP-1 Receptor Agonist Use and Risk of Suicide Death. JAMA Intern Med. 2024 Nov 1;184(11):1301-1312. Doi: 10.1001/jamainternmed.2024.4369. Erratum in: JAMA Intern Med. 2024; 184 (11): 1396. Doi: 10.1001/jamainternmed.2024.6163
21. Nassar M, Misra A, Bloomgarden Z. Impact of treatment with GLP-1RAs on suicide attempts in adults persons with type 2 diabetes: A retrospective comparative effectiveness study based on a global TriNetX health research database. J Diabetes. 2024; 16(3): e13547. Doi: 10.1111/1753-0407.13547
22. De Giorgi R, Koychev I, Adler AI, Cowen PJ, Harmer CJ, Harrison PJ, Taquet M. 12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study. EClinicalMedicine [Internet]. 2024 [kontsulta, 2025/01/15]; 74: 102726. Eskuragarri: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102726
23. Tsai WH, Sung FC, Chiu LT, Shih YH, Tsai MC, Wu SI. Decreased Risk of Anxiety in Diabetic Patients Receiving Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. Front Pharmacol. 2022; 13: 765446. Doi: 10.3389/fphar.2022.765446
24. Almeida OP, Fong Z, Hill Almeida LM, Sanfilippo FM, Page A, Etherton-Beer C. Cross-sectional, case-control and longitudinal associations between exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the dispensing of antidepressants. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(7):2925-2932. Doi: 10.1111/dom.15616
25. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. Nat Med. 2024; 30(1):168-176. Doi: 10.1038/s41591-023-02672-2
26. Tagliapietra GA, Cantrell MA, Lund BC. Glucagon-like peptide receptor agonists and risk for depression. Prim Care Diabetes. 2024; 18(4):422-426. Doi: 10.1016/j.pcd.2024.05.005
27. Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C. Disproportionality Analysis From World Health Organization Data on Semaglutide, Liraglutide, and Suicidality. JAMA Netw Open. 2024; 7(8): e2423385. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.23385
28. Bushi G, Khatib MN, Rohilla S, Singh MP, Uniyal N, Ballal S, Bansal P, Bhopte K, Gupta M, Gaidhane AM, Tomar BS, Ashraf A, Ravi Kumar M, Chauhan AS, Sah S, Serhan HA, Shabil M. Association of GLP-1 Receptor Agonists With Risk of Suicidal Ideation and Behaviour: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2025; 41(2): e70037. Doi: 10.1002/dmrr.70037

29. Kim TH, Lee K, Park S, Cho H, Park J, Jo H, Son Y, Kim S, Kang J, Smith L, Rahmati M, Fond G, Boyer L, Pizzol D, Lee H, Rhee SY, Hwang J, Sang H, Yon DK. Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality: A comprehensive analysis of the global pharmacovigilance database. Diabetes Obes Metab. 2024;26(11):5183-5191. Doi: 10.1111/dom.15864

30. Chen C, Zhou R, Fu F, Xiao J. Postmarket safety profile of suicide/self-injury for GLP-1 receptor agonist: a real-world pharmacovigilance analysis. Eur Psychiatry. 2023; 66(1): e99. Doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2474

Kanpoko drainatze bentrikularraren ondoriozko konplikazio moduan agertzen diren bentrikulitisak

Ventriculitis as a complication of an external ventricular drainage

Xumai Aizpuru Zinkunegi

Donostiako Medikuntza eta Erizaintzako Fakultatea

uhandre02@gmail.com

Laburpena

Sarrera: Bentrikulitisa garun-bentrikuluen infekzioa da eta kanpoko drainatze bentrikularra (KDB) ezartzearen konplikazio gisa ager daiteke. KDBa hainbat patologia neurologikoren ezinbesteko tratamendua da. KDBaren maneiuan eta bentrikulitisen prebentzioan, diagnostikoan eta tratamenduan aurrerakuntza nabariak egon diren arren, oraindik nahiko gatazkatsuak diren aztergaiak dira.

Helburua: KDBaren ondoriozko bentrikulitisaren jatorria eta arrisku-faktoreak zehaztea.

Metodologia: Bi zati ditu ikerketak: bilaketa bibliografikoa eta datu-basearen azterketa. Bigarren zatian atzerantz begirako ikerketa deskribatzaile bat egin da 2023ko urtarrilaren 1etik abenduaren 31ra Donostiako Unibertsitate Ospitaleko ZIUan, KDB bat ezarrita izan duten pazienteak barne hartzen dituena. Bentrikulitisen intzidentzia, eragile mikrobiologikoa eta arrisku-faktoreak (KDBa ezarrita izandako egunak, aurretiko antiagregazio- edo antikoagulazio-egoera, hilkortasuna, etab.) aztertu dira.

Emaitzak: Aztertutako 34 kasuetatik, guztiek izan dute KDBa ezarria eta % 20,6k bentrikulitisa garatu dute. KDBa ezartzearen arrazoiak odoljario subaraknoideoak (% 58,8), parenkima barneko edo bentrikulu barneko odoljarioak (% 35,4) eta drainatze bentrikulu-peritonealaren konplikazioak (% 5,8) izan dira. Pazienteek batez beste 11,5 egunez izan dute KDBa ezarria, % 58,88k 7 egun baino gehiagoz. Bentrikulitis-kasuen % 62,5ean eragilea Staphylococcus epidermidis izan da. Ez da heriotza-kasurik erregistratu bentrikulitisa garatu zutenen taldean.

Ondorioak: Donostiako Unibertsitate Ospitalean KDBaren ezarpenaren ondorioz garatzen diren bentrikulitisaren ehunekoa literaturan deskribatzen denarekin bat dator (% 20,6 vs % 1,9-36). KDBa 7 egunez baino gehiagoz ezarrita izatea (p = 0,013) arrisku-faktoretzat deskribatu da. Etorkizunean gaiaren inguruko ikerketa gehiago egiteko beharra ikusten da.

Gako-hitzak: bentrikulitisa, kanpoko drainatze bentrikularra, arrisku-faktoreak, hilkortasuna.

Abstract

Introduction: *Ventriculitis is the infection of the cerebral ventricles that may appear as a complication of an external ventricular drainage (EVD). The management of EVD and ventriculitis prevention, diagnosis and treatment are controversial topics.*

Objective: *To determine the origin and risk factors of ventriculitis resulting from EVDs.*

Methods: *The research consists of two parts: bibliographic research and database analysis. In the second part, a retrospective descriptive study has been carried out that includes patients who have had an EVD implanted in the UCI at Donostia University Hospital from 1st January to 31st December 2023. The incidence of ventriculitis, the microbiological agent and risk factors (days of EVD implantation, previous antiaggregation or anticoagulation and mortality) have been analysed.*

Results: *Of the 34 cases analysed, all have had EDV implanted and 20.6% have developed ventriculitis. The causes of the introduction of an EDV have been subarachnoid bleeding (58.8%), intraparenchimal or intraventricular bleeding (35.4%) and complications of ventriculoperitoneal shunts (5.8%). Patients had EDV implanted for 11.5 days on average, 55.88% for more than 7 days. Staphylococcus epidermidis has been the etiological agent in 62.5% of the cases. Mortality has not been described in the ventriculitis group.*

Conclusion: *The percentage of ventriculitis that develops at Donostia University Hospital as a result of the introduction of an EDV has been the same as described in the literature (20.6% vs 1.9-36%). EDV implantation for more than 7 days (p = 0.013) has been described as risk factors. There is a need for further research on the subject in the future.*

Keywords: ventriculitis, external ventricular drainage, risk factors, mortality.

Bidalia: 25/07/08
Onartua: 25/11/13
http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2025. 6025

1. Sarrera

Kanpoko drainatze bentrikularrari (KDB) lotutako infekzioa KDBa ezarri zaien pazienteen % 1,9-36an ager daitekeen konplikazio bat da (1,2). Haren intzidentzia oso aldakorra da ikerketa desberdinetan, ziurrenik irizpide diagnostiko ezberdinak hautatu izanagatik (3,4). Gaur egungo drainatze-sistema berriekin intzidentzia % 8 ingurukoa da eta kasuen % 3an infekzio-zeinuak antzeman daitezke kateterraren txertatze-puntuan (5).

Konplikazio honek gaixoen erikortasun- eta hilkortasun-tasak areagotzen ditu. Hilkortasun-tasari dagokionez, % 10-20 igo daiteke eta pazienteentzat hainbat ondorio ekarri: patologia neurokirurgikoa duten pazienteen eboluzioa korapilatzea, ospitaleko egonaldiak luzatzea eta asistentziaren kostua handitzea. Hala eta guztiz ere, bentrikulostomiak eta KDBak paziente neurokritikoen tratamendurako eta monitorizaziorako oinarrizko zutabe izaten jarraitzen dute (6).

2. Helburua

Lan honen helburu nagusia da KDBaren ondoriozko bentrikulitisen jatorria eta arrisku-faktoreak zehaztea eta gai honetaz bibliografiak dioena Donostiako Unibertsitate Ospitalean agertzen diren bentrikulitis-kasuekin alderatzea.

3. Materiala eta metodoak

3.1. Bilaketa bibliografikoa

Bilaketa bibliografikoa PUBMED eta GOOGLE SCHOLAR bilatzaileetan egin da. Artikuluen antzinatasuna eta hizkuntza mugatu gabe gako-hitz zehatzak erabiliz egin da bilaketa. MeSH (Medical Subject Headings) hiztegi terminologikoa erabiliz, honako gako-hitzak erabili dira: “External ventricular drainage” eta “Ventriculitis”. Horrela, guztira 35 artikulu lortu dira. Gainera, aukeratutako artikuluen

erreferentziak sakonki aztertu dira, lagungarriak izan daitezkeen artikulu gehigarrien bila. Azkenik, 29 artikulu erabili dira.

Artikuluen aukeraketa-irizpideak honakoak izan dira:

1) Gizakietan eginiko azterketa estatistikoak.
2) Gaztelaniaz edo ingelesez idatzitako artikuluak izatea.

3.2. Datu-basearen azterketa

Ikerketa-mota: atzerantz begirako ikerketa deskribatzailea. Lagina bi talde nagusitan banatuko da ondoren, bien arteko alderaketa egiteko. Taldeak egiterakoan, haien ospitaleratzean KDBaren ondoriozko bentrikulitisa pairatu izana edo ez, hartuko da kontuan. Kasu honetan, hazkuntza positiboa izatea hartu zen bentrikulitisa diagnostikatzeko irizpidetzat.

Tartea: 2023ko urtarrilaren 1etik abenduaren 31ra bitartean Donostiako Unibertsitate Ospitaleko ZIUan ospitaleratutako pazienteak hartu dira kontuan ikerketa hau egiteko.

Sarrera-irizpideak: Donostiako Unibertsitate Ospitaleko ZIUan ingresaturik egon izana eta KDBa ezarri izana.

Kanporatze-irizpideak: bentrikulitisa KDBa ezarri aurretik garatu duten pazienteak edo KDBa ezarri aurretik LZRaren hazkuntza mikrobiologikoa positiboa izatea eta bentrikulitisa KDBa ez den beste arrazoi batengatik garatu duten pazienteak (deribazio bentrikulu-peritoneala, adibidez).

Lagin eta aldagaien hautaketa: Aztertutako pazienteen hautaketa ZIUko profesionalek urtean zehar erregistratutako bentrikulitis-kasuen erregistro batetik abiatua izan zen eta ondoren Osakidetzako programan kasuz kasu egiaztatu ziren, aurrezarri ziren aldagaiei buruzko informazioa arakatuz.

Bidean ikerketarako interesgarriak izan litezkeen aldagai desberdinen inguruko informazio falta ikusi zen, artean: kateterraren kokapenaren inguruko datuak (kirofanoan edo ZIUan jarria izan zen), jarritako sistemaren inguruko datuak, KDBaren manipulatzearen inguruko datuak, etab.

Analisi estatistikoa: hipotesien kontrastea egiteko eta aldagai ezberdinen arteko erlazioak aztertzeko hainbat tresna estatistiko erabili ziren. Aldagai kualitatiboen arteko azterketarako Pearson-en khi karratuaren testa (χ^2) eta Fisher-en proba zehatza erabili ziren, aldagaietako paziente kopuruaren arabera doitua. Aldagai kuantitatiboak aztertzeko Mann Whitney-ren U proba erabili zen.

4. Emaitzak

4.1. Bilaketa bibliografikoa

Kanpoko drainatze bentrikularrak (KDB) presio intrakraniala kontrolatzeko eta/edo likido zefalorrakideoa (LZR) drainatzeko erabiltzen dira, batez ere hipertentsio intrakraniala duten pazienteetan (7,8). Egoera horien artean daude hemorragia subaraknoideoa (HSA), traumatismo kranioentzefaliko larria eta ebakuntza neurokirurgikoaren ondorengo konplikazioak. Hala ere, KDBa ezartzeak infekzioarriskua areagotzen du eta, horren ondorioz, bentrikulitisa ager daiteke, hau da, garuneko bentrikuluen hantura bakterianoa (9,10). Infekzio hori diagnostikatzea zaila da eta tratamendua konplexua izan daiteke; horregatik, garrantzitsua da detekzio goiztiarra, pazientearen pronostikoa ez okertzeko.

Bentrikulitisaren diagnostikoa oztopatzen duen faktore nagusietako bat sintomatologiaren espezifikotasunik eza da (11). Sukarra, buruko mina edo kontzientzia-mailaren aldaketak infekzioaren seinale izan daitezke, baina baita beste hainbat egoeraren ondorio ere. Horregatik, ezinbestekoa da beste baliabide batzuk erabiltzea diagnostikoan, hala nola LZRko laborategiko emaitzak eta irudi-probak.

LZRaren azterketa biokimikoak (glukosa, proteina, leukozito kopurua) lagungarriak dira infekzioaren susmoan, baina fidagarritasun mugatua izan dezakete. HSA edo traumatismo baten ondoren, LZRaren

konposizioa aldatuta egon daiteke infekziorik gabe ere. Hori dela eta, parametro horiek ez dira beti espezifikoak bentrikulitisaren diagnostikoan. Adibidez, hemorragia baten ostean, LZRaren

proteina-maila eta leukozito kopurua handituta ager daitezke, infekziorik egon gabe (12,13,14).

Hazkuntza mikrobiologikoa da gaur egun urrezko estandarra bentrikulitisa diagnostikatzeko, baina hainbat mugarekin (15,16). Batetik, emaitzak jasotzeko 48-72 ordu igaro behar dira, eta, askotan, antibiotikoak hasita egoten direnez, hazkuntzak negatiboak izan daitezke infekzioa egon arren.

Bestetik, KDBaren kolonizazioa eta benetako infekzioa bereiztea zaila da, bakterioak balbulen gainazalean egon baitaitezke sintomarik eragin gabe. Horrek diagnostikoaren zehaztasuna eta pazientearen kudeaketa zailtzen ditu (17,18).

Horren aurrean, azken urteetan teknika molekularrak garatzen hasi dira, infekzioa modu azkarragoan eta espezifikoagoan atzemateko. PCR bidezko detekzio-sistemak bereziki nabarmentzen dira, zeinek bakterio patogenoak identifikatzeko aukera ematen duten LZRaren lagin batean. Teknologia horiek diagnostikoaren fidagarritasuna hobetu dezakete, eta tratamendu egokiagoa eta azkarragoa ezartzea ahalbidetu. Hala ere, oraindik ez daude guztiz estandarizatuta eta ospitale guztietan eskuragarri.

Bestalde, irudi-proben erabilera ere aintzat hartu behar da, batez ere erresonantzia magnetikoaren (EM) bidez egindako ebaluazioan. Bentrikulitisaren kasuan, kontraste bidezko EMak bentrikuluen inguruko hantura erakuts dezake, baina irudi horiek ez dira beti erabakigarriak. Gainera, paziente askok ezin dute EM egokirik jasan egoera kliniko larri batean daudelako (19,20).

Azkenik, kontuan hartu behar da diagnostiko egokia ez dela garrantzitsua soilik tratamendua hasteko, baita antibiotikoen erabilera desegokia saihesteko ere. Antibiotikoen gehiegizko erabilerak erresistentzien agerpena eragin dezake, eta, ondorioz, tratamenduaren arrakasta arriskuan jarri.

Beraz, diagnostiko fidagarria eta ahalik eta azkarrena izatea lehentasunezkoa da (21,22).

4.2. Datu-basearen azterketa

2023ko urtarrilaren 1etik abenduaren 31ra bitartean jasotako lagina lortu zen, 34 kasuz osatutakoa. Kasu horiek arestian aipatutako barneratze-irizpide guztiak betetzen zituzten, hau da, Donostiako Unibertsitate Ospitaleko ZIUan ingresaturik egon izana eta KDBa ezarri izana.

Bestalde, bentrikulitisa KDBa ezarri aurretik garatzea kanporatze-irizpidetzat hartu zen arren, ez zen horrelako kasurik behatu.

Ikerketa honetako laginaren estatistika inferentziala egin zen eta emaitza desberdinak lortu. Lehenik eta behin laginaren azterketa deskriptiboa egin zen (1. taula, 2. taula, 3. taula).

1. taula. Lagina deskribatzen duten aldagai kuantitatiboen batez besteko balioa, desbideratze estandarra, mediana eta kuartilak (Q25 eta Q75).

	Batez besteko balioa	Desbideratze estandarra (+/-)	Mediana	Q25-Q75
Adina	63,97	14,95	67	54-77
GMI	26,79	4,42	26,1	23,77-28,65
GKE	9,56	4,17	10	6,5-13
Egunak ZIUan	19,09	16,88	13	6,75-22,5
Egunak KDBarekin	13,44	11,534	11,5	5-18,25

* GMI: Gorputz-masaren indizea; GKE: Glasgow-eko komaren eskala.

2. taula. Lagina deskribatzen duten aldagai kualitatiboen balio absolutua eta ehunekoak.

		Kopurua	Ehunekoak
Sexua	**Gizonezkoak**	19	% 44,1
	Emakumezkoak	15	% 55,9
Neurokirurgiako aurrekariak	**Bai**	9	% 26,5
	Ez	25	% 73,5
Aurretiko antikoagulazioa / antiagregazioa	**Bai**	3	% 8,8
	Ez	31	% 91,2
Arnasketa mekanikoaren beharra	**Bai**	24	% 70,6
	Ez	10	% 29,4
Aurretiko antibioterapia	**Bai**	6	% 17,6
	Ez	28	% 82,4
Profilaxi antibiotikoa DUOn	**Bai**	26	% 100
	Ez	0	% 0
KDB ordezpena	**Bai**	3	% 8,8
	Ez	31	% 91,2
Jatorrizko gaixotasuna	**OSA**	20	% 58,8
	PBO edo BBO	12	% 35,4
	DBPK	2	% 5,8
Bentrikulitisa	**Bai**	7	% 20,6
	Ez	27	% 79,4
Bentrikulitisaren etiologia mikrobiologikoa	**S. epidermidis**	5	% 62,5
	E. cloacae	1	% 12,5
	P. aeruginosa	1	% 12,5
	E. faecalis	1	% 12,5
Exitus	**Bai**	13	% 38,2
	Ez	21	% 61,8

* GMI: Gorputz-masaren indizea; GKE: Glasgow-eko komaren eskala.

3. taula. Odoljario subaraknoideoa pairatu zutenen ezaugarriak.

		Kopurua	Ehunekoak
Basoespasmoa	**Bai**	**7**	**% 35**
	Ez	**13**	**% 65**
Fisher	**I**	**0**	**% 0**
	II	**1**	**% 5**
	III	**0**	**% 0**
	IV	**19**	**% 95**

- Pazienteen ezaugarri orokorren inguruan emaitza hauek lortu ziren:

Batez besteko adina 63,97 +/– 14,94 urtekoa zen eta batez besteko gorputz-masaren indizea (GMI) 26,78 +/– 4,415. Laginean gizonezkoen kopurua % 55,9koa zen, pazienteen % 8,8 antikoagulatuta edo antiagregatuta zegoen ZIUan sartu aurretik eta neurokirurgiako aurrekariak zituzten pazienteen kopurua % 26,5 izan zen.

- ZIUan izandako egonaldiaren inguruko emaitzak:

ZIUan sartzeko uneko batez besteko Glasgow eskalako puntuazioa 9,56 +/– 4,172 zen eta pazienteek batez beste 19,09 +/– 16,884 egun igaro zituzten ZIUan (Q25 6,75; mediana 13; Q75 22,5). Horrez gain, pazienteen % 70,6k arnasketa mekanikoaren beharra izan zuen ZIUko egonaldian zehar eta hilkortasuna % 38,2koa izan zen.

- Jatorrizko gaixotasuna eta bentrikulitisa aztertzerakoan lortutako emaitzak:

KDBen % 58,8 odoljario subaraknoideoen (OSA) ondorioz ezarri ziren, % 35,4 parenkima barneko edo bentrikulu barneko odoljarioen ondorioz eta % 5,8 aurretiaz drainatze bentrikulu-peritoneala zuten pazienteetan eta hauen konplikazioen ondorioz ezarri ziren. OSA pairatu zutenen % 95 Fisher IV bezala sailkatu ziren eta OSA guztietatik % 35ek basoespasmoa garatu zuen konplikazio moduan.

Bentrikulitisa kasuen % 20,6an agertu zen, 7 kasu guztira, eta isolatutako mikroorganismo ohikoena Staphylococcus epidermidis izan zen, kasuen % 62,5ean. Bestalde, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae eta Enterococcus faecalis-ek eragindako bentrikulitisak deskribatu ziren.

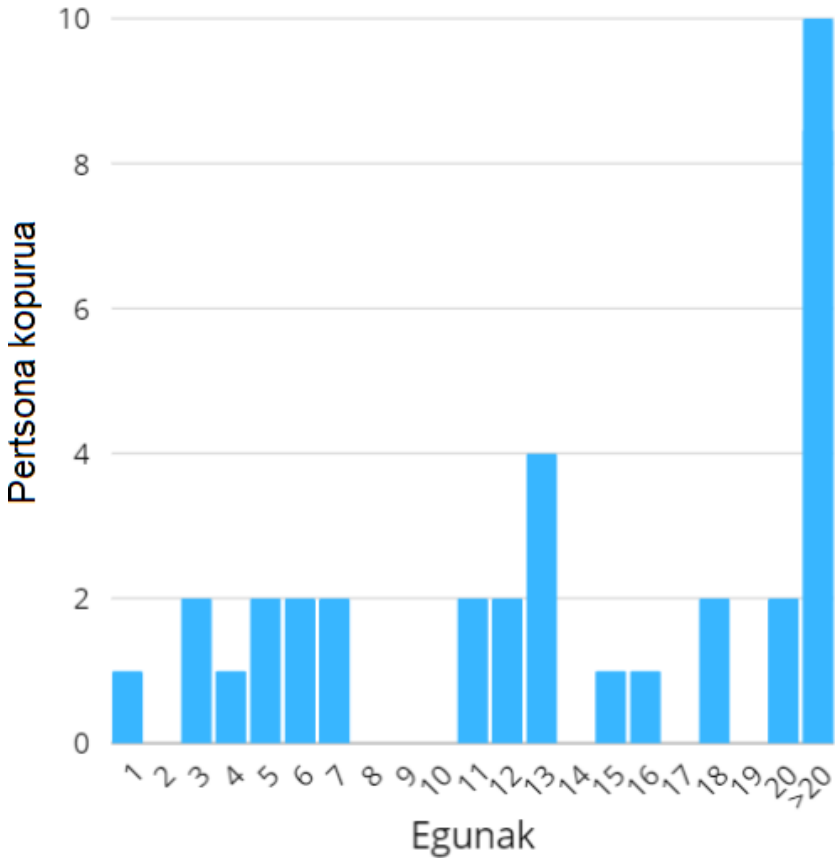
Bentrikulitisen kasu batean 2 mikroorganismo aldi berean isolatuak izan ziren.

- KDBaren maneiua aztertzerakoan lortutako emaitzak:

KDBa Donostiako Unibertsitate Ospitalean ezarritako pazienteen % 100ak Bankomizina 1 g-ekin profilaxi antibiotikoa jaso zuen KDBa ezarri baino ordubete lehenago. Gainerako kasuetan jatorrizko ospitalean jasoriko profilaxia antibiotikoaren inguruko datuak ezagutzea ezinezkoa izan zen.

Pazienteen % 8,8k KDBaren ordezpena jasan zuen, hau da, aurretiaz zuten KDBa kendu eta berri bat ezartzearen beharra izan zuten, gehienak hasierako KDBaren desplazamenduaren ondorioz. Aipatu ere, pazienteen % 17,6k KDBa ezarri aurretik bestelako antibiotikoren bat hartu zutela ospitaleratzean zehar. Azkenik, KDBa ezarrita igarotako egunen batezbestekoa 11,5 izan zen (1. irudia). Datu hori hobeto aztertzeko KDBa ezarrita igarotako egunen mozketa-puntua 7 egunetan ezarri zen eta % 41,12k KDBa 7 egun edo gutxiagoz izan zuela eta % 58,88k 7 egun baino gehiagoz izan zuela ondorioztatu zen.

1. irudia. KDBarekin igarotako egunen araberako sailkapena.



Behin laginaren deskribapena eginda, hipotesien kontrastea egiteko eta aldagai ezberdinen arteko erlazioak aztertzeko hainbat tresna estatistiko erabili ziren.

Lan honetan planteatutako hipotesi nagusia aztertzeko “bentrikulitisa bai ala ez” deskribatzen zuen aldagaia arrisku-faktore izan zitezkeen gainerako aldagaiekin alderatu zen (4. taula, 5. taula).

4. taula. Aldagai desberdinen eta bentrikulitisaren arteko taula gurutzatuak.

		Bentrikulitisa		Guztira	p balioa
		BAI	EZ		
Sexua	**Gizonezkoa**	% 31,6	% 68,4	19	**EE** 0,074
	Emakumezkoa	% 6,7	% 93,3	15	
Neurokirurgiako aurrekariak	**Bai**	% 22,2	% 77,8	9	**EE**
	Ez	% 20	% 80	25	
Antikoagulazioa / Antiagregazioa	**Bai**	% 66,7	% 33,3	3	**0,1**
	Ez	% 16,1	% 83,9	31	
Arnasketa mekanikoa	**Bai**	% 20,8	% 79,2	24	**EE**
	Ez	% 20	% 80	10	
Jatorrizko gaixotasuna	**OSA**	% 20	% 80	20	**EE**
	PB edo BBO	% 25	% 75	12	
Aurreko antibioterapia	**Bai**	% 16,7	% 83,3	6	**EE**
	Ez	% 78,6	% 21,4	28	
KDBarekin egunak	**7 edo gutxiago**	% 0	% 100	14	**0,013**
	7 baino gehiago	% 35	% 65	20	
Basoespasmoa	**Bai**	% 28,6	% 71,4	7	**EE**
	Ez	% 15,4	% 84,6	13	

5. taula. Hilkortasunaren eta bentrikulitisaren arteko erlazioa.

		Exitus		Guztira	p balioa
		BAI	EZ		
Bentrikulitisa	**Bai**	% 0	% 100	7	**0,019**
	Ez	% 48,1	% 51,9	27	

Adina eta pazienteen GMIa bentrikulitisa garatzeko arriskuarekin erlazionatuta zeuden aztertzean, emaitzak ez-esanguratsuak izan ziren ($p > 0,05$). Pazientearen sexuari dagokionez, gizonezkoen %

31,6k pairatu zuen bentrikulitisa eta emakumezkoen % 6,7k. Datu hauetan begi hutsez ezberdintasuna susmatu arren, estatistikoki emaitza ez-esanguratsua izan zen (p = 0,074).

Ospitaleratzean zuten Glasgow-a aztertzean ere emaitza ez-esanguratsuak lortu ziren: aurrerago bentrikulitisa garatu zuten pazienteek ospitaleratzean izan zuten Glasgow-a 9,86 zen eta bentrikulitisik garatu ez zutenena 9,48. Neurokirurgiako aurrekariak izateak edo ez izateak ere ez zuen esangura estatistikorik erakutsi (% 22,2 vs % 20). Ospitaleratzean zehar arnasketa mekanikoa behar izatea edo behar ez izatea ere ez zen bentrikulitisa garatzeko arriskuarekin erlazionaturik egon zitekeela erakutsi (% 20,8 vs % 20).

“Ospitaleratze aurreko antibioterapia izatea edo ez” aldagaiak ez zuen esangura estatistikorik frogatu bentrikulitisaren arrisku-faktore izateko garaian (% 16,7 vs % 21,4).

Ospitaleratzearen aurretik antiagregatuta edo antikoagulatuta zeuden pazienteen % 66,6k bentrikulitisa garatu zuen eta horrelako tratamendurik gabe zeuden pazienteek, berriz, % 16,1ean garatu zuten gaixotasuna. p balioa 0,1ekoa izan zen. Hori horrela, antiagregatuta edo antikoagulatuta egoteak bentrikulitisa garatzeko arriskuarekin ez duela erlaziorik onartu zen.

Bestalde, KDBa ezartzeko izandako jatorrizko gaixotasunen artean ea bentrikulitisa garatzeko arriskua desberdina zen ere aztertu zen. Horretarako, kasuak bi talde handitan bateratu ziren: OSA eta parenkima barneko edo bentrikulu barneko odoljarioak. Lehenengo taldean, % 20k garatu zuen bentrikulitisa eta bigarrenean % 25ek. Horren ostean, p > 0,05 zela ikusirik erlazio estatistiko esanguratsurik ez zegoela onartu zen. OSA taldearen barruan basoespasmoa garatzeak bentrikuilitsa izateko arriskuan zerikusirik zuen aztertu zen ondoren. Basoespasmoa izan zutenen % 28,57k garatu zuten bentrikulitisa eta basoespasmorik izan ez zutenen taldean % 15,38k, p balioa >0,05 izanik.

Bentrikulitisa garatzeko arriskua eta pazienteek KDBa ezarrita izandako egun kopurua erlazionatzean emaitza esanguratsuak lortu ziren. KDBa ezarrita izandako egun kopurua aldagai kuantitatibo zein kualitatibo bezala aztertu zen. Kuantitatiboki aztertzean, p-aren balioa 0,006koa izan zen eta ondorioz hipotesi nulua baztertua geratu zen (p < 0,05). Kualitatiboki aztertzean, KDBa ezarrita izandako egun kopuruaren aldagaia bi taldetan berrizendatu zen: KDBa 7 egun edo gutxiago izan zuten pazienteak eta KDBa 7 egun baino gehiagoz izan zutenak. p balioa 0,013 izan zen.

Azkenik, bentrikulitisa garatu izanak gaixoen hilkortasunean eraginik zuen aztertu zen. Hori egitean, estatistikoki esanguratsuak ziren emaitzak lortu ziren p = 0,019 batekin. Honakoak izan ziren emaitzak: bentrikulitisik pairatu ez zutenen taldeak % 48,1eko heriotza-tasa izan zuen eta bentrikulitisa izan zutenen taldean, berriz, ez zen heriotzarik izan. Lortutako emaitza hau tentuz aztertuko da eztabaidan.

5. Eztabaida

Lan honetan KDBa ezarri zaien pazienteek bentrikulitisa garatzeko arriskua eta honekin erlazionaturiko arrisku-faktoreak aztertu dira modu teorikoan eta praktikoan. Alde teorikoari dagokionez, bilaketa bibliografiko sakona egin da eta artikulu zientifiko horietatik ateratako ondorioak era labur batean azalduak izan dira. Bestalde, alde praktikoa jorratzeko Donostiako Unibertsitate Ospitaleko ZIUko datu-basea ikertu da eta bertatik hainbat ondorio atera dira, bai azterketa deskriptibo moduan bai hipotesien kontrastea eginez.

Egindako bilaketa bibliografikoa kontuan hartuta, argi geratzen da oraindik gatazkatsua den aztergaia dela. Bentrikulitisaren diagnostikoa egiteko garaian, ikerketa desberdinek irizpide diagnostiko desberdinak erabiltzen dituztela ikusi da (1). Horrek, azken ikerketetan lortutako emaitzen eta literaturaren arteko alderaketen fidagarritasuna gutxiagotu lezake.

Lehenik eta behin, DUOn KDBaren ezarpenaren ondorioz garatzen diren bentrikulitisen ehunekoa literaturan deskribatzen denarekin bat datorrela ikusi da (% 20,6 vs % 1.9-36) (1). Hala ere, artikulu zehatzagoekin alderatuta, zeintzuetan % 8 inguruko intzidentziak aipatzen diren, zifra nahiko altutzat har liteke eta DUOn erabiltzen diren protokolo eta neurrien inguruko azterketa sakonagoa egitea aukera egokia litzatekeela ondorioztatu liteke (5).

Donostiako Unibertsitate Ospitaleko ZIUko datu-basea aztertzeko garaian eskuratutako laginak (n = 34) emaitzei ezartzen dizkien mugak kontuan hartuta, aipatzekoa da kasu urriko laginekin egindako ikerketek kanpo-baliozkotasuna galtzen dutela eta hipotesien kontrastea burutzean lortutako emaitzek esangura estatistikoa gutxitzen dutela, erlazionatuta egon litezkeen aldagaien arteko erlazioa gutxietsiz, hau da, hipotesi alternatiboa baztertuz eta, horrela, 2. motako errorea (beta errorea) eraginez.

Atzerantz begirako ikerketa deskribatzaile bat egin da, non helburua lan honetan proposatutako hipotesi nagusia aztertzea zen. Halaber, 2. mailako hipotesiak ere aztertu dira, nahiz eta lan honen helburu nagusi ez izan, baliagarriak suerta litezkeen ekarpenak aztertzeko aukera emanez.

Horrela, ikusi da bentrikulitisa garatzeko arrisku-faktore moduan jokatzen duen aldagai nagusi bat egon badagoela eta ikerketa honetako laginean berretsi dela: KDBa ezarritako egun kopurua (7 egun edo gutxiago vs 7 egun baino gehiago).

Literatura aztertzean, KDBa ezarritako egun kopurua bentrikulitisaren arrisku-faktore dela deskribatzen duten lan asko agertzen da. Are gehiago, bentrikulitisaren agerpenaren puntu funtsezkotzat jotzen da askotan. Literaturan 5-7 egunen artean ezartzean da arriskuaren igoeraren ebakipuntua, ikerketa honetan ikusi den bezalaxe (5).

Kontrako aldean, arrisku-faktore izateko aukera zuten beste aldagai batzuk bentrikulitisarekin erlaziorik ez dutela ondorioztatu da edo, hobeto esanda, ikerketa honetako laginean estatistikoki esanguratsua den erlaziorik ez da aurkitu. Aldagai ez-esanguratsuen artean aipagarrienak hauek izango lirateke: arnasketa mekanikoaren beharrak eta ospitaleratze-momentuko Glasgow eskalako puntuazioak ez dutela erlaziorik bentrikulitisaren garapenarekin, baita jatorrizko gaixotasun desberdinek bentrikulitisaren garapenean eraginik ez dutela ere. Azken datu hori literaturan deskribatuta dagoen zerbait da eta bertan bentrikulu barneko odoljario, OSA eta mielomeningozeleek bentrikulitis-tasa altuagoak dituztela onartzen da (4).

Nahiz eta estatistikoki esanguratsuak ez izan, egia da sexuari dagokionez emaitza aipagarriak aurkitu zirela, gizonezkoen % 31,6k pairatu baitzuen bentrikulitisa eta emakumezkoen % 6,7k. Horrek etorkizuneko ikerketetan hipotesi berriak mahaigaineratzeko ateak ireki litzake.

Aurreko informazio guztiarekin batera, bentrikulitisaren eta hilkortasunaren arteko erlazioa aztertzean lortutako emaitzak nabarmenduko dira. Laginean bentrikulitisik garatu ez zutenen taldekoek % 48,1eko heriotza-tasa izan zuten eta bentrikulitisa pairatu zutenetan, berriz, ez zen heriotzarik izan. Emaitza horiek literaturan deskribatzen denaren guztiz aurka doaz. Izan ere, literaturak dioena da bentrikulitisak hilkortasun-tasa % 10-20 igo dezakeela (6). Ikerketa honetan lortutako emaitzen inguruan hausnartuta, hainbat ondorio atera dira. Heriotzan amaitu duten pazienteak aztertzean ikusi da gehienak ez direla KDBarekin 7 egun egitera iritsi, haien jatorrizko patologiaren larritasunaren seinale ziur aski. Horregatik, bentrikulitisaren agerpena faktore babeslea dela esatea bere horretan emaitzaren interpretazio okertzat hartu da. Hori bai, agerikoa dena da, bentrikulitisak ondo tratatuak egon direla eta kasu horien erresoluzioa erabatekoa izan dela. Airean geratzen dena da, ea bentrikulitisa gainditu zuten paziente horien alta-garaiko egoera funtzionala nolakoa izan zen eta zein izan zen erikortasun-tasa.

Beste alde batetik, Donostiako Unibertsitate Ospitalean KDBa ezarri aurreko orduan aplikatzen den profilaxi antibiotikoa (Bankomizina 1 gr) kasuen % 100ean erabilia izan dela azpimarratu du ikerketak, zeina aspektu positibotzat jo daitekeen.

Bentrikulitisaren mikroorganismo eragile ohikoena Staphylococcus epidermidis dela ere ondorioztatu du ikerketak. Hori literaturan aurrez deskribaturiko emaitzekin bat dator. Ikerketa honetan kasuen % 62,5ean izan zen Staphylococcus epidermidis bentrikulitisaren eragilea eta literaturak % 56 inguruko datuez hitz egiten du (13,14).

Hala eta guztiz ere, emaitza horiek errealitatearen isla direla esatea baino egokiagoa da etorkizuneko ikerketa berrietarako hipotesiak garatzeko baliagarriak diren emaitzak direla esatea. Izan ere, ikerketan erabilitako laginaren tamaina oso txikia izan da eta ondorioz etorkizuneko ikerketen erronka litzateke emaitza horiek populazioaren zati handiagoa hartzen duen lagin batean aztertzea.

6. Ondorioak

KDBa ezarri zaien pazienteek bentrikulitisa garatzeko arriskua eta honekin erlazionaturiko arrisku-faktoreak aztertu ondoren, honakoa ondoriozta daiteke:

- KDBa ezarrita duten pazienteek garatzen duten bentrikulitisaren arrisku-faktore, diagnostiko eta maneiuak gatazkatsua izaten jarraitzen du egun. Oraindik ez da adostasun orokor bat lortu paziente horiekin jarraitu beharreko protokoloan.

- Donostiako Unibertsitate Ospitalean KDBaren ezarpenaren ondorioz garatzen diren bentrikulitisen ehunekoa literaturan deskribatzen denarekin bat dator (% 20,6 vs % 1,9-36).

- Argi dago bentrikulitisa garatzeko arrisku-faktore nagusia KDBak ezarrita igarotzen dituen egunen kopurua dela. Ebakipuntua 5-7 egunen bitartean ezartzen da eta hemendik gorakoek askoz arrisku handiagoa dute bentrikulitisa garatzeko. Donostiako Unibertsitate Ospitaleko ZIUko datu-basean ideia hau berretsi da (% 0 vs % 35, p = 0,013).

DUOko ZIUko datu-basearen azterketa estatistikoak bentrikulitisak pazienteen hilkortasuna ez duela handitzen azaldu du (% 0 vs % 48,1, p = 0,019).

- DUOn KDBa ezarri aurreko orduan aplikatzen den profilaxia antibiotikoa (Bankomizina 1 gr) kasuen % 100ean erabilia izan dela frogatu da.

- DUOn KDBa ezarri ostean bentrikulitisa garatu duten pazienteen eragile nagusia Staphylococcus epidermidis izan dela ikusi da.

- DUOko ZIUko datu-basearen azterketa estatistikoak erakutsi du honako aldagai hauek ez direla bentrikulitisa garatzeko arrisku-faktore: adina, sexua, GMIa, neurokirurgiako aurrekariak, ospitaleratzeko Glasgow eskalako puntuazioa, KDBa ezarri aurretiko antibioterapia, KDBa ezartzearen jatorrizko gaixotasuna, ZIUko egonaldian arnasketa mekanikoaren beharra, bentrikulitisaren mikroorganismo eragilea eta OSAgatik KDBa ezarri zaien kasuetan Fisher maila eta basoespasmoa garatu izana.

- Gaiaren inguruan ikerketa gehiago egin behar dira eta horretarako kopuru altuagoko lagina lortu beharko litzateke, zentro anitzeko azterketa bat eginez aukeran. Gainera, konfusio-faktoreek emaitzetan eragin ditzaketen aldaketak kontrolatu behar dira, ikerketen kanpo-baliozkotasuna ziurtatzeko. Horrela, azterketa estatistikoa burutzeko analisi estratifikatua edo aldagai anitzeko analisi bat burutzeak baliozkotasuna eskain diezaioke ikerketari.

7. Eskerrak

Eskerrak Felix Zubiari lan honetako azterketa estatistikoa egiteko datu-basea zein horren azterketa estatistikoa egiten laguntzeagatik, eta, orokorrean, lan honen tutore izateagatik.

8. Bibliografia

1. De Andrade AYT, Canicoba ARB, Oliveira RA, Gnatta JR, de Brito Poveda V. Risk factors for infection associated with the use of external ventricular drainage: a systematic review with meta-analysis. J Hosp Infect. 2025 Aug; 162:368-376.

2. Chi H, Chang K, Chang H, Chiu N, Huang F. Infections associated with indwelling ventriculostomy catheters in a teaching hospital. Int J Infect Dis. 2010; 14: e216-9.

3. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ., Fernández-Viladrich P. Protocolos clínicos SEIMC II. Infecciones del sistema nervioso central. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32: 320-7.

4. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. Neurosurgery. 2008; 62 Suppl 2:688-700.

5. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Infecciones relacionadas con las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR); 2025, 17-22 or.

6. Villegas RA, Camputaro LA. Infección relacionada con el drenaje ventricular externo: Tratamiento intravenoso versus intratecal. Revisión de la literatura. Rev argent Neurocir. 2006; 20(3):133-6.

7. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus: Texto y Atlas de Anatomía. Vol 3. 2ªed. Madrid: Medica Panamericana; 2010, 302-306 or.

8. Jiménez-Mejías ME, García-Cabrera E. Infecciones relacionadas con los sistemas de drenaje de líquido cefalorraquídeo. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26(4):240-51.

9. Andaluz N, Bhimraj A, Guanci MM, Seder DB, Singh JM. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement : A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. Neurocrit Care. 2016; 24(1):61-81. Doi:10.1007/s12028-015-0224-8

10. Dawod G, Henkel N, Karim N, Caras A, Qaqish H, Mugge L, Medhkour A. Does the Setting of External Ventricular Drain Placement Affect Morbidity? A Systematic Literature Review

Comparing Intensive Care Unit versus Operating Room Procedures. World Neurosurg. 2020 Aug;140:131-141. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.215.

11. García-Vázquez E, Gómez J. Treatment of infections associated with neurosurgical procedures. Rev Esp Quimioter. 2007; 20(1):36-43.

12. Stenehjem E, Armstrong W. Central nervous system device infections. Infect Dis Clin North Am. 2012;26:89-110.

13. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. Clin Infect Dis. 2001; 33(12):2028-33.

14. Dorresteijn KRIS, Jellema K, van de Beek D, Brouwer MC. Factors and measures predicting external CSF drain-associated ventriculitis: A review and meta-analysis. Neurology. 2019; 93(22):964-972. Doi: 10.1212/WNL.0000000000008552.

15. Lewis A, Wahlster S, Karinja A, Czeisler B, Kimberly W, Lord A. Ventriculostomy-related infections (VRI): the performance of different definitions for diagnosing infection. Br J Neurosurg. 2016;30:49-56.

16. Tse Ts, Cheng K, Wong K, Pang K, Wong C. Ventriculostomy and infection: A 4-year-review in a local hospital. Surg Neurol Int. 2010; 1:47.

17. Gordon M, Ramirez P, Soriano A, Palomo M, Lopez-Ferraz C, Villarreal E, Meseguer S, Gomez MD, Folgado C, Bonastre J. Diagnosing external ventricular drain-related ventriculitis by means of local inflammatory response: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1. Crit Care. 2014; 18(5):567.

18. Martínez L, Aveiro A. Ventriculitis asociada a drenaje ventricular externo. Rev Virtual Soc Parag Med Int. 2017;4:46-56.

19. Hasbun R. Central nervous system device infections. Curr Infect Dis Rep. 2016;18:34.

20. Bari M, Haider G, Malik K, Waqas M, Mahmood S, Siddiqui M. Outcomes of post-neurosurgical ventriculostomy-associated infections. Surg Neurol Int. 2017;8:124.

21. Ulloque-Caamaño L, Mo-Carrascal J, Maraby J, Narvaez-Rojas A, Quintana-Pajaro L, Ramos-Villegas Y, Moscote-Salazar LR. Ventriculitis asociada a drenaje extraventricular:

22. etiología, diagnóstico y tratamiento enfocado a unidades de cuidados neurocríticos. Cir Cir. 2019;87(2):230-240.

23. Birbilis T, Matis G, Chrysou O, Karakosta E, Themelidis D, Panopoulou M. Metal external ventricular drainage catheters in the treatment of persistent ventriculitis — an old story made new: technical note and preliminary results. Turk Neurosurg. 2013;23:420-5.

Bullying-aren eta pisuaren arteko harremana. Kausa-efektuaren noranzko biko berrikuspen bibliografikoa

The association between bullying and weight. A bidirectional bibliographic review of cause and effect.

Irene Lopez Altuna[1], Ainara Andiarena Villaverde[2,3], Nerea Lertxundi Iribar[2,3,4], Izaro Babarro Velez [1,3,*]

[1]Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), 20014, Donostia-San Sebastian.
[2]Psikologia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), 20008, Donostia-San Sebastian.
[3]Ingurumen Epidemiologia eta Haurren Garapen Taldea, Biogipuzkoa Osasun Ikerketa Institutua, 20014, Donostia-San Sebastian.
[4]Epidemiologia eta Osasun Publikoko Ikerketarako Espainiako Zentroa (CIBERESP), Carlos III.a Osasun Institutua, 28029, Madril.

izaro.babarro@ehu.eus

Laburpena

Sarrera: Eskola-jazarpena eta obesitatea bereziki larriak diren egoerak bilakatzen ari dira. Haurtzaroan nahiz nerabezaroan bullyinga jasateak, luzaroan kalte fisiko, psikologiko nahiz sozialak eragin ditzake. Obesitatea izateak bullyinga jasateko arriskua aztertzen duten lanak badaude. Bullyinga eta obesitatea osasun publikoko arazoa kontsideratzen direla kontuan harturik, lan honetan bi norabideak aztertuko dira.

Metodologia: Berrikuspen bibliografiko hau 2024ko azarotik 2025eko otsailera arte garatu zen. Pubmed, Web of Science, PsycInfo, BVS eta Dialnet datu-baseak erabili ziren. Aurretik definitutako barneratze- eta kanporatze-irizpideak aplikatuz 29 artikulu aukeratu ziren berrikuspena egiteko.

Emaitzak: Lan honetan bullyingaren eta pisuaren arteko erlazioa aztertu zen. Alde batetik, gainpisua edo obesitatea izateak bullyinga jasateko arriskua zenbatean handitzen duen ikusi zen. Eta bestetik, bullyinga jasateak nerabezaroan nahiz helduaroan gehiegizko pisua garatzearekin zer lotura duen ikertu zen.

Ondorioak: Obesitatea nahiz gainpisua izateak bullyinga jasateko arriskua handitzen duela baieztatua izan den arren, alderantzizko norabidea ikerketa-lerro berria da oraindik. Hala ere, bullyinga jasateak obesitatea nahiz gainpisua garatzeko arriskua handitzen duela ere ikusten ari da.

Gako-hitzak: Bullyinga, gainpisua, obesitatea, haurra, nerabea.

Irene Lopez, Ainara Andiarena, Nerea Lertxundi eta Izaro Babarro

Abstract

Introduction: *Childhood obesity and bullying are becoming increasingly serious issues. Bullying during childhood and adolescence can cause long-term physical, psychological, or social harm. Several studies examine how obesity correlates with the risk of being bullied. Given that bullying is considered a public health issue, both approaches will be studied in this work.*

Methodology: *This bibliographic review was conducted from November 2024 to February 2025. The databases PubMed, Web of Science, PsycInfo, BVS and Dialnet were used. Following defined vetting criteria, 29 articles were selected for review.*

Results: *This work examined the relationship between bullying and overweight and obesity. On the one hand, it investigated the extent to which being overweight increases the risk of bullying. On the other hand, it also studied the correlation between experiencing bullying and the development of obesity in both adolescence and adulthood. The analysis also considered psychological and biological variables involved in this relationship.*

Conclusions: *Although obesity and overweight have been observed to increase the risk of bullying, the reverse relationship remains an unexplored area of research. Nevertheless recent research suggests that experiencing bullying may increase the risk of developing obesity and overweight.*

Keywords: bullying, overweight, obesity, child, adolescent.

Bidalia: 25/07/30
Onartua: 25/10/16
http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.6037

1. Sarrera

Gehiegizko pisua eta obesitatea gorputzean gantz-metaketa anormala edo gehiegizkoa izatearekin lotzen diren osasun-egoerak dira, eta horiek osasunarentzat kaltegarriak izan daitezke. Bi kontzeptuak maiz elkarrekin aipatzeagatik nahasi ohi diren arren, desberdintasun esanguratsua dute: obesitatea gehiegizko pisuaren forma larriagoa da, eta osasun-arrisku handiagoekin lotuta dago. Mundu-mailan obesitateak 106 milioi haurri baino gehiagori eragiten die eta azken hiru hamarkadetan 5 eta 19 urte bitarteko haur eta nerabeen artean gehiegizko pisuaren prebalentzia, obesitatea barne, nabarmen handitu da. Zehazki, 1990ean haurren % 2k obesitatea pairatzen zuen, 2022an, aldiz, haur eta nerabeen % 8k (1).

Haur eta nerabeetan, obesitateak osasunean dituen epe luzeko ondorioek bizitza osorako iraun dezakete. Izan ere, obesitatea haur eta nerabeen osasun mental, fisiko eta sozialean larriki eragiteko ahalmena duen gaixotasun heterogeneo eta konplexua da (2). Alderdi fisikoari dagokionez, gaixotasun kardiobaskularrak, II. motako diabetesa edota hilkortasun goiztiarra garatzeko arriskuarekin erlazionatu da. Era berean, gehiegizko pisua eta obesitatea duten haurretan ere berehalako eta epe luzeko ondorio psikosozialak ikusi dira, autoestimu baxua eta depresioa, besteak beste (3).

Gainpisua eta obesitatea gizartean oso estigmatizatuta dauden ezaugarri fisikoak dira eta aurreiritziek pisuarekiko kontzeptu okerrak sustatzen dituzte. 60ko hamarkadatik egun arte haurtzaro eta nerabezaroko obesitate-estigmak gora egin du obesitatearen prebalentziarekin batera (3). Gainpisuaren eta obesitatearen estigmak aurreiritzien eraikuntzan ez ezik, harreman sozialetan ere eragiten du. Haurtzaro- eta nerabezaro-garaian berdinekin eraikitzen diren harremanek berebiziko garrantzia hartzen dute eta harreman horiek batik bat eskola-testuinguruan sortzen dira. Inguru horretan agertzen den fenomeno edo arazoetako bat eskola-jazarpena da. Bullyinga edo eskola-jazarpena haurtzaro eta ne-

rabezaroan zehar ematen den eraso errepikakor eta intentzio txarrez eginikoa da, non, botere desoreka bat dagoen erasotzaileen eta biktimaren artean (4).

Hezkuntza, Zientzia eta Kulturarako Nazio Batuen Erakundeak (UNESCO) bullyinga osasun publikoko arazoa kontsideratzen du, sor ditzakeen kalteen larritasunagatik eta eskola-jazarpenak egun duen prebalentzia altuagatik. Berriki egindako ikerketa bateko datuek erakusten dute hiru gaztetik batek (% 32) gutxienez hilean behin bullyinga jasaten duela eskolan (5).

Eskola-jazarpenak bi norabide nagusitan izan dezake erlazioa obesitatearekin. Alde batetik, jazarpen-egoera luze batek estres kronikoa, antsietatea, depresioa, isolamendu soziala eta autoestimua gutxitzea eragiten ditu, eta muturreko kasuetan, biktima bere buruaz beste egitera ere irits daiteke (6). Bestalde, azken urteetako ikerketek haurtzaroko eta nerabezaroko gehiegizko pisua eskola-jazarpena jasateko arrisku-faktore gisa identifikatzen dute.

Hala ere, kontrako norabidean ere badaude azterlanak. Izan ere, hainbat autorek aztertzen dute nola eskola-jazarpenak estresatzaile gisa jardun dezakeen etorkizunean obesitatea garatzeko faktore gisa, eta erlazio hori mekanismo ugariren bidez azal daiteke (7-8). Adibidez, obesitatearekin lotutako estereotipoen biktima izan ohi dira haurrak eta nerabeak, hala nola alperrak direla edo borondate falta dutela uste izatea. Biktima batzuek estereotipo horiek beren ezaugarri gisa onartu eta barneratzen dituzte. Gainera, autoestimu baxuak eta estresak osasunari kalte egiten dioten jokabideak susta ditzakete, hala nola jarduera fisiko gutxiago egitea eta elikagai ultraprozesatuak kontsumitzea.

Halaber, estres kronikoak insomnioa eragin dezake, eta horrek, aldiz, jarduera fisikoaren murrizketa eta elikadura-ohitura osasungaitzak bultzatzen ditu (9, 10). Azkenik, estresaren eraginez kortisol-maila altuak metabolismoa nahastu eta gantz-pilaketa handitu dezake (11-13).

Hori dela eta, lan honen helburua bullyingaren eta haurtzaro eta nerabezaroko gainpisuaren eta obesitatearen arteko noranzko biko harremana aztertzea da.

2. Metodologia

Lanean planteaturiko helburuak betetzeko, berrikuspen bibliografiko bat burutu zen 2024ko azaro eta 2025eko otsaila bitartean Pubmed, Web of Science, PsycInfo, BVS eta Dialnet datu-baseetan.

Lehenik eta behin, ikerketaren helburuari jarraikiz, honako ikerketa-galdera hau planteatu zen: Eskola-jazarpenak eta obesitateak edo gainpisuak lotura dute?

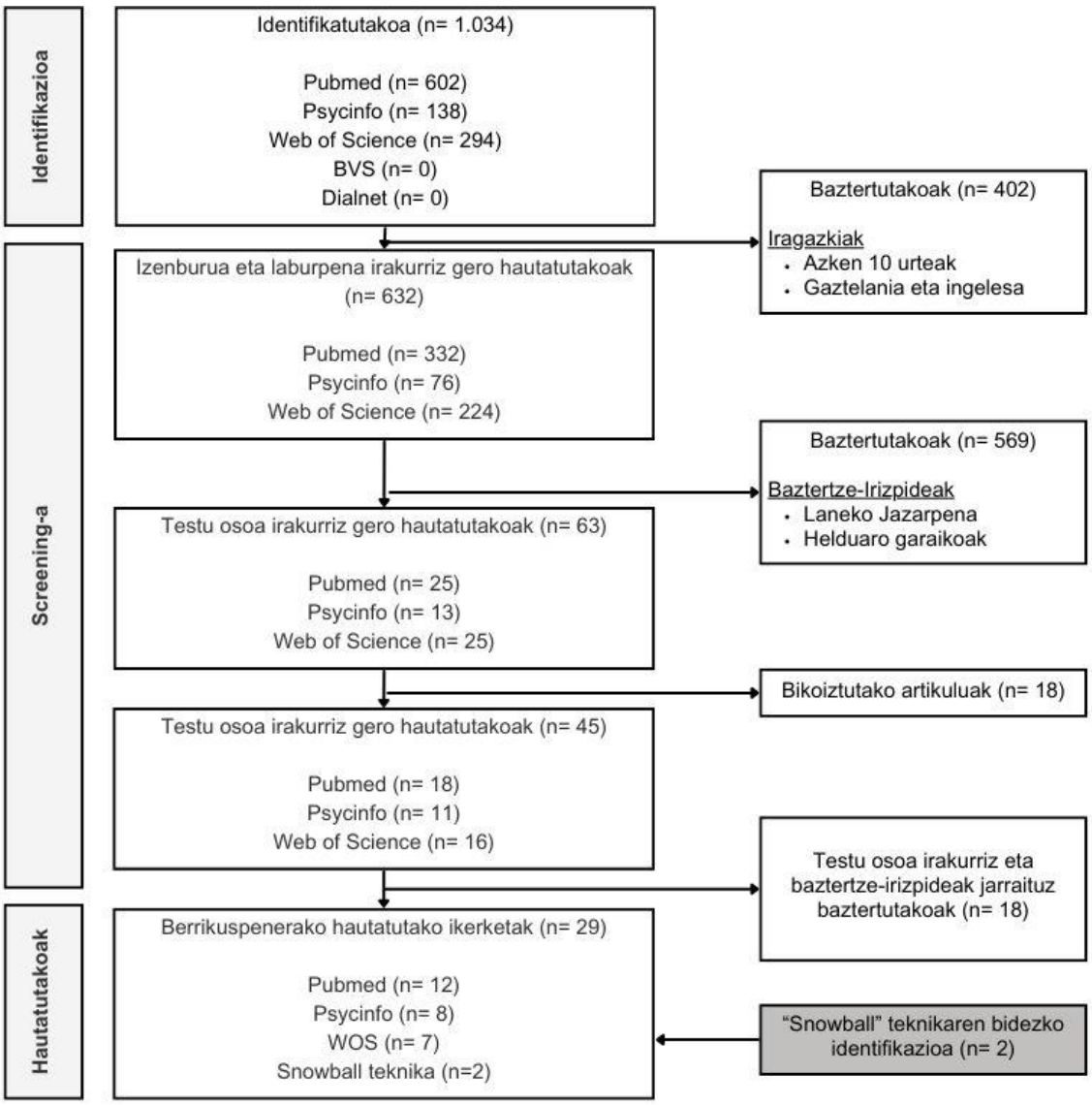
Galdera hori hizpide harturik, bilaketa-estrategia eraikitzeko gako-hitz batzuk proposatu ziren ikerketa-galderarekin lotura zutenak: bullyinga, obesitatea, gainpisua eta haur eta nerabeekin lotura zuten gako-hitz edo sinonimoak. Hitz horien sinonimo, MeSH eta DeCS-ak identifikatu, eta “AND” eta “OR” eragile boolearrekin konbinatu ostean, honako bilaketa-estrategia hau proposatu zen:

((("Pediatric Obesity"[Mesh]) OR ("Obesity"[Mesh]) OR (Body Mass Index) OR ("Overweight"[Mesh]) OR ("Weight Gain"[Mesh] OR "Body Weight Changes"[Mesh])) AND (("Bullying"[Mesh]) OR ("Cyberbullying"[Mesh]) OR ("Aggression"[Mesh]) OR (victim*) OR (Victimization)) AND ((Child*) OR (Adolescen*))).

Iragazki modura, azken 10 urteetan argitaratutako lanak eta hizkuntza (euskara, gaztelania eta ingelesa) erabili ziren. Era berean, lan honetan ezarritako helburuak lortze aldera, hainbat barneratze- eta kanporatze-irizpide ezarri ziren. Barneratze-irizpideei dagokienez, eskola-jazarpenean oinarritzen diren lanak eta haurtzaro nahiz nerabezaro garaian zentratzen diren lan enpirikoak hartu ziren kontuan. Baztertze-irizpideen kasuan, aldiz, helduaroko eta laneko jazarpena edota beste biktimizazio mota batzuk aztertzen zituzten lanak alde batera utzi ziren.

Aukeratutako gako-hitzak aipatutako bilatzaileetan sartuta, emaitza kopuru handia lortu zen (n = 1.034). Artikuluak sailkatze aldera, iragazkiak aplikatu ziren, eta horrela 402 artikulu baztertzea lortu zen. Jarraian, 632 lanen izenburu eta laburpenak irakurri ziren eta bikoiztutako artikuluak baztertuz (n = 18), aukerakoak izango ziren 45 artikulu identifikatu ziren. Amaitzeko, lan horien testu osoa irakurri zen barneratze- eta kanporatze-irizpideak aplikatuz, 27 aukeratu ziren eta, azkenik, elur-bola teknikaren bitartez 2 artikulu gehitu ziren, guztira 29 artikulu hautetsiak izanik (ikus 1. irudia).

1. irudia. Bilaketaren fluxu-diagrama.



3. Emaitzak

3.1 Lanen ezaugarriak

Aztertutako lanetatik, gehienak Ameriketako Estatu Batuetakoak (AEB) eta Kanadakoak diren arren (n = 16, % 55,17), Europako, Australiako eta Txinako artikulu gutxi batzuk ere aztertu dira. Lortutako ikerketen metodologia motari dagokionez, zeharkako ikerketak dira gehienbat (n = 11, % 37,93), nahiz

eta luzetarako ikerketak (n = 10, % 34,48), ikerketa kualitatiboak (n = 5, % 17,24), meta-analisiak (n = 2, % 6,89) eta berrikuspen sistematikoak (n = 1, % 3,44) ere egon. Aztertutako ikerlanen artean, % 27,5ek (n = 8) gehiegizko pisuak eskola-jazarpenaren garapenean nola eragiten zuen aztertu zuten; % 62k, berriz, alderantzizko norabidea landu zuten, hau da, eskola-jazarpenak gehiegizko pisuan nola eragiten duen; eta azkenik, % 6,89k (2 ikerlan) bi norabideak modu berean aztertu zituzten.

3.2 Obesitateak edo gainpisuak eskola-jazarpenean duen eragina

Eskola-jazarpena osasun publikoko arazo gisa identifikatu denez, haren jatorria eta zergatiak identifikatzeak berebiziko garrantzia du. Atal honetan gehiegizko pisua, obesitatea barne, izateak eskola-jazarpenean parte hartzeko arrisku-faktore gisa duen papera aztertuko da.

Berriki argitaratutako bi berrikuspenen arabera, gehiegizko pisua zuten gazteek arrisku handiagoa zuten bullyinga eta ziberbullyinga jasateko (12, 13). Zeharkako ikerketek ere erakutsi dute gorputz-masaren indize (GMI) altuaren eta berdinen arteko jazarpenaren arteko erlazioa positiboa dela haur eta nerabeetan (14, 15). Beste ikerketa batzuek, gainera, adierazi dute harreman hori denboran zehar mantentzen dela. Zehazki, Australiako luzetarako ikerketa baten arabera, 4 urterekin obesitatea zuten haurrek % 55 arrisku handiagoa zuten 6 urterekin eskola-jazarpenaren biktima izateko, eta gainpisua zutenek, aldiz, % 40 handiagoa (16). Txinan burututako ikerketa batean 9 eta 13 urte bitarteko haurrei eginiko luzetarako ikerketa batean ere ondorio antzekoak atera zituzten: GMI altuaren eta berdinen arteko jazarpenaren artean lotura positiboa zegoen (17). Era berean, gehiegizko pisua edota obesitatea izatea itxura fisikoarekin lotutako isekak jasateko aukera handiagoarekin lotu zela ondorioztatu zuen beste lan batek, eta obesitatea arrisku-faktore bereziki nabarmena zela (7). Ikerketa beraren arabera, harreman hori sexuaren arabera aldakorra da. Nesketan erlazio zuzen hori modu bereziki estuan gertatzen zela ikusi zuten, gehiegizko pisuak eta obesitateak nabarmen handitzen baitzuen edozein motatako eskola-jazarpenaren biktima izateko aukera. Mutiletan, aldiz, ez zuten lotura zuzenik ikusi. Aitzitik, GMI altuagoa zuten 6-7 urteko mutilek jazarpen gutxiago jasan ohi zutela ikusi zen. Hori ez ezik, beste ikerketa batean ere sexu-ezberdintasunak ikusi ziren. Izan ere, Kanadan eginiko ikerketa batek erakutsi zuen nesketan GMI altu batek jazarpen-arriskua handitzen bazuen ere, mutiletan, GMI altua izateak jazarpenaren aurrean babes-faktore gisa jarduten zuela (18).

Gorputz-masaren indizeaz gain, gorputz-irudiak eskola-jazarpenean nola eragiten duen ere aztertu da. 2017an AEBn eta Europan eginiko zeharkako ikerketa batek 213.595 neraberen gorputz-irudiak aztertu zituen eta gorputz-pisu ez-osasuntsua zuten nerabeetan eskola-jazarpen kronikoa jasateko arrisku handiagoa zutela ondorioztatu zuten (19).

Azkenik, pisuarekin erlazionatutako faktore batzuk eskola-jazarpenaren babes-faktore gisa identifikatu ziren: egunero gosaltzea, fisikoki aktibo egotea eta kirol-talderen batean jokatzea, besteak beste. Osasun hobea izan ohi zutenez, ez ziren ikaskide zaurgarrienen artean aurkitzen (20).

3.3 Eskola-jazarpenak gainpisuan edo obesitatean duen eragina

Azterketek erakusten dute haur eta nerabeetan eskola-jazarpena jasateak etorkizunean gehiegizko pisua izateko arrisku handiagoa ekar dezakeela. Haurtzaroan bullyinga jasan zutenek gorputz-masaren indize (GMI) eta gerri/aldaka ratio altuagoak dituzte, eta gorputzaren irudi negatiboak eta autoestimu baxuak osasun eta jokabide kaltegarriak sustatzen dituzte (21-23).

Nerabeen elkarrizketek azaleratu dute bullyingak elikadura-ohituretan eragin nabarmena duela, gehiegizko janari-kontsumoa eta babes emozionalaren bila janaria erabiltzea tarteko direla (24). Kanadako ikerketa luze batek azpimarratu du eskola-jazarpenak autoestimuaren murrizketa eta jarduera fisikoaren gutxitzea eragin ditzakeela, baita hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren nahasteak metabolismoa aldatuz gantz-pilaketa sustatzea ere (25).

Estresaren ondorioz, bullyingaren biktimek kortisol-maila aldakorrak dituzte: eguneko maila altuagoak baina estres-egoeretan gutxiago ekoizten dute eta hantura-markatzaileak (C proteina erreaktiboa eta fibrinogenoa) ere handitu egiten dira, arrisku kronikoak handituz (10, 26, 27). Hantura-maila altuagoak batez ere biktima eta erasotzaileetan ikus daitezke, gantz-pilaketarako egoera proinflamatorio bat sortuz.

Sexuaren aldetik, nesketan eskola-jazarpenak eragin handiagoa dauka GMI eta gerri-zirkunferentzian, mutilekin alderatuta (28). Era berean, gorputzaren autohautematea garrantzitsua da; nerabeen artean, euren burua gehiegizko pisukotzat jotzeak bullyinga jasateko arriskua handitzen du (29-31). Neska gazteek euren burua gizenago ikusten dute, nahiz eta mutilek objektiboki gehiago izan (32).

Ziberbullyingak ere elikadura-nahasmenen sintomak bultzatzen ditu, batez ere emakume gazteen artean, eta hori gorputz-irudiaren distortsioarekin eta erruduntasun-sentimenduarekin lotuta dago (33-35).

Hala ere, luzetarako ikerketek ez dute bermatu eskola-jazarpenaren eta helduaro goiztiarreko obesitatearen arteko lotura argirik (36).

Jarraian agertzen den taulak berrikusitako lanen ezaugarri nabarmenenak biltzen ditu (ikus 1. taula).

1. taula. Bilaketa bibliografikoan aukeratutako artikuluak, abizenaren arabera ordenatuak.

a. Obesitateak edo gainpisuak eskola-jazarpenean duen eragina

Egileak eta urtea	Izenburua	Diseinua	Lagina (adina eta jatorria)	Emaitza esanguratsuenak
Ashrafi *et al.* (2020)	Bullying victimization among preadolescents in a community-based sample in Canada: a latent class analysis	Zeharkako ikerketa	9-14 urte bitarteko 3.829 haur Saskatchewan, Kanada	- Mutilek jazarpena modu bortitzagoan jasaten dute neskekin alderatuta. - Gehiegizko pisua izatea eskola-jazarpenagatiko biktimizazio-probabilitate handiagoarekin lotu zen.
Cheng *et al.* (2022)	Association between weight status and bullying experiences among children and adolescents in schools: An updated meta-analysis.	Meta-analisia	26 ikerketa: obesitatea zuten 421.570 eta gainpisua zuten 564.331 parte-hartzaile guztira Australia	- Obesitatea eta gehiegizko pisua duten haur eta nerabeek bullying-egoeren tartean egoteko aukera handiagoa dute pisu normala duten ikaskideek baino. - Generoari dagokionez, obesitatea zuten mutilek bullyinga pairatzeko eta bertan parte hartzeko arrisku handiagoa zuten neskekin alderatuta.
Jimeno *et al.* (2022)	Obesitatea eta eskola-jazarpena haurtzaroan eta nerabezaroan: berrikuspen sistematikoa	Errebisio sistematikoa	26 artikulu: 367.602 parte-hartzaile guztira Bilbo, Euskal Herria (EH)	- Gehiegizko pisua zuten haur eta nerabeek jazarpen gehiago jasotzen zituzten, % 60ko aukera gehiago zuten sufritzeko pisu normala zuten haur eta nerabeen aldean. - Mutilek neskek baino aukera gehiago dituzte jazarpena jasateko, halere pisuagatik jasandako jazarpenak ondorio esanguratsuagoak izan zituen emakumeetan.

Koyanagi *et al.* (2019)	Association of bullying victimization with overweight and obesity among adolescents from 41 low- and middle-income countries.	Zeharkako ikerketa	12-15 urte bitarteko 114.240 nerabe Diru-sarrera gutxiko eta ertaineko 41 herrialde	- Nesketan gehiegizko pisuak eta obesitateak nabarmen handitu zuen edozein motatako jazarpenaren biktima izateko aukera. Mutiletan, berriz, ez zen horren lotura esturik hauteman. - Bi sexuetan, gehiegizko pisua eta obesitatea itxura fisikoarekin lotutako isekak jasateko aukera handiagoekin lotu ziren, eta obesitatea arrisku-faktore bereziki handia izan zen.
Lian *et al.* (2018)	The association between chronic bullying victimization with weight status and body self-image: a cross-national study in 39 countries.	Zeharkako ikerketa	11, 13 eta 15 urteko 213.595 nerabe AEB eta Europako 39 herrialde	- Eskola-jazarpen kronikoa gehiegizko pisua (OR = 1,40), obesitatea (OR = 1,91) eta pisu txikia (OR = 1,10) izateko arrisku handiagoarekin lotu zen. - Beren burua gizenegitzat jotzen zuten nerabeek jazarpena jasateko aukera gehiago zuten (OR = 3,30). - Bai gehiegizko pisua duten nerabeek, eta bai pisu txikia dutenek jazarpen kronikoa izateko arrisku handiagoa dute.
Liang *et al.* (2024)	Body mass index, peer victimization, and internalizing symptoms from late childhood through early adolescence: Disaggregation of within-person and between-person effects	Luzetarako ikerketa	9-13 urte bitarteko 895 ikasle Txina	- GMI altuaren eta berdinen arteko jazarpenaren artean erlazio positiboa dagoela ikusi da. - Arrazoien artean: gorputz ideala izatearen nahia eta gorputza ez onartzea; adinkideek alfertzat, eta borondaterik gabekotzat hartzea; eta beraz, ez desiragarriak izango direlako sentsazioa izatea. - Ikaskideen iseka eta jazarpenaren biktimek saiheste-estrategiak erabil ditzakete ondoez emozionalari aurre egiteko: elikadura-ohitura ez-osasuntsuak garatzea edo antsiolitiko mekanismo gisa gehigizko irensteak erabiltzea. Itxura fisikoaren isekek ere, ariketa fisikoaren murrizketa bultzatu dezake.
Merrill & Hanson (2016)	Risk and protective factors associated with being bullied on school property compared with cyberbullied	Zeharkako ikerketa	13-14 urte bitarteko 13.583 haur AEB	- Neskek mutilek baino arrisku handiagoa dute eskola-jazarpena jasateko. - Eskola-jazarpenak behera egiten du adinarekin batera, baina ziberbullyinga konstante mantentzen da adin-talde bakoitzean. - Eskola-jazarpenaren aurkako babes-jokabideen artean egunero gosaltzea, fisikoki aktibo egotea eta kirol-taldeetan jokatzea aurkitzen dira, osasun hobea izan ohi dutenez, ez baitira ikaskide zaurgarrienen artean aurkitzen.

Waasdorp Mehari & Bradshaw (2018)	Obese and overweight youth: Risk for experiencing bullying victimization and internalizing symptoms	Zeharkako ikerketa	107 ikastetxetako 43.282 nerabe AEB	- Obesitatea eta gehiegizko pisua zuten nerabeek bullying bidezko biktimizazio nabarmen handiagoa jasan zuten. - Obesitatea duten gazteek bullyingaren biktima izateko % 60 inguruko prebalentzia daukate, pisu normala duten kideekin alderatuta. Obesitatea zuten nerabeen % 51 gehiagok bullying fisikoa jasan zuen, pisu normala zuten kideekin alderatuta. Ez zen alde esanguratsurik aurkitu gehiegizko pisua zuten nerabeentzat. - Obesitatea duten nerabeek ziberbullyinga jasateko prebalentzia % 66 handiagoa izan zen. - Bullyinga jasan zuten eta obesitatea zuten nerabeek depresio- eta antsietate-sintoma larriagoak zituzten, bullyinga jasan zuten eta pisu osasuntsua zuten nerabeekin alderatuta. Alderaketa hau ez zen esanguratsua izan gainpisua zuten nerabeekin.

b. Eskola-jazarpenak gainpisuan edo obesitatean duen eragina

Egileak	Izenburua	Metodologia	Lagina	Emaitza esanguratsuenak
Álvarez-García *et al.* (2019)	Peer Victimization in Overweight Adolescents and Its Effect on Their Self-Esteem and Peer Difficulties.	Ikerketa kualitatiboa	3.145 nerabe Asturias, Espainia	- Beren burua gehiegizko pisuarekin hautematen duten nerabeek joera handiagoa izaten dute beste nerabe batzuen eraso edo ziberbullyingaren biktima izateko; gainera, autoestimu baxuagoa eta zailtasun gehiago izaten dituzte adinkideekin. - GMIaren balioa ez zen erabakigarria izan bullyingaren eta ziberbullyingaren prebalentzia ezartzeko.
Baldwin *et al.* (2016)	Childhood bullying victimization and subsequent overweight in young adulthood: A cohort study	Luzetarako kohorte-ikerketa	0-18 urte bitarteko 2.232 haur Londres, EB	- Haurtzaroan eskola-jazarpena jasandako haurrek aukera gehiago dituzte 18 urterekin gehiegizko pisua izateko, jazarri gabeko haurrekin alderatuta, GMI eta gerri/aldaka erlazioan balio altuagoak dituztelarik. - Erlazio hori eskola-jazarpena kronikoki sufritu zuten haurretan indartsuagoa da, nesketan eta mutiletan. - Bullyingaren eta gehiegizko pisuaren arteko erlazioa hainbat neurritan oinarritu zen: GMIa, gerri/aldaka indizea eta gantz zentralaren neurria. - Bullyinga jasan zuten haurren eta gainpisua izatearen arteko erlazioa bestelako arrisku-faktoreen gainetik eman zen. - Bullyinga jasan zuten haurrek momentu horretan ez zuten gainpisurik, ordea, gerora gainpisua garatu zuten genetika alde batera utzita.
Carey *et al.* (2018)	Perceived Weight and Bullying Victimization in Boys and Girls	Zeharkako ikerketa	13 eta 17 urteko 1.000 haur	- Beren burua pisu gutxikotzat dutenek 3,19 aukera gehiago dituzte bullyingaren biktimak izateko.

			Texas, AEB	- Beren burua gehiegizko pisutzat dutenek 2,33 aukera gehiago dituzte eskola-jazarpena jasateko. - Pisu baxua zutela uste zuten mutilek bullyinga jasateko aukera gehiago zituzten, beren burua gehiegizko pisutzat zutenekin alderatuta. Nesketan ez zen alderik aurkitu bi egoeretan. - Benetazko pisua (GMIaren balio objektiboa, alegia) ez zen bullyingarekin erlazionatu. - Norbere burua gutxiegizko nahiz gehiegizko pisuarekin ikusteak lotura nabarmena zuen bullyinga jasateko probabilitatearekin, nahiz eta pisu objektiboa beste bat izan
Carvalho, Branquinho & De Matos (2021)	Cyberbullying and Bullying: Impact on Psychological Symptoms and Well-Being.	Meta-analisia	10-20 urte bitarteko 6.026 nerabe Portugal	- Bullyingak eta ziberbullyingak nerabeetan duten eragina aztertu zen. - % 10,9k ziberbullyingean parte hartu zuen, eta % 47,9k bullyingean. % 8,5 ziberbullyingean eta bullyingean, bietan, partaide izan ziren. -Ziberbullyingaren biktimen erdiak baino gehiago emakumeak ziren, eta ziberbullyinga eragiten zutenak eta erasotzaile-biktimak, berriz, gizonezkoak. - Halere, ziberbullyingean bullyingean baino emakume erasotzaile gehiago zeuden. - Ez zen aldaketarik ikusi GMIan.
Cheng *et al.* (2023)	Cyberbullying and eating disorder symptoms in US early adolescents.	Zeharkako ikerketa	10-14 urte bitarteko 10.258 haur AEB	- Nerabezaro goiztiarrean biktimizazioa eta ziberbullyinga jasatea elikadura-nahasmenen sintomekin lotzen da. - Ziberbullyinga jasateko prebalentzia % 9,5ekoa izan zen eta hura eragitearena % 1,1. Elikadura-asalduren prebalentzia % 1,5-% 7,5 tartekoa izan zen. - Ziberbullyinga honako sintomekin erlazionatu zen: pisua irabazteko beldurra, pisuan oinarritutako autoestima, konpentsatzeko jokabideak, gehiegizko betekadak eta betekadekiko errudun-sentsazioa.
Christie & Matthews (2018)	Childhood Poly-victimization Is Associated With Elevated Body Mass Index and Blunted Cortisol Stress Response in College Women.	Ikerketa kualitatiboa, atzera begirako inkesta	92 parte-hartzaile (48 kontrol eta 44 biktima anitzak) + unibertsitateko Psikologia ikasgaiko 513 ikasle Pitssburgh Unibertsitatea, Pensilvania, AEB	-Jazarpen anitzeko biktimak kontrol-talde batekin alderatu ziren. - Jazarpen anitzeko biktimek GMI eta gerri/aldaka indize altuagoa eta kortisol-erantzun txikiagoa erakutsi zuten estimulu estresagarrien aurrean. Horrek estresari erantzuteko sistema aldatuta egon zitekeela aurreikusi zuen. Kortisol-maila horiek ez ziren GMI eta gerri/aldaka indizearekin lotu. - Jazarpen anitzeko biktimen pisu-igoera ez zen kortisolagatik gertatzen, elikadura eta bizimoduagatik baizik.

Copeland *et al.* (2014)	Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood.	Luzetarako ikerketa	9-16 urteko 1.420 nerabe, 19-21 urterekin Warwick, AEB	- Haurren jazarpenak C proteina erreaktiboaren (PCR) mailetan duen eragina ikertu zuen. - Jazarpenaren biktimek nabarmen egin zuten gora PCR balioetan haurtzarotik helduarorako neurketetan, eta, beraz, hantura kroniko handiagoa izan zuten epe motz eta luzean. - Erasotzaileek, berriz, igoera txikiagoak izan zituzten epe luzera. Ikerketaren harremanak neurtzeko GMIa, osasun fisiko/mentala eta ezbehar psikosozialak aldagaiak kontrolatu ziren. - Jazarpenean dauden rol ezberdinek eragina dute hanturan.
Kaltiala-Heino *et al.* (2016)	Overweight, perceived overweight and involvement in bullying in middle adolescence.	Zeharkako ikerketa	15 urteko 2.070 haur Finlandia	- Gehiegizko pisua ez da nahitaez nerabezaroan eskola-jazarpena jasateko arrazoi bat. Hautemandako gehiegizko pisuak nerabeen arteko jazarpenarekin lotura handiagoa duela ikusi da, bereziki nesken kasuan. - Mutilen kasuan ez zen gainpisuaren eta bullyingaren arteko erlaziorik aurkitu, ziur aski mutiletan gorputz gihartsuak goraipatzen direlako.
Kerr & Gini (2017)	Prospective associations between peer teasing in childhood and young men's obesity.	Luzetarako ikerketa	10-12 urteko 206 mutil, 24-32 urterekin ikertuak Oregon, AEB	- Bullyinga, osasun mentala eta GMI balioak neurtu ziren guraso, irakasle eta ikasleengandik jasotako datuekin. - GMIa eta haurretan tratu txarren biktima izan ziren heldu gazteen obesitate-tasak alderatu ziren, biktima izan ez zirenekin. - Ez zen ezberdintasun esanguratsurik aurkitu bi taldeen GMIaren eta obesitate-tasen artean. Beste faktore batzuengatik bereizi ondoren ere, ez zen alde nabarmenik ikusi obesitate-arriskuan. - Ondorioz, haurren biktimizazioak berehalako eta epe luzeko ondorio negatiboak baditu ere, ez da modu nabarmenean lotzen helduaro goiztiarrean obesitatea izateko arrisku handiagoarekin. - Haurtzaroko GMIaren balioa helduaroko GMIaren balioarekin erlazionatu zen.
Lee & Vaillancourt (2018)	Body mass index, peer victimization, and body dissatisfaction across 7 years of childhood and adolescence: Evidence of moderated and mediated pathways	Luzetarako ikerketa	10-17 urte bitarteko 613 haur Kanada	- Haurtzaroan bullyinga jasateak ondorio zuzenak eta zeharkakoak izan zituen GMIan 2-4 urtetan zehar, gorputzaren irudiarekin pozik ez egoteak eraginda. - Ondorioak mutiletan nabarmenagoak izan ziren arren, bai mutiletan, bai nesketan bullyinga GMIaren gorakadarekin lotu zen. - Sexu-ezberdintasunak: mutiletan GMI altua ez zen bullyingarekin

				zuzenean lotu; nesketan, ordea, bai, gorputz idealaren ezberdintasunak direla medio. - Gorputz-irudiarekin pozik ez egoteak jazarpena jasateko zeharkako eragina izan zuela ikusi zen. GMIaren eta gorputz-irudiaren arteko erlazioa ezarri zen.
Marco *et al.* (2018)	Is Cybervictimization Associated with Body Dissatisfaction, Depression, and Eating Disorder Psychopathology?	Zeharkako ikerketa	Elikadura-portaeraren nahasmendua duten 80 pertsona eta hura jasateko arrisku handia duten 156 parte-hartzaile Valentzia, Espainia	- Ziberbullyingaren eta elikadura-nahasmenduen psikopatologiaren artean lotura dagoela ikusi da, elikadura-jarreren testean (EAT-40) ateratako emaitzak ikusita: emozio negatiboak, autoestimu baxua, elikadura-jokabide ez-osasungarriak eta gorputz-irudiarekin pozik ez egotea. % 66ko aldakortasuna aztertu zen ziberbullyinga jasan zuten pertsonen eta jasan ez zuten pertsonen artean. - Gorputz-irudiarekin erlazio zuzenik ez zen ikusi. - Ziberbullyingaren biktima izateak elikadura-asaldurekin erlazioa duela iradokitzen da.
Milam *et al.* (2017)	School environments and obesity: The mediating role of personal stress	Ikerketa kualitatiboa, Inkesta bidezkoa	58 eskoletako 14-18 urte bitarteko 28.582 ikasle (% 51,3 emakumeak eta % 31 gehiegizko pisua edo obesitatea) Maryland, AEB	- Eskola-giroaren, estresaren eta pisuaren arteko erlazioa aztertzen da. Ez zen eskola giroaren eta gainpisuaren arteko lotura zuzenik topatu. Norbanakoaren estresak harreman honetan mediazio-papera duela azaltzen du. 1. Nesketan: eskolako giroak gehiegizko pisuari eragiten dio, estres pertsonalaren bidez. 2. Mutiletan: ez zen lotura esanguratsurik aurkitu eskolako giroaren eta gehiegizko pisuaren artean. Aldiz, estresaren eta gainpisuaren artean harremana ikusi zen.
Patte *et al.* (2021)	Do weight perception and bullying victimization account for links between weight status and mental health among adolescents?	Zeharkako ikerketa	9-12 urte bitarteko 57.059 haur 134 eskola, Kanada	- Beren burua gehiegizko pisutzat edo pisu txikikotzat zuten eta eskola-jazarpena jasan zuten ikasleek antsietate-, depresio- eta ondoez-maila handiagoak izan zituzten. - Gainpisua dutelako ideia ohikoagoa da nesketan (% 27,5) mutiletan (% 21,1) baino. Halere, mutil gehiagok zuten gainpisu eta obesitate erreala (% 13,8 eta % 7,6, hurrenez hurren), neskekin alderatuta (% 10,6 eta % 4,2, hurrenez hurren). - Haien pisua gutxi gorabehera zuzentzat jotzen zutenek eta eskola-jazarpenik jasan ez zutenek, aldiz, osasun mentalean emaitza hobeak lortu zituzten. Emaitza horiek bi sexuetarako baliagarriak izan ziren. - GMIaren, hautemandako pisuaren eta bullyingaren arteko erlazioa:

				1. Nesketan: pisu osasuntsua zuten % 18,9k, pisu baxuko % 24,2k eta obesitatea zutenen % 24,3k bullyinga jasan zutela aipatu zuten. 2. Mutiletan: pisu osasuntsua zuten % 18,1ek, pisu baxuko % 24,3k eta obesitatea zutenen % 23,3k bullyinga jasan zutela aipatu zuten.
Pryor *et al.* (2016)	Overweight during childhood and internalizing symptoms in early adolescence: The mediating role of peer victimization and the desire to be thinner.	Luzetarako ikerketa	6-12 urtetako 1.678 haur Quebec, Kanada	- Haurtzaroan gehiegizko pisua izateak nerabezaroan depresioa eta antsietatea jasateko arriskua areagotzen du 13 urterekin. Erlazio honetan, bullyingak eta argalago egoteko nahiak eragin zuzena zuten. Gainera, adinkideen bullyinga jasateak eta gorputz-asegabetasunak ere erlazio honetan lagundu zuten. - Nerabezaroan gainpisua modu berantiarrean garatu zuten haurrek ere depresio eta antsietatea jasateko arriskua handitua zuten 13 urterekin, erlazio honetan, ordea, soilik argalago egoteko nahiak zuen eragina. Halere, nahi horrek depresiora eta antsietatera eraman ditzakeela uste da. - Bi mekanismoren bitartez azaldu zen: 1. Gainpisu goiztiarrean, adinkideen bullyingak argaltasun-nahia bultzatzen zuen. 2. Gainpisu berantiarrean, berdinen arteko jazarpenak ez zeukan horrenbesteko eraginik. Halere, adinkideekin alderaketak egiteak argaltzeko nahia pizten zuen eta horrek depresioa eta antsietatea eragiten zuen. 3. Bestelako faktoreek ere eragina zuten: argalago izateko presioa, hipotalamo-hipofisi ardatza aldatuta egotea estresaren bitartez, elikadura-nahasmenen sintomak garatzea.
Quader, Gazmararian & Suglia (2022)	The Relationships between Childhood Bullying, School Connectedness, and Adolescent Adiposity, the Fragile Families Child and Wellbeing Study.	Ikerketa kualitatiboa, elkarrizketa	9 urteko 3.377 haur: % 24k obesitatea zuen, % 17k eskola-jazarpena jasan zuen eta % 15ek eskolan erlazio sozial gutxi zituen Atlanta, AEB	- Eskola-testuinguruan erlazio sozial gutxi zuten neskek igoera handiagoak izan zituzten GMIan (0,27 kg/m²-ko igoera zehazki). - Bullyinga jasan zuten neskek GMI igoera handiagoak eta gerri-zirkunferentzia handiagoak izan zituzten (2,13 cm gehiago). - Eskola-jazarpena eta erlazio sozial gutxi zituzten mutiletan ez zen GMI igoera esanguratsurik ikusi, nesketan, ordea, bai. - Nesketan GMI eta gerri-zirkunferentzia handituagoa ikusi zen mutiletan baino, jazarpenaren edota erlazio sozial eskasaren aurrean.
Qualter, Hurley & Tremblay (2018)	Reciprocal Prospective Relationships Between Loneliness and Weight Status in Late Childhood and Early	Luzetarako ikerketa	10-13 urte bitarteko 1.042 haur	- Gorputz-pisuaren eta bakardadearen arteko harremana aztertzu zen. - Gorputz-pisua ez zen bakardade-sentimenduarekin zuzenki lotu. Halere, 12 urterekin pisu handiagoa izatea 12-13 urte arteko bakardadearekin

	Adolescence.		Quebec, Kanada	erlazionatu zen. - 12 urterekin bakarrik sentitzen zirela aipatu dutenen artean, efektu ezberdin bat ikusi zen: pisua handitzea neskentzat eta pisua galtzea mutilentzat. - Hautemandako gorputz femenino ideala mehea da, baina gorputz-forma maskulino ideala gihartsua da.
Reece, Bissell & Copeland (2015)	'I just don't want to get bullied anymore, then I can lead a normal life'; Insights into life as an obese adolescent and their views on obesity treatment.	Ikerketa kualitatiboa, elkarrizketa bidezkoa	13-17 urte bitarteko 12 haur Hegoaldeko Yorkshire, EB	- Bullyinga jasan zuten nerabeei egindako elkarrizketetan gehiegizko pisuari buruz zituzten ikuspegien berri eman zuten, eta denek elikatzeko ohitura neurrigabeak aipatu zituzten. - Faktore sozial eta emozionalek, eta bereziki, eskola-jazarpenak, eragin handia zutela salatu zuten eta horietatik 7k eskola-jazarpena jasan zutela aipatu zuten. 7tik 3k uste zuten euren pisua hobetzean bullyinga desagertuko zela. - 12 haurretatik 8k euren osasun fisikoan gainpisuak zuen eragin negatiboa onartu zuten. Obesitatea honako hitzez deskribatu zuten: tristura, estualdia eta asperdura. - Pisua galtzeko ohiturak aldatzearen ezintasuna, behin eta berriz, eskola-jazarpenari egotzi zitzaion eta pisua galtzearen ezintasunaren errua beren buruari egozten zioten.
Smith *et al.* (2020)	Bullying victimization and obesogenic behaviour among adolescents aged 12 to 15 years from 54 low- and middle-income countries	Zeharkako ikerketa	12-15 urte bitarteko 153.929 haur Garabidean dauden hainbat herrialde	- Eskola-jazarpenagatiko biktimizazioa hainbat jokabide obesogenikorekin lotu zen. - Bullyingaren prebalentzia % 35,9koa izan zen. Portaera obesogenikoen prebalentziak honako hauek izan ziren: % 7,1 antsietateak eragindako insomnioa, % 50,5 janari lasterraren kontsumoa, % 76,1 freskagarri gasdunen kontsumoa, % 31,4 jarduera fisikorik eza eta % 26,4 portaera sedentarioa. - Eskola-jazarpena jasan duten biktimek jokabide obesogenikoak eskuratzeko aukera gehiago dituzte. - Honako arrazoiak iradoki ziren, besteak beste: 1. Bullyingak estresa eragiten du, osasuntsuak ez diren aurre egiteko estrategiak burutzera eramaten du, hala nola elikagai ultraprozesatuak hartzera. 2. Bullyingak antsietatea eragiten du eta horrek, ondorioz, insomnioa eragin dezake eta, aldi berean, elikadura-ohitura txarrak eta jarduera

				fisiko txikiagoa.
Takizawa *et al.* (2015)	Bullying victimization in childhood predicts inflammation and obesity at mid-life: a five-decade birth cohort study.	Luzetarako ikerketa	1958an aste batean jaiotako 15.502 haur. 50 urtetan zehar jarraituta. EB	- 7-11 urte bitartean, eskola-jazarpena maiz jasan zuten haurrek C proteina erreaktiboaren (PCR) eta fibrinogenoaren maila handiagoak izan zituzten nerabezaro nahiz helduaro goiztiarrean, eta arrisku handiagoa izan zuten klinikoki esanguratsutzat hartzen den hantura jasateko. - Haurtzaroan bullyinga jasan zuten neskek gantz-metaketa handiagoa erakutsi zuten adin ertainean, jazarpenik jasan ez zuten nesken aldean. - Haurtzaroan bullyinga jasan zuten neskek eta mutilek gerri/aldaka indizean balio altuagoak izan zituzten gerora, jazarpenik jasan ez zuten haurrekin alderatuta.

c. Obesitateak edo gainpisuak eskola-jazarpenean duen eragina eta eskola-jazarpenak gainpisuan edo obesitatean duen eragina

Egileak	Izenburua	Metodologia	Lagina	Emaitza esanguratsuenak
Qualter *et al.* (2015)	Developmental associations between victimization and body mass index from 3 to 10 years in a population sample.	Luzetarako ikerketa	3-10 urte bitarteko 1.344 haur Quebec, Kanada	- 6 urte edo gehiagoko nesketan GMI altu batek jazarpen-arriskua handitzen zuen. Mutiletan, aldiz, GMI altu batek jazarpen-arriskua murrizten zuen. - 3-10 urte bitartean bullyinga jasan duten neskek GMI altuagoa izango zutela aurreikusi zen. - Gizarte-estereotipoengatik izan daiteke: nesketan gorputz idealak pisu gutxiago izan ohi du, mutiletan, ordea, gihartsua eta indartsua izatea premiatzen da.
Sutin *et al.* (2016)	Parent-Reported Bullying and Child Weight Gain between Ages 6 and 15.	Luzetarako ikerketa	2 urtez behin, 4-15 urte bitartean 3.929 haur Australia	- 4 urterekin obesitatea zuten haurrek 6 urterekin eskola-jazarpenaren biktima izateko % 55 arrisku handiagoa zuten; eta gainpisua zutenek % 40. - 6 urterekin eskola-jazarpenaren biktima izatea 6-15 urte bitartean pisu handitzearekin lotu zen, GMI edo gerriaren zirkunferentzia parametroen bitartez neurtu zelarik. - Guztira, GMIan 0,45 puntu gehiago zituztela ikusi zen. Pisu-igoera hau haurren hasierako pisuarekiko independentea izan zen.

4. Eztabaida

Haurtzaroko nahiz nerabezaroko gainpisuaren eta obesitatearen eta eskola-jazarpenaren arteko lotura aztertzearen helburu nagusia hizpide harturik, eskola-jazarpenaren eta gainpisuaren edota obesitatearen arteko harremana noranzko bitan gertatzen dela ikusi da. Zehazki, eskola-jazarpenak gainpisuan duen inpaktua aztertzean, harreman hori, aipatu bezala, mekanismo psikologiko, fisiko eta biokimikoen bidez azaldu da. Biokimikoei dagokienez, estresa modu kronikoan mantentzen denean, kortisol-maila altu mantendu ohi da denboran zehar, hainbat ondorio ekarriz: intsulinarekiko sentsibilitatea murrizten du, gose-sentsazioa handitzen da, gastu energetikoa gutxitzen da eta organoen artean gantz-metaketako sistemak estimulatzen dira. Honek guztiak, metabolismoa guztiz asaldatzea eragin dezake (11). Hori ez ezik, estresak hantura-prozesuan parte-hartzen duten faktoreetan ere eragiten duela ikusi da nerabezaroan esperientzia estresagarriak jasan dituzten nerabeetan (37).

Bullyingaren inguruko ikerketek adierazten dutenez, bullyinga jasateak edo bullying bidezko jokabideetan parte hartzeak ez du bakarrik une horretako eragina izaten, baizik eta joera bat sor dezake etorkizunean ere antzeko portaerak errepikatzeko. Horrela, norbanakoek bullyingaren biktima edo erasotzaile-papera modu errepikatuan bereganatzea posible da, eta hori abusu-ereduaren transmisio eta iraunkortasunaren faktore nagusietako bat bihurtzen da (40). Joera honek norbanakoen garapen psikosozialean eragin negatiboak izan ditzake, baita haien harreman sozial eta emozionalean ere. Horregatik, bullyingaren fenomenoaren ondorioak ulertzea eta kontuan hartzea funtsezkoa da prebentzio eta esku-hartze programak diseinatzeko, arrisku-faktore horiek modu eraginkorrean kudeatzeko eta errepikapena saihesteko.

Eskola-jazarpenaren eta obesitate nahiz gainpisuaren arteko erlazioan sexu-ezberdintasuna aldagai garrantzitsua dela ere ikusi da. Gizonetan eskola-jazarpena gehiago ematen den arren, emakumeetan gainpisuarekin erlazio gehiago duela ikusi da (7, 18). Desberdintasunaren jatorriak faktore hauetan izan dezake oinarria: emakume nerabeek izan ohi duten gorputz-asegabetasunean, norberaren irudi-frustrazioan eta gizarteak txikitatik inposatutako gorputz idealean (23). Gainera, gorputz ideala sexu bakoitzerako ezberdina da eta horrek ere jazarpenaren eta GMIaren arteko erlazioan eragina duela ikusi da: mutiletan gorputz gihartsu eta indartsua premiatzen den bitartean, nesketan argaltasuna goraipatzen da, GMI altuko neskak zaurgarriagoak bihurtuz (18, 31).

Ziberbullyingari dagokionez, gutxiago ikertua izan den arren, egun teknologia-aurrerapenekin batera, gehien gertatzen den jazarpen mota da; pisu osasuntsua duten nerabeekin alderatuta, obesitatea duten 11-17 urte bitarteko nerabeek ziberbullyinga jasateko % 66 aukera gehiago dituzte (14). Ziberbullyinga informazioaren eta komunikazioaren teknologien ingurunean geratzen den berdinen arteko jazarpena da. Eskola-jazarpenak adinarekin batera behera egiten duela ikusi den arren, ziberbullyinga 14-18 urte bitarteko nerabeen artean konstante mantentzen den jazarpen mota da (20). Kaltea modu anonimoan egiteak erasotzaileari intimitate-sentsazio faltsu bat ematen dio eta modu errazagoan nahiz askeagoan egitearen arriskua dauka bullying mota honek.

Internet bidezko komunikazioa gero eta presenteagoa den heinean, haur eta nerabeentzat helduen kontrol eta mugak ezartzea zailagoa bihurtzen da. Horrek irakasle eta gurasoentzat erronka handia sortzen du, bullyingeko eta ziberbullyingeko erasoei aurre egiteko eta haurrak eta nerabeak modu eraginkorrean babesteko aukera murriztuz.

Azkenik, lan honetako mugak eta indarguneak aipatzekoak dira. Mugei erreparatuz, alde batetik, hizkuntzari dagokionez, soilik gaztelaniaz eta ingelesez eginiko ikerketak barnebildu dira, beraz, beste hizkuntzetan zeuden artikuluak ezin izan dira ikerketan sartu. Horrekin batera, kultura-aniztasuna ez da kontuan hartu eta, hortaz, herrialde eta testuinguru ezberdinetan dagoen dibertsitatea ez da kontsideratu. Horrez gain, badu indargune nabarmen bat: aurreko ikerketek lotura horiek aztertu dituzten arren, ez dago berrikuspenik aldagai hauen arteko noranzko biko harremana aztertzen duenik.

Hots, obesitatearen eta gainpisuaren eta eskola-jazarpenaren arteko bidirekzionaltasunaren arteko erlazioa aztertu da, elementu berritzaile gisa. Etorkizuneko ikerketek bullyingaren eta gehiegizko pisu edo obesitatearen arteko harremana bi norabidetan aztertzen jarraitu beharko lukete, bereziki luzetarako diseinuak erabiliz, kausalitate-harremanak hobeto ulertzeko. Berrikuspen bibliografiko honetan, orain arte egindako azterlan garrantzitsuenak bildu dira, bai bullyingak gehiegizko pisuan duen eragina aztertzen dutenak, bai alderantziz ere, gehiegizko pisuak bullyinga jasateko arriskuan duen eragina aztertzen dutenak. Horrek erakusten du bi noranzkoko harremana kontuan hartzea ezinbestekoa dela esku-hartze eraginkorrak diseinatzeko eta prebentzio-politikak garatzeko.

5. Ondorioak

Lan honen helburua haurtzaroko eta nerabezaroko gainpisuaren eta obesitatearen eta eskola-jazarpenaren arteko lotura ikertzea izan da. Aurreko ataleko guztiari erreparatuta, honako ondorioak atera dira.

Gainpisua nahiz obesitatea izateak lotura zuzena dauka haurtzaroan nahiz nerabezaroan bullyinga jasatearekin. Aldagai ezberdinak jartzen dira jokoan sexuaren eta jazarpen motaren arabera, baina lotura dagoela ikusi da.

Horrez gain, haurtzaroan eskola-jazarpena sufritu izanak etorkizunean elikadura-asaldurekin, gainpisuarekin eta estres kronikoan eragiten duten faktore biokimikoekin erlazioa duela ere ikusi da.

Gainera, bullyinga, dituen ondorio larriengatik, osasun publikoko arazo kontsideratzen dela ikusita, berebiziko garrantzia dauka ikerlan horietan ateratako emaitzekin eskoletan, osasun-zentroetan eta estrategia politikoetan ekintza-plan bateratu bat ezartzeak eta norabide berean denok batera elkarlanean aritzeak.

Hori dela eta, berrikuspen bibliografiko honetan, orain arte horren aztertua ez zegoen bigarren norabidea aztertu da: bullyingak obesitatea edo gainpisua garatzean duen eragina ikertzea. Edozein kasutan, eskola-jazarpenaren inguruan kontzientzia hartzeak eta gaiaren inguruan formakuntza sustatzeak eskola-jazarpena behar bezalako seriotasunez lantzen lagun lezake. Izan ere, osasun publikoko arazo den heinean berebiziko garrantzia du ahalik eta azkarren aurre egin ahal izateak eta horretarako ahalik eta informazio eta baliabide gehienak izateak.

6. Bibliografia

1. Munduko Osasun Erakundea [Internet]. Genova: WHO; c.2025. Obesidad y sobrepeso; 2024 Mai 7 [Kontsulta 2025/01/07]; [7 or.]. Erabilgarri: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Browne NT. Obesity and Children. Nurs Clin North Am. 2021; 56(4):583–97. Doi: 10.1016/j.cnur.2021.07.006
3. Haqq AM, Kebbe M, Tan Q, Manco M, Salas XR. Complexity and Stigma of Pediatric Obesity. Child Obes. 2021; 17(4):229–240. Doi: 10.1089/chi.2021.0003
4. Asociación Española para la Prevención del Acoso Escolar [Internet]. Madril: AEPAE; c2021-2025 [Kontsulta 2025/01/07]; |9 or]. Eskuragarri: https://aepae.es/
5. UNESCO [Internet]. Paris: UNESCO; [c.2021] Violence and bullying in schools: UNESCO calls for better protection of students; 2024 Aza 6 [Kontsulta, 2025/01/07]; [8 or.] Eskuragarri: https://www.unesco.org/en/articles/violence-and-bullying-schools-unesco-calls-better-protection-students

6. UNICEF [Internet]. Madril: UNICEF, c.2025. Causas y consecuencias del bullying o acoso escolar; [1 pantaila ggb]. [Kontsulta, 2025/01/07]. [8.or]. Erabilgarri: https://www.unicef.es/blog/educacion/acoso-escolar
7. Koyanagi A, Veronese N, Vancampfort D, Stickley A, Jackson SE, Oh H, Shin JI, Haro JM, Stubbs B, Smith L. Association of bullying victimization with overweight and obesity among adolescents from 41 low and middle income countries. Pediatr Obes. 2019; 15(1):e12571. Doi: 10.1111/ijpo.12571
8. Smith L, Jacob L, Shin JI, Tully MA, Pizzol D, López Sánchez GF, Gorely T, Yang L, Grabovac I, Koyanagi A. Bullying victimization and obesogenic behaviour among adolescents aged 12 to 15 years from 54 low and middle income countries. Pediatr Obes. 2020; 16(1):e12700. Doi: 10.1111/ijpo.12700
9. Milam AJ, Jones CD, Debnam KJ, Bradshaw CP. School environments and obesity: The mediating role of personal stress. J Community Psychol. 2017; 45(6):715726. Doi: 10.1002/jcop.21888
10. Christie AJ, Matthews KA. Childhood Poly-victimization Is Associated With Elevated Body Mass Index and Blunted Cortisol Stress Response in College Women. Ann Behav Med. 2018; 53(6):563–572. Doi: 10.1093/abm/kay066
11. Miller AL, Lumeng JC. Pathways of Association from Stress to Obesity in Early Childhood. Obesity. 2018; 26(7):1117–1124. Doi: 10.1002/oby.22155
12. Cheng S, Kaminga AC, Liu Q, Wu F, Wang Z, Wang X, Liu X. Association between weight status and bullying experiences among children and adolescents in schools: An updated meta-analysis. Child Abuse Negl. 2022; 134:105833. Doi: 10.1016/j.chiabu.2022.105833
13. Jimeno A, Biurrun O, Garcia U, Pereda E. Obesitatea eta eskola-jazarpena haurtzaroan eta nerabezaroan: berrikuspen sistematikoa. Uztaro. 2022; (122):121–147. Erabilgarri: https://aldizkariak.ueu.eus/index.php/uztaro/article/view/5016/5125
14. Waasdorp TE, Mehari K, Bradshaw CP. Obese and overweight youth: Risk for experiencing bullying victimization and internalizing symptoms. Am J Orthopsychiatry. 2018; 88(4):483–491. Doi: 10.1037/ort0000294
15. Ashrafi A, Feng CX, Neudorf C, Alphonsus KB. Bullying victimization among preadolescents in a community-based sample in Canada: a latent class analysis. BMC Res Notes. 2020; 13(1):138. Doi: 10.1186/s13104-020-04989-4
16. Sutin AR, Robinson E, Daly M, Terracciano A. Parent-Reported Bullying and Child Weight Gain between Ages 6 and 15. Childhood Obes. 2016; 12(6):482–487. Doi: 10.1089/chi.2016.0185
17. Liang Y, Cao H, Zhou N, Bao R, Li J. Body mass index, peer victimization, and internalizing symptoms from late childhood through early adolescence: Disaggregation of within-person and between-person effects. Psychol Violence. 2024; 15(1):53–65. Doi: 10.1037/vio0000525
18. Qualter P, Murphy SM, Abbott J, Gardner KJ, Japel C, Vitaro F, Boivin M, Tremblay RE. Developmental associations between victimization and body mass index from 3 to 10 years in a population sample. Aggress Behav. 2015; 41(2):109–22. Doi: 10.1002/ab.21580
19. Lian Q, Su Q, Li R, Elgar FJ, Liu Z, Zheng D. The association between chronic bullying victimization with weight status and body self-image: a cross-national study in 39 countries. PeerJ. 2018; 6:e4330. Doi: 10.7717/peerj.4330

20. Merrill RM, Hanson CL. Risk and protective factors associated with being bullied on school property compared with cyberbullied. BMC Public Health. 2016; 16:145. Doi: 10.1186/s12889-016-2833-3

21. Baldwin JR, Arseneault L, Odgers C, Belsky DW, Matthews T, Ambler A, Caspi A, Moffitt TE, Danese A. Childhood Bullying Victimization and Overweight in Young Adulthood. Psychosom Med. 2016; 78(9):1094–1103. Doi: 10.1097/psy.0000000000000388

22. Lee KS, Vaillancourt T. Body mass index, peer victimization, and body dissatisfaction across 7 years of childhood and adolescence: Evidence of moderated and mediated pathways. Dev Sci. 2018; 22(2):e12734. Doi: 10.1111/desc.12734

23. Pryor L, Brendgen M, Boivin M, Dubois L, Japel C, Falissard B, Tremblay RE, Côté SM. Overweight during childhood and internalizing symptoms in early adolescence: The mediating role of peer victimization and the desire to be thinner. J Affect Disord. 2016; 202:203–9. Doi: 10.1016/j.jad.2016.05.022

24. Reece LJ, Bissell P, Copeland RJ. “I just don’t want to get bullied anymore, then I can lead a normal life”; Insights into life as an obese adolescent and their views on obesity treatment. Health Expect. 2015; 19(4):897–907. Doi: 10.1111/hex.12385

25. Qualter P, Hurley R, Eccles A, Abbott J, Boivin M, Tremblay R. Reciprocal Prospective Relationships Between Loneliness and Weight Status in Late Childhood and Early Adolescence. J Youth Adolesc. 2018; 47(7):1385–1397. Doi: 10.1007/s10964-018-0867-9

26. Takizawa R, Danese A, Maughan B, Arseneault L. Bullying victimization in childhood predicts inflammation and obesity at mid-life: a five-decade birth cohort study. Psychol Med. 2015; 45(13):2705–15. Doi: 10.1017/s0033291715000653

27. Copeland WE, Wolke D, Lereya ST, Shanahan L, Worthman C, Costello EJ. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(21):7570–5. Doi: 10.1073/pnas.1323641111

28. Quader ZS, Gazmararian JA, Suglia SF. The Relationships between Childhood Bullying, School Connectedness, and Adolescent Adiposity, the Fragile Families Child and Wellbeing Study. J Sch Health. 2022; 92(4):368–375. Doi: 10.1111/josh.13138

29. Carey FR, Wilkinson AV, Ranjit N, Mandell D, Hoelscher DM. Perceived Weight and Bullying Victimization in Boys and Girls. J Sch Health. 2018; 88(3):217–226. Doi: 10.1111/josh.12600

30. Álvarez-García D, Núñez A, Pérez-Fuentes MC, Núñez JC. Peer Victimization in Overweight Adolescents and Its Effect on Their Self-Esteem and Peer Difficulties. Int J Environ Res Public Health. 2019; 17(1):16. Doi: 10.3390/ijerph17010016

31. Kaltiala-Heino R, Lankinen V, Marttunen M, Lindberg N, Fröjd S. Overweight, perceived overweight and involvement in bullying in middle adolescence. Child Abuse Negl. 2016; 54:33–42. Doi: 10.1016/j.chiabu.2016.02.003

32. Patte KA, Livermore M, Qian W, Leatherdale ST. Do weight perception and bullying victimization account for links between weight status and mental health among adolescents? BMC Public Health. 2021; 21(1):1062. Doi: 10.1186/s12889-021-11037-8

33. Cheng C, Chu J, Ganson KT, Trompeter N, Testa A, Jackson DB, He J, Glidden DV, Baker FC, Nagata JM. Cyberbullying and eating disorder symptoms in US early adolescents. Int J Eat Disord. 2023; 56(12):2336-2342. Doi: 10.1002/eat.24034

34. Marco JH, Tormo-Irun MP, Galán-Escalante A, Gonzalez-García C. Is Cybervictimization Associated with Body Dissatisfaction, Depression, and Eating Disorder Psychopathology? Cyberpsychol Behav Soc Netw. 2018; 21(10):611–617. Doi: 10.1089/cyber.2018.0217

35. Carvalho M, Branquinho C, De Matos MG. Cyberbullying and Bullying: Impact on Psychological Symptoms and Well-Being. Child Indic Res. 2021; 14(1):435–452. Doi: 10.1007/s12187-020-09756-2

36. Kerr DCR, Gini G. Prospective associations between peer teasing in childhood and young men's obesity. Obes Res Clin Pract. 2017; 11(6):640-646. Doi: 10.1016/j.orcp.2017.07.005

37. Rasmussen LJH, Moffitt TE, Arseneault L, Danese A, Eugen-Olsen J, Fisher HL, Harrington H, Houts R, Matthews T, Sugden K, Williams B, Caspi A. Association of Adverse Experiences and Exposure to Violence in Childhood and Adolescence With Inflammatory Burden in Young People. JAMA Pediatr. 2019; 174(1):38–47. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3875

38. Duarte C, Pinto-Gouveia J, Rodrigues T. Being bullied and feeling ashamed: Implications for eating psychopathology and depression in adolescent girls. J Adolesc. 2015; 44:259-68. Doi: 10.1016/j.adolescence.2015.08.005

39. Takkar N, Van Geel M, Malda M, Rippe RCA, Vedder P. Body mass index and peer victimization: A transactional model. Aggress Behav. 2020; 47(2):236-246. Doi: 10.1002/ab.21942

40. Lee KS, Vaillancourt T. A Four-Year Prospective Study of Bullying, Anxiety, and Disordered Eating Behavior Across Early Adolescence. Child Psychiatry Hum Dev. 2019; 50(5):815-825. Doi: 10.1007/s10578-019-00884-7

Aptameroak mieloma anizkoitzaren aurkako RNAn oinarritutako terapien garapenerako

Aptamers for the development of RNA-based therapies against Multiple Myeloma

Ane Amundarain[1,3,*], Fernando Cartón-García[2], Arantxa Carrasco-León[1,3], Leire Garate[1,3,4], Estibaliz Miranda[1,3], Edurne San José-Nériz[1,3], Helena Villanueva[2], Fernando Pastor[2], Felipe Prósper[1,3,4], Xabier Agirre[1,3]

[1] Hemato-Onkologia Programa, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Nafarroako Unibertsitatea.

[2] Aptamero Unitatea, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Nafarroako Unibertsitatea.

[3] Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC).

[4] Hematologia Departamentua, Nafarroako Unibertsitate Klinika.

[*] Oraingo helbidea: RNA biologi og innovation, Molekular Biologi og Genetik Department, Aarhus Universitet, Aarhus, Danimarka.

aneamun@mbg.au.dk

Laburpena

Mieloma anizkoitza hezur-muineko zelula plasmatikoen minbizia da, hein handi batean oraindik sendagaitz diraueno. Berriki, RNA ez-kodetzaileak (lncRNA) gaixotasun horren tratamendurako itu terapeutiko bezala proposatu dira. Hala ere, molekula hauek isilarazteko proteinen aurka erabilitako molekula txiki edo antigorputzak erabilgarriak ez direnez, proiektu honetan RNAn oinarritutako terapia berrien garapena proposatzen dugu. Horretarako, minbizi-zeluletan espezifikoki barneratzeko gai diren RNA aptameroak identifikatu eta mielomaren garapenean eragina duten RNAk isilaraz ditzaketen oligonukleotido terapeutikoekin elkartuko ditugu. Tratamenduak mieloma-zelulei bakarrik eragingo dienez, espezifikotasuna handitu eta albo-kalteak murriztea espero dugu.

Gako-hitzak: mieloma anikoitza, RNA, aptameroak, RNA ez-kodetzaileak, terapia zuzenduak.

Abstract

Multiple Myeloma (MM), the cancer affecting bone-marrow plasma cells, remains largely incurable. Recently, long non-coding RNAs (lncRNAs) have been proposed as therapeutic targets for MM treatment. However, classical protein targeted therapeutic approaches such as small molecules or antibodies are not useful for their modulation, therefore, this project proposes the development of RNA-based therapies for their targeting. With that aim, we have identified RNA aptamers able to recognize and internalize specifically into MM cells, and we will conjugate them to therapeutic oligonucleotides able

Ane Amundarain, Fernando Cartón-García, Arantxa Carrasco-León, Leire Garate, Estibaliz Miranda, Edurne San José-Nériz, Helena Villanueva, Fernando Pastor, Felipe Prósper, Xabier Agirre

to silence RNA molecules involved in MM development. As the treatment will only affect MM cells, we expect to increase specificity while reducing off-target effects.

Keywords: multiple Myeloma, RNA, aptamers, lncRNAs, targeted therapies.

http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.6042

1. Sarrera eta helburuak

Hezur-muineko zelula plasmatikoak giza immunitatearen ezinbesteko osagaia dira, patogeno espezifikoetatik babesteko antigorputzak ekoizten dituzten B linfozito helduak baitira. Zelula plasmatikoak B linfozitoen desberdintzapeneko azken etapa dira, eta mieloma anizkoitza zelula plasmatiko horien minbizia da. Minbizi hematologikoen % 10 inguru osatzen du, eta sintoma nagusiak hauek dira: hezurretako lesio litikoak, anemia, hiperkaltzemia eta giltzurrun-gutxiegitasuna. Azken ikerketek mieloma gaixotasun konplexu eta heterogeneo modura deskribatu dute, gaixoen lesio genetikoetan, adierazpen klinikoetan eta tratamenduari emandako erantzunean aldakortasun handia dagoelarik (1,2). Era berean, azken urteetan mielomaren tratamenduan aurrerapen nabarmenak egin badira ere, oraindik sendaezin dirau neurri handi batean berrerortze-tasa altuei eta sendagaiei garatutako erresistentzien ondorioz. Hori dela eta, ezinbestekoa da itu terapeutiko berrien bilaketan jarraitzea.

Terapia zuzenduen helburua zera da, minbizi-zelulen biziraupenerako beharrezkoak diren molekula espezifikoen gain eraginez zelula horien heriotza eragitea. Orokorrean, edozein minbiziren (eta mielomaren) aurkako tratamendu zuzendu gehienak gaixotasunaren garapenean inplikatutako proteinen aurkako molekulak dira (molekula kimiko txikiak, antigorputzak,…). Hala ere, estrategia horiekin oraindik mielomaren garapenean inplikatutako proteina oso gutxirengan eragin daitekeenez, azken urteetan RNA molekulak itu terapeutiko modura erabiltzeko aukerak interesa piztu du. Tradizionalki, RNA molekulak DNAko informazio genetikoaren eta proteinen arteko mezulari hutsal modura ikusi dira. Hala ere, azken hamarkadetako ikerketek biologia molekularraren dogma hau irauli dute, proteinak kodetzen dituzten RNA mezulariak (mRNA) zelulako RNA osoaren zati oso txiki bat besterik ez direla erakutsiz. Izan ere, gaur egun jakina da giza genomaren ~% 70 RNAra transkribatzen bada ere, ~% 1,5ek bakarrik kodetzen dituela proteinak, gainerakoak RNA ez-kodetzaileak izanik (3). Horien artean, RNA ez-kodetzaile luzeak (long non-coding RNA, lncRNA) 200 nukleotidotik gorako RNA molekulak dira, beraien funtzioak RNA modura betetzen dituztenak eta zelulako prozesu biologiko gehienetan ezinbestekoak direnak (4). Mielomari dagokionez, azken urteetan gaixotasunaren garapenean zuzenki inplikatutako lncRNA ugari identifikatu dira, horien modulazio terapeutikoa gaixoentzat onuragarria izan daitekeela adieraziz. Hala ere, aurrez aipatutako terapiak (molekula txikiak edo antigorputzak) ez dira gai RNA molekulak blokeatzeko. Beraz, RNA molekuletan eragitea ahalbidetzen duten estrategia terapeutiko berriak ezinbestekoak zaizkigu gaixoen tratamendurako aukera berriak zabaltzeko (5).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

RNAn oinarritutako terapiek RNA molekulen erabilera medikoa dute helburu, berezko RNAren funtzioak kopiatu edo blokeatuz. Horien artean, katea bikoitzeko interferentziazko RNA motzak (siRNA, small interfering RNA) RNA molekula espezifikoen degradazioa ahalbidetzen duten oligonukleotido terapeutikoak dira, mielomaren garapenean inplikatutako zelularen berezko RNA molekulak inhibitzeko erabilgarriak izanik (6).

Gure taldeko aurretiazko ikerketa batek B linfozitoen desberdintzapen osasuntsuaren eta mielomako lncRNAen paisaia deskribatu ditu, desberdintzapeneko etapa bakoitzean eta gaixotasunean adierazten diren lncRNA espezifikoak identifikatuz. Horien artean, SMILO lncRNA mielomaren garapenean inplikatuta dagoela ikusi da, eta haren isilarazpenak mieloma-zelulen heriotza dakarrenez, pazienteen

tratamendurako itu terapeutiko berritzailea izan daiteke (7). Hori dela eta, proiektu honetan SMILO-ren isilarazpen terapeutikoa proposatzen dugu siRNA molekulak erabiliz.

Hala ere, siRNAk ez dira gai beren kabuz giza gorputzeko organo edo ehun-itu gehienetara iristeko, beraz, siRNAk espezifikoki tumorera eramateko molekula garraiatzaileak behar ditugu (5). Aptameroak, antigorputz kimiko bezala ezagutuak, itu-proteina espezifikoei lotzeko diseinatutako RNA molekula txikiak dira. SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment) izeneko hautespen-prozesu iteratibo baten bidez lortzen dira, non milioika sekuentzia ezberdinez osaturiko ausazko RNA aptamero "liburutegiak" behin eta berriz itu-molekularekin inkubatzen diren, itura hobekien lotzen diren sekuentzia espezifikoak aberastuz. Aptameroek ezaugarri oso interesgarriak dituzte terapiari begira, molekula txikien eta antigorputzen abantailak konbinatzen dituztelako: txikiak eta ez-immunogenikoak, beste edozein molekularekin konbinatzeko errazak, ituarekiko oso espezifikoak,… Gainera, aptameroek ituari lotzean beren kabuz efektu aktibatzailea edo inhibitzailea izan dezakete, baina lotzen diren ituaren arabera zeluletan barneratzeko gaitasuna dutenez, zeluletan barneratzeko zailtasunak dituzten molekulak garraiatzeko ezin aproposagoak dira (5).

Hori dela eta, oligonukleotido terapeutikoak aptameroei lotu nahi dizkiegu RNA aptamero-siRNA molekula kimerikoak lortzeko. Hauen bidez, tratamendua espezifikoki hezur-muineko mieloma-zeluletara bideratzea espero dugu, zelula osasuntsuei eragitea ekidinez eta tratamenduaren eraginkortasuna handituz. Era berean, SMILO lncRNA mieloma-zeluletan bakarrik aurkitzen denez, aptameroa beste zelula motaren batean ere barneratzeak ez luke eraginik izango.

Proiektu honetan bi helburu nagusi ditugu;

1) Cell-SELEX bidez mieloma-zeluletara espezifikoki lotu eta barneratzeko gai diren RNA aptameroen identifikazioa.

2) Mielomaren garapenean inplikatutako RNA molekulen aurkako siRNAren identifikazioa eta aptamero-siRNA kimeraren garapena.

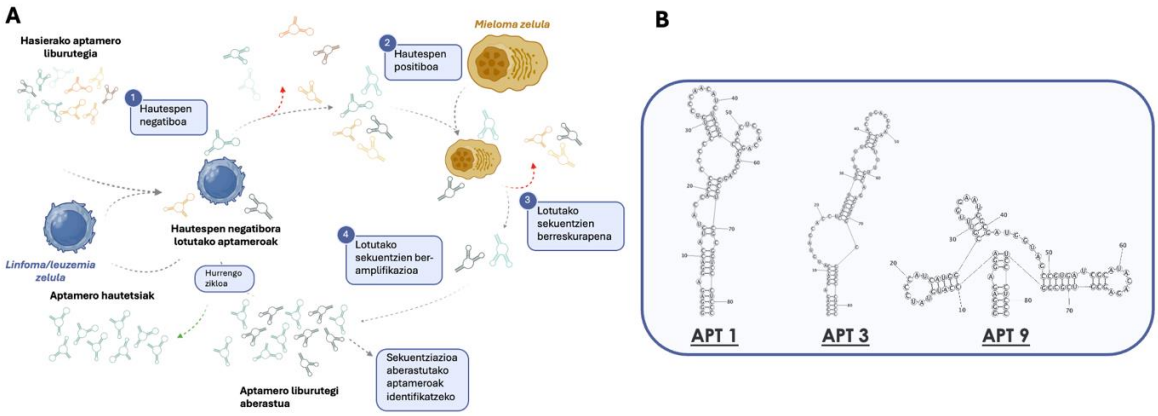
3. Ikerketaren muina

3.1. Cell-SELEX bidezko RNA aptameroen identifikazioa eta karakterizazioa

Mieloma-zelulak espezifikoki ezagutu eta hauetan barneratzeko gai diren RNA aptameroak Cell-SELEX bidez identifikatu genituen (1.A irudia). SELEX prozesu iteratiboaren moldaketa honetan zelula biziak erabiltzen dira itu moduan, eta helburua da mieloma-zelula gaixoetan bakarrik adierazten diren ituei lotuko zaizkien aptameroak identifikatzea. Horretarako, Cell-SELEXeko ziklo bakoitzean, lehenik, RNA aptameroen hautespen negatiboa egiten da interesekoak ez diren zelulei lotutako aptameroak kentzeko, eta, ondoren, hautespen positiboa egiten da intereseko zelulekin, mieloma ezagutzen duten aptameroak bertan lotuta gelditzeko. Zelula hauetatik RNA erauzi eta bertatik lotutako aptameroak anplifikatzen dira hurrengo zikloan berriro erabiltzeko. Gure aptameroak mieloma-zeluletara bakarrik lotzea ziurtatzeko, hautespen positiborako mielomako 5 zelula-lerro eta hautespen negatiborako B linfozitoen desberdintzapeneko beste etapa batzuetatik datozen 5 zelula-lerro (linfoma, leuzemia linfoblastiko akutua (LLA) eta leuzemia mieloide akutua (LMA)) erabili ziren. 10 hautespen-zikloren ostean, gehien aberastutako 10 aptamero-familiak identifikatu genituen, eta horietatik hiru hautagai aukeratu genituen (APT1, APT3 eta APT9) (1.B irudia) mieloma-zeluletara lotzeko duten gaitasuna fluxu-zitometria eta mikroskopia fokukide bidez baieztatzeko.

Ane Amundarain, Fernando Cartón-García, Arantxa Carrasco-León, Leire Garate, Estibaliz Miranda, Edurne San José-Nériz, Helena Villanueva, Fernando Pastor, Felipe Prósper, Xabier Agirre

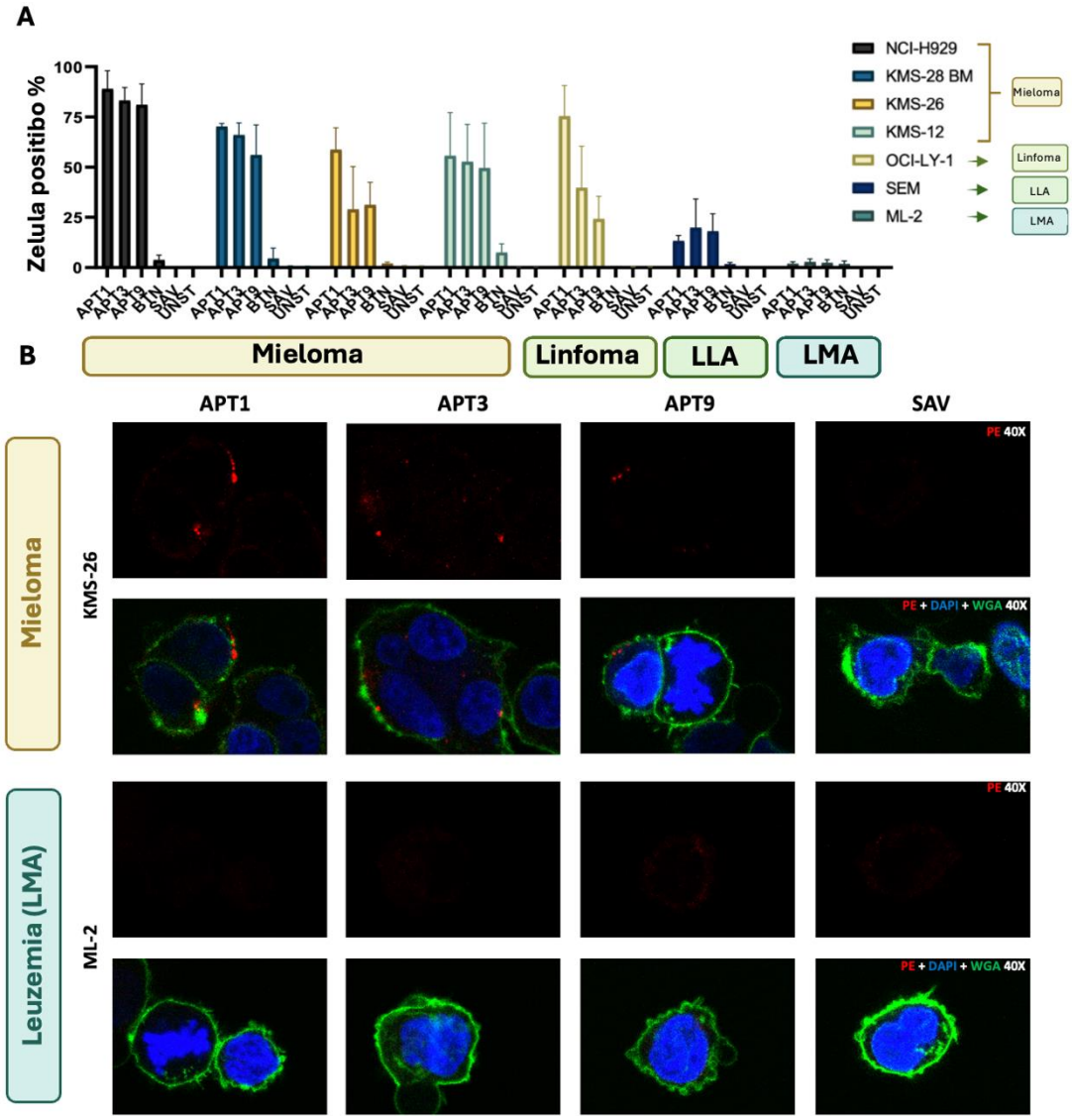
1. irudia. Mieloma ezagutzen duten RNA aptameroen hautespena Cell-SELEX bidez.



A) Erabilitako Cell-SELEX eskema ziklo bakoitzeko pausoekin. B) Balioztatze-esperimentuetarako aukeratutako 3 RNA aptamero hautagaien (APT1, APT3, APT9) sekuentzia eta egitura sekundarioak.

Aukeratutako aptameroak mielomarekiko espezifikoak direla baieztatzeko, balioztatze-esperimentuetan Cell-SELEXean erabilitako mielomako 4 zelula-lerro eta linfoma zein leuzemiako 3 zelula-lerro negatibo erabili genituen. Fluxu-zitometria bidez 30 minutuko inkubazioaren ondoren, aptameroa lotuta duten zelulen portzentajea neurtu genuen (2.A irudia), eta ikusi hiru aptamero hautagaiek gaitasun handia dutela testatutako mielomako 4 zelula-lerroei lotzeko. Espero bezala, testatutako leuzemiako 2 zelula-lerroetan ez genuen ia loturarik detektatu, baina linfomako zelula-lerroan nahiko lotura handia detektatu genuen, identifikatutako aptameroek beharbada mielomaz gain B desberdintzapeneko beste zelula batzuetan adierazten diren ituak ezagut ditzaketela adieraziz. Emaitza hauek mikroskopia fokukide bidez ziurtatu genituen, non aptameroen loturaz gain zeluletan barneratzeko duten gaitasuna neurtu genuen. Irudi errepresentatibo batean (2.B irudia, aptameroen seinalea gorrian), aptamero hautagaiak mieloma-zelulei (KMS-26, goian) lotu eta barneratzeko gai direla ikus daiteke, eta LMA zeluletan (ML-2, behean), aldiz, ez da seinalerik detektatzen. Emaitza hauek erakusten dute aptamero hautagaiak mieloma-zelulak ezagutu eta haietan barneratzeko gai direla, molekula garraiatzaile moduan erabilgarriak izan daitezkeela adieraziz.

2. irudia. Mieloma ezagutzen duten RNA aptameroen hautespena Cell-SELEX bidez.

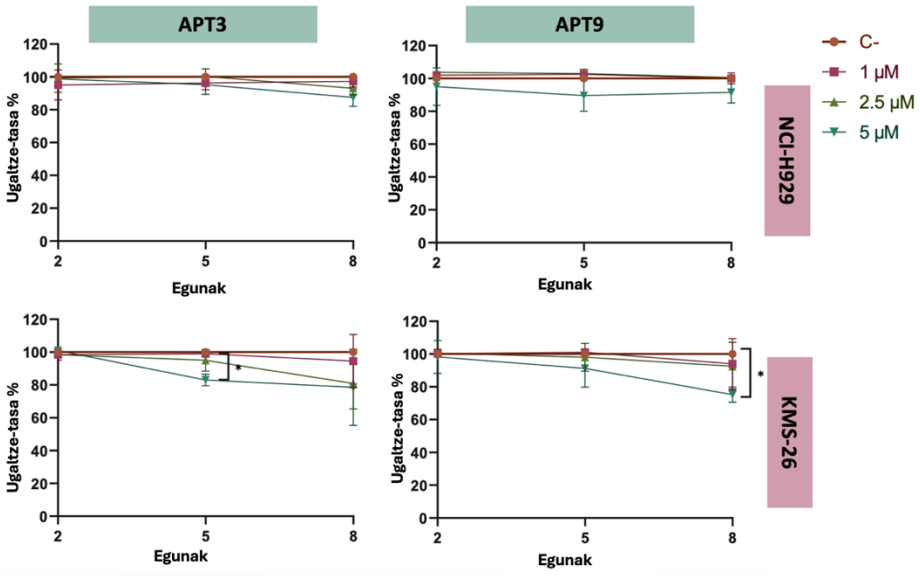


A) Aptamero hautagaien lotura fluxu-zitometria bidez neurtu zen 30 minutuko inkubazio osteko zelula positiboen portzentajea neurtuz. BTN, SAV eta UNST zutabeek fluxu-zitometriarako erabilitako kontrol ezberdinei egiten diete erreferentzia. N = 3 esperimentu independente burutu ziren. B) Aptamero hautagaien barneratzeko gaitasuna mikroskopia fokukide bidez neurtu zen 30 minutuko inkubazio ostean. PE seinale gorria fluoreszenteki markatutako aptamerotik dator, eta DAPIk zelularen nukleoak eta WGAk zelularen mintza markatzen dituzte. KMS-26 mieloma-zeluletan mintzean lotutako zein mintzaren barruko aptameroak ikusten dira SAV kontrolarekin alderatuz; ML-2 LMA zeluletan, aldiz, ez dago aptameroaren seinalerik. Mieloma: NCI-H929, KMS 28-BM, KMS-26 eta KMS-12; linfoma: OCI-LY-1; leuzemia linfoblastiko akutua (LLA): SEM; leuzemia mieloide akutua (LMA): ML-2.

Azkenik, aptamero hautagaiek beren kabuz mieloma-zeluletan lotu eta barneratzean eragin toxikorik zuten ikertu genuen. Horretarako, APT3 eta APT9 hautagaiek mielomako 2 zelula-lerroren ugaltzean zuten eragina neurtu genuen 8 egunez 5 mikromolarrera (□M) arteko kontzentrazioak erabiliz (3. irudia). NCI-H929 zeluletan ez genuen efekturik ikusi, eta KMS-26 zelulen ugaritze-tasan oso jaitsiera txikia ikusi genuen kontzentrazio altuenetan. Esperimentu hauek mieloma-zelula gehiagotan eta B linfozito osasuntsuetan egitea ezinbesteko ikusten badugu ere, lehen emaitza hauek iradokitzen dute

aptamero hautagaiak beren kabuz ez direla toxikoak eta molekula garraiatzaile seguru modura erabil daitezkeela.

3. irudia. Mieloma ezagutzen duten RNA aptameroen hautespena Cell-SELEX bidez.

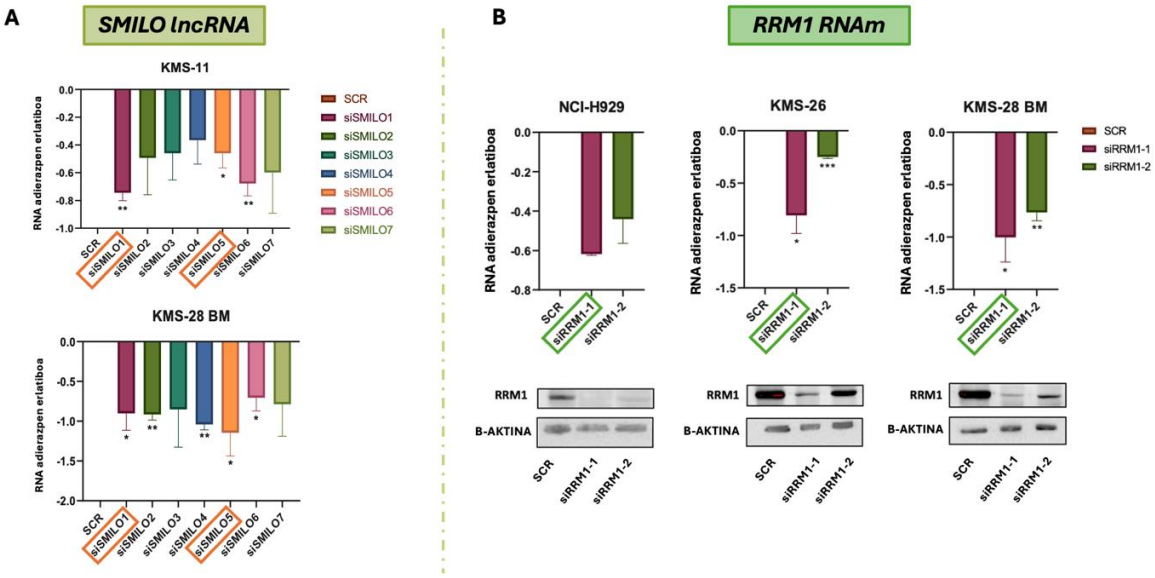


A) NCI-H929 eta KMS-26 mielomako zelula-lerroak 5 □M-era arteko aptamero-kontzentrazioekin tratatu ziren eta zelulen ugaltze-tasa neurtu zen 8 egunetan. Tratatutako zelulen ugaritze-tasa tratatu gabeko kontrolarekiko (C-) erlatibizatu zen egun bakoitzean. N = 3 esperimentu independente burutu ziren eta kalkulu estatistikoak Student-t testarekin egin ziren, *p < –0.05 esan nahi duelarik.

3.2. RNA onkogeniko hautagaien aurkako siRNAen identifikazioa eta etorkizunerako norabidea

Proiektuaren bigarren helburua zera da, mielomaren garapenean inplikatutako RNA ez-kodetzaileak isilaraziko dituzten siRNAren identifikazioa eta aptamero-siRNA molekula kimerikoen sintesia. Horretarako, aurrez aipatutako SMILO RNA ez-kodetzailearen aurkako siRNA eraginkorrenak identifikatu genituen bi mielomako zelula-lerroetan, 7 siRNA hautagaik SMILOren RNA mailan eragindako adierazpen-jaitsiera neurtuz RT-qPCR bidez (RNAren alderantzizko transkripzio-PCR kuantitatiboa) (4.A irudia). Era berean, kontrol positibo moduan, RRM1 gene kodetzailearen mRNAren aurkako 2 siRNA testatu genituen mielomako 3 zelula-lerro ezberdinetan RNA eta proteina-mailako adierazpen-jaitsiera RT-qPCR eta Western Blot bidez (4.B irudia). Gure taldeko aurretiazko lanek (8) erakutsi dute gene horren gehiegizko adierazpena mielomaren garapenarekin lotuta dagoela eta haren inhibizioak mieloma-zelulen heriotza dakarrela, beraz, RRM1aren aurkako siRNA-aptamero molekulak funtzionatzen badu, zelulen heriotza oso argia espero beharko genuke. Emaitza hauetatik abiatuta, SMILOren aurkako siSMILO-1 eta -5, eta RRM1aren aurkako siRRM1-1 aukeratu genituen siRNA onenen modura, APT3 eta APT9 aptamero hautagaiei lotzeko.

4. irudia. siRNAren eragina SMILO RNA ez-kodetzaile eta RRM1 mRNA kodetzaileen isilarazpenean.



A) SMILOren RNA mailako adierazpen-jaitsiera RT-qPCR bidez neurtu genuen. siRNA hautagaien adierazpen-balioak GUS gene konstantearekiko eta SCR (Scramble) siRNA negatiboarekiko erlatibizatu ziren. Balioak eskala logaritmikoan adierazita daude, non 0.2 logaritmoko aldeak adierazpen erdiari edo bikoitzari egiten dion erreferentzia. Kalkulu estatistikoak Student-t testarekin egin ziren, *p < –0.05, **p < 0.01 eta ***p < 0.001 esan nahi dutelarik. B) RRM1 gene kodetzailearentzat, proteina-mailako isilarazpena Western Blot bidez detektatu zen, karga-kontrol modura -aktina proteina konstantea erabiliz. RT-qPCR guztietarako N = 3 esperimentu independente burutu ziren.

4. Ondorioak

Cell-SELEX teknologia bidez mieloma-zelulei lotzeko gaitasunean aberastutako 10 RNA aptamero-familia identifikatu ditugu, eta horietatik 3 (APT1, APT3 eta APT9) modu espezifikoan mieloma-zeluletara lotu eta haietan barneratzeko gaitasuna dutela balioztatu dugu fluxu-zitometria eta mikroskopia fokukide bidez, mieloma-zeluletarako molekula garraiatzaile modura egokiak izan daitezkeela iradokiz. Gainera, APT3 eta APT9 aptamero-molekulak ez dira toxikoak mieloma-zelulentzat, potentzialki aptameroak zelula osasuntsuetara sartzeak eragin negatiborik izango ez lukeela iradokiz. Azkenik, mielomaren garapenean inplikatutako SMILO RNA ez-kodetzailea eta RRM1 RNA mezularia isilarazteko gai diren siRNAk identifikatu ditugu, aptamero-siRNA molekula kimerikoak garatzeko erabiliko direnak.

5. Etorkizunerako norabidea

Tamalez, lan honetan ez dugu aptamero-siRNA molekulak probatzeko aukerarik izan, beraz hurrengo pausoa laborategian molekula horiek ekoiztu eta mieloma-zeluletan duten eragina aztertzea izango da. Hasteko, molekula kimerikoek beren lana burutzen duten ziurtatuko dugu RT-qPCR eta Western Blot bidez ituak isilarazten dituztela ikusiz, eta, ondoren, isilarazpen horrek mieloma-zelulen hazkuntzan duen efektu toxikoa neurtuko dugu. Molekulek funtzionatzen badute, RNA zein proteina-mailako ituen isilarazpena eta gaixotasunarentzat beharrezkoak diren SMILO zein RRM1 kentzeak bideratutako mieloma-zelulen heriotza ikusi beharko genituzke.

Hori betetzen bada, hurrengo pausoa aptameroen eta aptamero-siRNA kimeren karakterizazioa izango da: aptameroen proteina edo molekula-ituaren identifikazioa, aptameroen eta kimeren opti-

mizazioa, dosiaren optimizazioa, molekulen egonkortasun-testak… Bestalde, estrategia hau siRNAk garraiatzeko egokia balitz, interesekoak diren beste edozein siRNA mieloma-zeluletara garraiatzeko aukera ona litzateke, mielomaren tratamendurako itu posibleen aukera zabaldu eta gaixoei aukera berriak emanez. Era berean, aptameroen itua karakterizatzen badugu, lotzen diren proteinak garrantzitsuak diren beste edozein gaixotasunen tratamendurako ere erabilgarriak izango dira.

6. Eskerrak eta oharrak

Proiektu hau ondorengo dirulaguntzei esker finantzatu da: Instituto de Salud Carlos III (ISCII) eta FEDER (PI17/00701, PI19/01352, PI22/00947), CIBERONC (CB16/12/00489), Fundació La Marató de TV3 (616/C/2019), Cancer Research UK (C355/A26819), FC-AECC-AIRC (Accelerator Award Programme), Multiple Myeloma Research Foundation Networks of excellence 2017 Immunotherapy Program Grant Award, International Myeloma Foundation (Brian Van Novis), Paula and Rodger Riney Foundation. Artikulu hau AAren doktoretza-tesiko emaitzetatik eratorria da. AAk doktoregoa Nafarroako Unibertsitatean egin du Espainiako Gobernuko Unibertsitate Ministerioko FPU (Formación de Profesorado Universitario) doktorego aurreko beka bati esker. Azkenik, nire tesiko zuzendari, laborategiko kide eta proiektu hau posible egin duten pertsona guztiak eskertu nahi nituzke.

7. Bibliografia

1. Braggio E, Kortüm KM, Stewart AK. SnapShot: Multiple Myeloma. Cancer Cell. 2015 Aza 9;28(5):678. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.014.
2. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020 Mar 24;95(5): 548-567. DOI: 10.10027/ajh.25791.
3. Warner KD, Hajdin CE, Weeks KM. Principles for targeting RNA with drug-like small molecules. Nat Rev Drug Discov. 2018 Uzt 6;17: 547-558. DOI: 10.1038/nrd.2018.93.
4. Goodall GJ, Wickramasinghe VO. RNA in Cancer. Nat Rev Cancer. 2021 Urt;21(1):22-36. DOI: 10.1038/s41568-020-00306-0.
5. Amundarain A. LncRNAs: Novel therapeutic targets to treat Multiple Myeloma with RNA-based therapies. [Doktorego-tesia]. Iruña: Nafarroako Unibertsitatea; 2023. 217 or. DOI: 10.15581/10171/67866.
6. El Moukhtari HS, Garbayo E, Amundarain A, Pascual-Gil S, Carrasco-León A, Prosper F, Agirre X, Blanco-Prieto MJ. Lipid nanoparticles for siRNA delivery in cancer treatment. J Control Release. 2023 Ira;361:130-146. DOI: 10.1016/j.conrel.2023.07.054.
7. Carrasco-León A, Ezponda T, Meydan C, Valcárcel LV, Ordoñez R, Kulis M, Garate L, Miranda E, Segura V, Guruceaga E, Vilas-Zornoza A, Alignani D, Pascual M, Amundarain A, Castro-Labrador R, San Martín-Uriz P, El-Omri H, Taha RY, Calasanz MJ, Planes FJ, Paiva B, Mason CE, San Miguel JF, Martin-Subero JI, Melnick A, Prosper F, Agirre X. Characterization of complete lncRNAs transcriptome reveals the functional and clinical impact of lncRNAs in Multiple Myeloma. Leukemia. 2021 Ots 17; 35:1438-1450. DOI: 10.1038/s41375-021-01147-y.
8. Apaolaza I, San José-Enériz E, Tobalina L, Miranda E, Garate L, Agirre X, Prosper F, Planes FJ. An in-silico approach to predict and exploit synthetic lethality in cancer metabolism. Nat Commun. 2017 Ira 6;8:459. DOI: 10.1038/s41467-017-00555-y.

0 negatiboa

0 negative

Arantzazu Lizartza Saizar

Medikuntzan graduatua EHUn. Familia eta Komunitate Medikuntzan espezializatua OSI Donostialdean (Osakidetza). Lehen Arretan egiten du lan.

aran.lizartza@gmail.com

Laburpena

Literatura zientifikora doitu ezin, baina Medikuntzarenak berarenak diren gatazka, hausnarketa, ironia, kontraesan eta edertasunetik abiatuta bestelako literatura - poesia- egiten da liburu honetan.

Gako-hitzak: literatura, poesia, Medikuntza.

Abstract

This book creates a different kind of literature -poetry- that cannot be adapted to scientific literature, but is based on the conflict, refection, irony, contradiction and beauty that are inherent to Medicine.

Keywords: literature, poetry, Medicine.

1. Mamia

Medikuntza ikas daiteke Anatomiako atlas, Farmakologiako tratatu edo Patologiako liburuetan; Medikuntzaren ezagutza zabaldu daiteke azken eguneraketa edo paper-ak irakurriz. Medikuntzaz jakiteko beste hiztegi bat osatu (kolangiopankreatografia, Daridodexant, kreatinkinasa) eta hizkuntza siglatara doitu behar da (“KOT” Kirurgia Ortopediko eta Traumatologia; “bb” behar badu...). Medikuaren buruan beti egonen da hurrengo eskema atzera-aurrera (lanean eta bizitzan): aurrekariak (ez ahaztu alergiak galdetzeaz), oraingo gaixotasuna, behaketa fisikoa, proba osagarriak, diagnostikoa eta plana.

Medikuntzaren praktikak, ordea, kasuan kasu, egunero irakasten dizkizu inon idatzi gabeko eta literatura zientifikoan lerrorik ez duten kontuak. Medikuntzaren praktikak edaten du, ezinbestean, Zientziaz gaindiko beste ezagutza-adarretatik; Filosofiatik, kasu. The Lancet-en plazaratuko ez diren, baina Medikuntzak Filosofiaren premia duela, arteriak zainena nola, adierazten duten poemak aurki daitezke 0 negatiboa poema-liburuan.

Liburua lau ataletan dago banatua, eta bidaia baten moduko bidea egitea du helburu: pazientetik mediku edo zaintzailera, gaixotasun baten ondorioz hildako alabarenera eta azkenik norbere gorputzera.

“Bizitza ez da laborategian kabitzen” da lehenengo atala, eta, lehenengo poeman argitzen da atalaren izenburuaren esanahia. Atal honetan, kritika-poemak daude; kritika egungo osasun-sistemaren egituraketari, osasunaren ulerkerari berari, erabiltzen dugun hizkuntzari, kapitalismoari, besteak beste:

Arantzazu Lizartza

“izen-abizen bat ez da hamar minutuan ezagutzen”, “ez ditut sekula gorputzak hustu”… Pazientea dago atal honetan erdigunean; tartean, beraz ulertuko ez ditugunak ere aipatuko dira, “Mesanotxeko argazkia” poeman kasu.

Bigarren zatia “Ematearen sindromea” deitzen da, eta “Zaintzaileak” deitzen den lehen poemak ematen dio zentzua liburuaren izenburuari; hots, 0 negatiboa kontzeptuari. Izan ere, jakina da 0 negatiboa odol-taldearen berezitasuna emaile unibertsala dela; jaso, ostera, beretik besterik ez duela egiten. Alegoria paregabea deritzot zaintzaileen/on rola azaltzeko: beti, edonori, emateko prest; jasotzeko, aldiz, gure eran, guretik. Hortik dator liburuaren izenburua, eta, bigarren atalean, eginkizun laboral zein sozial horrek —zaintzeak— dakartzanak biltzen dira.

Doluaz mintzo dira azken-aurreko ataleko poemak, gasolinaz perfumatutako poemak, dolu bat. Medikuntza ikastera bultzatu duen aita baten gaixotasuna, Graduko lehen urteko azterketa finaletan aitaren heriotza bera eta, egun, mediku gisa jada, bizipen horiek nola baldintzatu duten errimatzen da atal honetan. Liburuko atalik pertsonal eta garratzena, akaso:

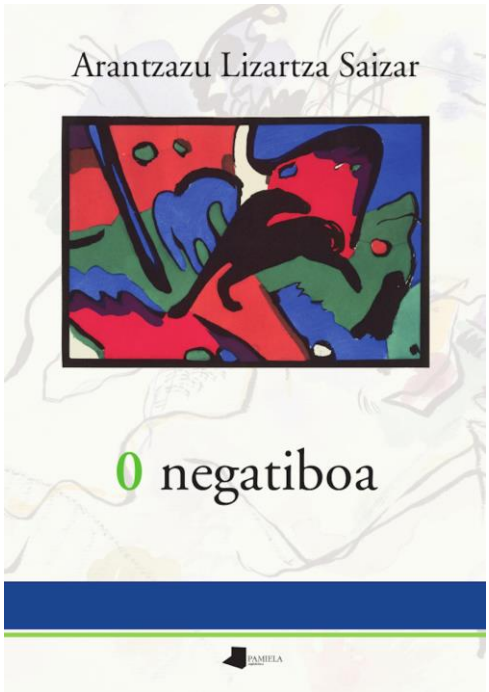
“Gorputza hiltzen denean, gorpua.

/ Aita hiltzen denean,…?”.

Amaierako atala “Bisturiak hautsontzian” da. Gorputzaren alderdi ilunak, gaixoaldiak, jasotzen dira azken poemetan. Izenburuak berak nahiko traza iluna du, eta bilatua izan da, sarrera bat emateko etorriko denari: bisturiak irekitzeko erabiltzen ditugu, ireki ahala azala zauritzen dugu, ordea, eta, era desegokian erabiliz gero, hautsontzian amaitu dezakete lantzetek. Hala dio hilerokoaren inguruko poema batek, adibidez: “Usadioa lapurtzen digutenean / zauriak egiten ditugu / azkazalak hilean behin / gorri koloreko manikura / luzitu dezaten”. Liburua ixten duen poema, errepikapenean oinarritutako poema bat da, non esaldi orok gorputza hitza duen abiapuntu, eta “Krak” batekin amaitzen da.

Kontrazalean, berriz, iruzurgile-sindromearen inguruko poema bat dago. Akaso zuetako inor ez da sentitu iruzurgile Medikuntzan?

Besterik gabe, Zientzia —eta, beraz, Medikuntza— poesiaz beteta dagoela aditzera emateko ahalegin bat izan da hau. Annie Ernaux idazle frantziarrak maiz esan bezala: “nire sentimenduak ere badira gureak, sozialak”. Horregatik, espero poema hauek, nireak bezainbeste, zuenak ere izatea.



Argitaletxea: Pamiela

Generoa: Poesia

Edizioa: 1

ISBN: 978-84-91724-44-5

Hizkuntza: Euskara

Argitalpen data: 2025 ira 16

Orri kopurua: 104

Alergia, zer da eta nola tratatzen da?

Allergy, what is it and how is it treated?

Larraitz Leunda Eizmendi[1], June Landa Alberdi[1], Miren Ercilla Liceaga[2], Maitane Umerez Igartua[2], Aitziber Lizardi Mutuberria[1], Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran[1], Mikel Urretavizcaya Anton[1], Idoia Beristain Aramendi[3], Leire Ulacia Epelde[1]

[1] Donostia Unibertsitate Ospitaleko farmazialariak
[2]Mendaro Ospitaleko farmazialariak
[3]Zumarragako Ospitaleko farmazilaria

larraitz.leundaeizmendi@osakidetza.eus

Laburpena

Alergia gaixotasun kroniko ohikoena da Europan, eta haren intzidentzia handituz doa herrialde aurreratuetan, batez ere kutsaduraren erruz. Gaixotasun alergikoek hainbat sintoma eragin ditzakete, baina ez dira modu berean agertzen pertsona guztiengan.

Alergiaren tratamenduak hiru estrategia ditu, alergenoak saihestea, immunoterapia espezifikoa erabiltzea eta tratamendu farmakologikoa. Gaixotasun alergikoetan hainbat sendagai erabili izan dira azken hamarkadetan. Azken urteetan, ingeniaritza genetikoaren teknikan aurrerapen handia egin da, eta sendagai berriei atea ireki diegu gaixotasun alergikoetan.

Gako-hitzak: alergia, gaixotasun alergikoak, histamina, E immunoglobulina, tratamendu farmakologikoa

Abstract

Allergy is the most common chronic disease in Europe, and its incidence continues to increase in developed countries, mainly due to pollution. Allergic diseases can cause many and varied symptoms, but they do not appear in the same way in everyone.

The treatment of allergies is based on three main pillars: avoidance of allergens, the use of specific immunotherapy, and pharmacological treatment. Various medications have been used for different types of allergies over the past decades, but in recent years significant advances have been made in genetic engineering techniques, opening the door to new therapeutic agents for allergic diseases.

Keywords: allergy, allergic diseases, histamine, immunoglobulin E, drug theraphy.

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

1. Etiopatologenia

Alergia terminoa grezieratik dator: allos “beste” edo “desberdin” eta *ergos* “erreakzioa” edo “erreaktibotasuna”. Hau da, erreakzio desberdina edo arraroa. Alergiaren jatorrizko definizioa Clemens Peter Freiherr von Pirquet mediku austriarrak (1906) proposatu zuen. Hitz honekin deskribatu ziren substantzia arrotzek organismoan eragiten zituzten erreakzioak. (1)

Alergia gaixotasun kroniko ohikoena da Europan, eta haren intzidentzia handituz joan da azken hamarkadetan. Espainiako biztanleriaren % 20-30ek patologia alergikoa du eta % 20k atopikoa.

Espainiako Alergologia eta Immunologia Klinikoaren Elkartearen arabera, eragin handiena duten kutsadura-iturriak industria-jarduerak eta hiri-trafikoa dira. Azken hiru hamarkadetan klima-aldaketak areagotu egin du kutsaduraren eragina.

Alergia giza sistema immunologikoak alergenoekiko duen erreakzio desegokia da. Pertsona osasuntsuetan alergenoek ez dute inolako sintomarik edo sentsibilizaziorik eragiten. Sistema immunologikoa arduratzen da partikula arrotzen kontra eta gorputza babesteko neurriak hartzen ditu. Erantzun desegoki hauek giza ehunetan kalteak sortzeko gai dira eta gaixotasun larriak sortu ditzakete. Coobs eta Gell-ek lau mekanismo immunopatogeniko edo hipersentikortasun-erreakzio mota deskribatu zituzten 1963. urtean (1. taula).

1. taula. Hipersentikortasun-erreakzioen motak
(Fernandez Moriano C. 2021 lanean oinarritua). (2)

	I Mota	II Mota	III Mota	IV Mota	
Erreaktibo immunitario a	E Ig	G Ig	G Ig	Th1 zelulak	Th2 zelulak
Antigenoa	Antigeno disolbagarri a	Zelulei atxikitako antigenoa	Antigeno disolbagarria	Antigeno disolbagarria	Antigeno disobagarria
Mekanismoa	Mastozitoen aktibazioa	FcR+ zelulak	FcR+ zelulak konplementu a	Makrofagoen aktibazioa	Eosinofiloen aktibazioa
Adibideak	Errinitis alergikoa, asma, anafilaxia	Hainbat medikamentur i alergia: penizilina..	Serumaren gaixotasuna, Arthurren erreakzioa	Ukipen-dermatitisa, tuberkulinare n erreakzioa	Asma kronikoa, dermatitis atipikoa,erriniti s kronikoa

E Ig: E immunoglobulina, G Ig: G immunolobulina, Th: linfozito laguntzaileak, FcR: Fc hartzailea

Hipersentikortasun-erreakzioaren klinika alergenoaren izaeraren eta organismoarekin kontaktuan sartzen den moduaren araberakoa da. Alergenoak gizartearen parte batentzat bakarrik dira patogenoak, hipersentikortasun-erreakzioak martxan jartzen dituztenentzat alegia. (3)

Alergenoak proteinak izaten dira gehienetan, baina proteina guztiek ez dute alergiak sortzeko gaitasunik. Noizbehinka, karbohidrato batzuek ere antigorputzak eta erreakzio alergikoak sortu ditzakete. Eragina duten faktoreak: tamaina, disolbagarritasuna, beste alergenoen antza izatea eta egonkortasun molekularra. Orokorrean alergenoak molekula handiak (10-60 kDa) eta uretan disolbagarriak izaten dira. Alergeno mota ohikoenak animalia- eta landare-erreinuetako proteinak dira, akaroetatik, polenetik, zuhaitzetatik, onddoetatik, katuen eta txakurren epitelio eta fluidoetatik, intsektuetatik, janarietatik edo himenopteroen ziztadetatik datozenak.

Faktore genetikoek alergietan duten garrantzia asko ikertu da. Cooke eta Van Der Veer izan ziren lehenengo aldiz alergiaren eta faktore genetikoen arteko lotura jakinarazi zutenak 1916. urtean. Gaur egun onartua dago alergiak ez direla heredatzen, baina bai ordea alergiko bilakatzeko aurretiko joera. (2)

Alergia sortzeko prozesuan hiru etapa bereiz daitezke:

1. Sentsibilizazio-fasea. Fase hau ezinbestekoa da erreakzio alergiko batean. Erantzun immunitario espezifikoetan, E Ig antigorputz antigeno espezifikoak zelula plasmatikoetatik sortzen dira, alergenoaren aurreko esposizioaren ondoren. Esposizio horietan alergenoaren kontaktua onartzen da, baina hurrengo kontaktuetan erreakzio alergikoa eragingo du.

2. Berehalako hipersentikortasun-erreakzioa edo anafilaxia. Alergenoarekin lehenengo kontaktua izatean sortutako antigorputzek hantura-zelulen (mastozitoak eta basofiloak) bitartekari biokimikoen desgranulazioa eta liberazioa sortzen dute, hala nola histamina, prostaglandinak, leukotrienoak (CD4, D4, E4), hidrolasa azidoak, proteasak, proteoglukanoak eta zitosinak. Bitartekari hauek alergiaren prozesu fisiopatologiko askorekin lotuta daude, adibidez: basodilatazioa, hodien iragazkortasuna, muskulu leunaren kontrakzioa eta neutrofilo eta beste zelula inflamatorioen erakarpen kimiotaktikoa.

3. Erreakzio berantiarra edo erantzun atzeratua: Antigenoarekin hasierako esposiziotik denbora batera (6-8 ordu) gertatzen da. Lehenengo fasean hasitako inflamazio-erreakzioaren progresioa da. Honen ondorioz, eosinofiloak eta monozitoak toki berean pilatzen dira eta aldi berean hauek beste bitartekari zitotoxikoak aska ditzakete.

2. Alergia mota ohikoenak

Erreakzio alergiko batek sortutako sindrome klinikoa hiru aldagairen araberakoa da: alergenoaren aurkako E Ig antigorputz kantitatea, alergenoa sartzeko bidea eta alergenoaren dosia. Gaixotasun alergikoek hainbat adierazpen izan ditzakete, eta ez dira modu berean agertzen pertsona guztiengan.

Alergiek gorputzeko hainbat ataletan izan dezakete eragina, digestio-aparatuan, esate baterako. Horren adibide dira sendagai edo elikagai batzuekiko intolerantziak: kakahueteak, soja, esnea, arrautza… Beste adierazpen batzuk arnasketa-arazoak izan daitezke, substantzia alergikoak arnas aparatutik sartzen direnean organismora, hala nola akaroak edo polena. Maiz agertzen dira azaleko adierazpenak ere. Kasu honetan, gerta daiteke alergenoak azalarekin kontaktu zuzena izatea (adibidez, detergenteak, kremak edo xaboiak), edo beste bide batetik hartutako zerbaitek larruazalean eragitea (adibidez, botikak edo elikagaiak).

Gaixotasun alergiko ohikoenak honako hauek dira: errinitis alergikoa, asma alergikoa, dermatitis atopikoa, urtikaria, angioedema eta anafilaxia. (1)

2.1 Errinitis alergikoa

Sudur-mukosaren hanturazko egoera bat da, hainbat sintoma dituena: dominstikuak, muki-jarioa, sudur-obstrukzioa, konjuntiba eta faringeko azkura, malkoak eta sinusitisa. Bi forma kliniko identifikatzen dira: a) sasoikoa (kasuen % 75 inguru), haren intzidentzia-fase gorena espezie alergenikoen polinizazio-sasoiarekin (udaberria) lotuta dago; eta b) iraunkorra, urtean zehar sintomen larritasuna aldatzen duena, nahiz eta sudur-kongestio kronikoa izan eta barne-belarrira heda daitekeen. Erreakzio alergikoa B linfozitoen aktibazioa eta T linfozitoen heltzea zehazten duten bitartekari kimikoen askapenaren ondorioz eragiten da. Horrela, histamina askatzen da sudur-mukosan eta konjuntiban, basodilatazioa eta edema eraginez, eta horrek sudur-obstrukzioaren sintomak sortzen ditu.

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

2.2 Asma alergikoa

Arnasbideen hantura kronikoak eragindako gaixotasuna da, egitura-aldaketa aldakorrak dituena eta adin guztietako haurrei eta helduei eragiten diena. Bronkioen hiperreaktibotasuna eta aire-fluxuaren oztopoa agertzen dira. Normalean, beheko arnasbideetako mastozito azpimukosen aktibazioak eragiten du alergenoak eraginda, eta horrek bronkokonstrikzio azkarra eta fluido- eta muki-jariaketa handitzea eragiten du. Horrekin batera, arnasketa zailtzen da, arnastutako airea biriketan harrapatuta geratzen delako.

Asma alergikoa, asma larrien % 40-50 da, haren oinarria th2 aktibazioan datza eta B linfozitoen aldaketek E Ig sortzeko prozesuan. (1)

Haren patogenian gehien parte hartzen duten alergenoak animalia- eta landare-erreinuetako proteinak dira.

2.3 Dermatitis atopikoa

Larruazaleko patologia ohikoenetako bat da. Hantura epidermikoak lesio-segida bat eragiten du, eta pixkanaka, okerrera egin edo kroniko bihurtu ahala, eritema, edema, besikulazio, exudazio, deskamazio eta likenifikazio faseetatik igarotzen dira. Azkura sintoma konstantea da kasu eta adin guztietan. Patogeniari dagokionez, E Ig-aren gehiegizko ekoizpena eta zelulen bidezko immunitatearen galera gertatzen da, kanpoko faktoreek bultzatuta. Asmaren eta atopien arteko harremana argia da. Asma larria duten pertsonen % 35ek dermatitis atopikoa dute, eta dermatitis atopikoa dutenen erdiek, aldiz, asma.

2.4 Urtikaria eta angioedema

Urtikaria larruazaleko dermatosi ohikoenetako bat da. Haren prebalentzia % 15-20 da, eta batez ere emakumeengan eta neraberazoan azaltzen da. Sintoma nagusia azkura da. Lesioak ia beti sakabanatuta daude, maizago agertzen dira estalitako guneetan (enborra, ipurmasailak edo bularra), eta normalean ordu gutxiren buruan beren kabuz sendatzen dira.

Larruazaleko geruza sakonak kaltetzen direnean angioedema izango genuke. Azkurarik gabeko edema lokalizatua da. Gehienetan aurpegian, betazaletan, ezpainetan, muki-mintzetan, genitaletan eta eskuen eta oinen atzealdean kokatzen da. Urtikaria eta angioedema batera edo bereizita ager daitezke. Urtikariaren, eritemaren, edemaren eta azkuraren kausa nagusia mastozitoen eta/edo basofiloen granuluetatik datorren histamina da. Basodilatazioaren erantzule diren beste substantzia basoaktibo batzuk ere agertzen dira: bradikinina, azetilkolina, azido arakidonikoaren metabolitoak (prostaglandinak, tronboxanoak eta leukotrienoak) eta osagarri-sistema. Horiek guztiek mastozitoen eta CD4 linfozitoen desgranulazioa eragiten dute urtikaria kronikoan.

2.5 Anafilaxia

Alergeno bat zuzenean odolera sartzen bada edo hesteetan azkar xurgatzen bada, odol-hodiekin lotutako ehun konektiboko mastozitoak aktiba daitezke. Aktibazio horrek anafilaxia sistemikoa izeneko sindrome arriskutsua eragiten du. Substantzia kaltegarriaren eraginpean egon eta minutu batzuetara ager daitekeen hipersentikortasun-erreakzio sistemiko hilgarria da. Sintomak honakoak dira: arnasa hartzeko zailtasuna, azkura, muki-mintzen hantura, digestio-nahasmenduak (goragalea, botaka, mina eta beherakoa) eta kolapso baskularra. Bizitza arriskuan jartzen duten kasuetan, sindrome honi shock anafilaktikoa deitzen zaio. Medikamentuekiko hipersentikortasun-erreakzioak oso larriak izan daitezke, eta hilkortasun-tasa esanguratsuekin lotuta daude (anafilaxiagatiko heriotzen % 20 sendagaien erruz dira).

3. Diagnostikoa

Alergia-probak pertsona batek zein substantziarekiko sentikortasuna duen identifikatzeko erabiltzen dira. Patologiaren eta erreakzio motaren arabera alergia-proben mota desberdinak hautatuko dira. Zalantzarik gabe, praktika klinikoan gehien erabiltzen den proba prick test deritzona da. E Ig-ak eragindako alergiak (berehalako hipersentikortasun-erreakzioa) ikertzeko erabiltzen da. Erantzuna minutu gutxiren buruan hasten da eta 15-20 minutu igaro ondoren gailurra hartzen du, eta orduak pasa ahala pixkanaka desagertzen joaten da. Oro har, ziztada-probak nahikoak dira berehalako hipersentikortasun-erreakzio gehienak detektatzeko, baina alergeno batzuen kasuan adibidez, sendagaiak edo himenopteroen (erle eta liztor) pozoia edo sentsibilizazio arina duten pertsonen kasuan, gerta daiteke eraginkorrak ez izatea. Kasu horietan, proba intradermikoak egitea gomendatzen da. Irakurketa ziztada-probetarako erabiltzen denaren antzekoa da, baina sentikorragoa da. Abantaila nagusia da hipersentikortasun atzeratua detektatzen duela, eta irakurketa atzeratuak egiten dira 24, 48 eta 96 ordu igaro ondoren (2).

Odol-analisiak eta in vitro probak ere egiten dira gaixotasun alergikoen azterketa osagarrirako. Hanturazko bitartekariak aztertu eta antigorputz motak ebaluatzen dira; teknika erabiliena E Ig espezifikoa edo osoa zehaztea da.

Azkenik, “susmagarriak” diren elikagai edo sendagaiekin erronka-probak (medikuaren zaintzapean dosi gero eta handiagoak ematea) egiten dira.

4. Tratamendua

Paziente alergikoen tratamendu integralaren oinarria osasun-heziketa da. Horrez gain, patologia alergiko baten tratamendua hiru estrategia hauetan laburbil daiteke: (4)

1. Alergenoak saihesteko neurriak. Neurri hauek funtsezkoak dira, hau da eman beharreko lehen urratsa. Hartu beharreko neurriak alergia motaren araberakoak dira. Neurri horiek kasu gehienetan zilegi dira eta sintomen maiztasuna eta intentsitatea hobetu dezakete, baina ezin dituzte alergenoak guztiz ezabatu.

2. Desentsibilizazioa edo immunoterapia espezifikoa. Alergia batzuetarako tratamendu profilaktiko eta sendagarri bakarra da, kausa tratatuz eta sintomen okertzea saihestuz.

3. Tratamendu farmakologikoa. Aurreko bi tratamenduak nahikoak ez badira, tratamendu farmakologikoarekin hasi behar da. Estrategia honek adierazpen klinikoak tratatu eta ehun kaltetuen hanturak eragindako sintomak arintzen ditu, erreakzio larriak saihestuz. Farmakoterapiak, sintomak kontrolatzeaz gain, pazientearen bizi-kalitatea ere hobetzen bu. Azken hamarkadetan bere eraginkortasuna eta segurtasuna nabarmen hobetu dira. Farmakoterapiaren barruan hainbat familia ditugu: antihistaminikoak, kortikoideak, sinpatikomimetikoak eta antigorputz biologikoak, esaterako.

4.1 Antihistaminikoak

Droga mota honen erabileraren hasiera XX. mendearen lehen erdian izan zen. 1910. urtean histamina aurkitu zen, eta erreakzio alergiko gehienen eta larruazaleko gorritasun eta hanturaren kausa nagusi bezala identifikatu zen. (1)

Talde gisa, zalantzarik gabe, patologia alergikoetan gehien erabiltzen diren sendagaiak dira. H1 antihistaminikoak erabiltzen dira errinitis akutu edo kronikoan, belar-sukarrean, konjuntibitisean, urtikarian, dermatitis atopikoan, intsektuen ziztadan. Azkura eta urradura kontrolatzeko erabiltzen dira, tratamendu sintomatiko gisa, baina ez dute onura nabarmenik eskaintzen asma bronkialerako, anafilaxia sistemikorako, angioedemarako eta alergia gastrointestinalean.

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

Erreakzio alergikoen ondorio asko (begietako azkura, sudur-jarioa, azalaren azkura) histaminaren ekintzak eragiten ditu. Botika hauek gai dira erreakzio alergikoaren hasierako fasean askatzen den histaminaren ekintza saihesteko, sudurreko azkura, dominstikuak, errinorrea eta konjuntibitis tipikoak murrizten lagunduz, baina eraginkortasun txikikoak dira sudurreko kongestioa kontrolatzeko.

H1 antihistaminikoek erabilera sistemikoaz gain, topikoa, okularra eta sudurrekoa ere badute. Formulazio horien abantaila haien ekintza lokala eta azkarra da, nahiz eta neurri batean xurgatu eta zirkulario sistemikora pasa. Molekula horiek sudur-jarioak, dominstikuak, begietako, sudurretako eta eztarriko azkura arintzen dituzte. Azelastinak eta lebokabastinak aurkezpen oftalmikoa eta sudurrekoa dute.

Gaur arte, lau histamina-hartzaile mota identifikatu dira. H1 et H2 hartzaileak zelula askotan daude (endotelioan, epitelioan, muskulu leunean, neuronan eta sistema immunitarioko zeluletan) eta aktibatzen direnean erreakzio alergikoaren fase desberdinak estimulatzen dituzte. H3 eta H4 hartzaileak gutxiago hedatuta daude, baina azkura eta erreakzio inflamatorio immunearen fase desberdinak eragiten dituztela dakigu. H1 hartzaileen kontrako antihistaminikoak dira gehien erabiltzen diren sendagaiak.

4.1.1 Lehen belaunaldiko H1 antihistaminikoak (AH1) (klasikoak edo sendatzaileak)

Lehen belaunaldiko AH1ak duela 70 urte baino gehiago erabiltzen dira, baina erabilera klinikoan hainbat murrizketa dituzte: Erraz zeharkatzen dute muga hematoentzefalikoa eta eragin desiragaitzak sortzen dituzte nerbio-sistema zentralean. Espezifikotasun eskasa dute, eta efektu kaltegarriak eragiten dituzte antimuskariniko, antiserotoninergiko eta antiαadrenergiko gisa. Indize terapeutiko baxua eta toxikotasun-arrisku handia dute.

AH1 klasiko batzuk erabiltzen dira oraindik ere, adibidez:

Dexklorfeniramina: erabilera parenteralerako eskuragarri dagoen AH1 bakarra da, erreakzio alergiko sistemikoak (urtikaria, anafilaxia) tratatzeko.

Hidroxizina: efektu sedatzaileagatik nabarmentzen da, eta urtikarian edo azkura bizia duten dermatitisetan erabiltzen da.

Ketotifenoa: haurrengan erabili izan da asmaren prebentzioan, nahiz eta talde honetako AH1en efektu kaltegarri batzuk izan.

4.1.2 Bigarren belaunaldiko H2 antihistaminikoak (AH2) (ez-sedatzaileak)

Azken 30 urteetan garatu diren sendagai hauek hautakorragoak dira, ia ez dute hesi hematoentzefalikoa zeharkatzen. Haien efektu luzatuak egunean behin edo bitan soilik hartzea ahalbidetzen du. Ezaugarri horiek mesedegarriak dira errinitis alergikoaren, konjuntibitis alergikoaren eta urtikaria kronikoaren tratamenduan, non entsegu kliniko ugaritan frogatu den erabilgarritasuna.

Adibidez: zetirizina, loratadina, desloratadina, levozetirizina, ketotifenoa, bilastina.

4.2 Kortikoideak

Glukokortikoideak hormona adrenokortikalaren analogoak dira, baina ia mineralokortikoide ekintzarik gabeak. Besteak beste, ekintza antiinflamatorio eta immunosupresore indartsua dute, gaixotasun alergikoetan dagoen hantura kontrolatzeko erabiltzen dena. Ekintza-mekanismoa konplexua eta askotarikoa da: zelulara sartzean zitoplasmako hartzaile bati lotzen zaizkio, eta sortzen den konplexuaren eta DNA nuklearraren arteko elkarrekintzak jarduera eragiten du. Hainbat gene aldatu edo ezabatzen ditu, eta ekintza ordu batzuk igaro ondoren hasten da eta efektu maximoa tratamenduaren egun edo

aste batzuen ondoren lortzen da. Hala ere, efektu batzuk bide ez-genomiko baten bidez ere eragiten dituzte, ekintza azkar hasten delarik, baina xehetasunak ez dira hain ondo ezagutzen. Glukokortikoideen efektu desiragaitzak ohikoak dira; aukeratutako molekularen, erabilitako dosiaren eta batez ere erabilitako denboraren arabera aldatzen dira. Gehienetan kortikoideen efektu desiragaitzak prozesu itzulgarriak izaten dira, osteoporosia eta haurren hazkunde-atzerapena izan ezik. Kortikoideekin tratamendu luzea eginez gero, tratamendua pixkanaka kendu behar da, giltzurrun gaineko guruinak bere funtzioa berreskuratu ahal izateko.

Kortikoideen erabilera ezberdinak daude, halaber kortikoide sistemikoak, kortikoide inhalatuak, sudur-kortikoideak eta kortikoide topikoak bereiz ditzakegu.

Kortikoide sistemikoen aukeraketa potentziaren, ekintza farmakologikoaren iraupenaren eta ekintza mineralokortikoidearen arabera egiten da. Beheko taulan laburbiltzen dira kortikoideen potentziak eta iraupena (2. taula).

2. taula. Glukokortikoide sistemiko nagusiak, glukokortikoideen potentzia hidrokortisonarekin alderatua (BOT Plus. Catálogo de medicamentos 2025 lanean oinarritua). (5)

Printzipio aktiboa	Potentzia glukokortikoidea	Erdibizitza biologikoa (h)	Ekintzaren iraupena	Potentzia mineralokortikoidea
Betametasona	25-30	36-54	Luzea	Ez
Deflazakort	5-10	36-48	Luzea	Ez
Dexametasona	25	36-54	Luzea	Ez
Fludrokortisona	10	18-36	Ertaina	Altua
Hidrokortisona	1	8-12	Motza	Ertaina
Metilprednisolona	5	18-36	Ertaina	Ez
Prednisolona	4	18-36	Ertaina	Baxua
Prednisona	4	18-36	Ertaina	Baxua
Trianzinolona	5	18-36	Ertaina	Ez

h: ordu

Kortikoide inhalatuak (KI) dira asma iraunkorraren tratamenduaren oinarria. Kortikoideak zuzenean bronkioetako mukosan administratzeko aukerak dosiak murriztea ahalbidetu du, eta horrela bigarren mailako efektu sistemikoak gutxitzen dira. Hala ere, garrantzitsua da espaziadore-kamerak edo hauts lehorreko gailuak erabiltzea eta inhalazioaren ondoren aho-garbiketa egitea, xurgapen sistemikoa eta tokiko bigarren mailako efektuak gutxitzeko. Dosi altuak erabiltzen badira edo kortikoideak beste bide batzuetatik (sudur, topiko…) gehitzen badira, batzuetan giltzurrun-gutxiegitasunaren zeinu klinikoak ager daitezke; horregatik, hobe da beste sendagai batzuk gehitzea KI dosi altuak saihesteko. Paziente bakoitzarentzat dosi egokia izango da gaixotasunaren kontrola lortu eta bigarren mailako efektuen arrisku txikiena bermatzen duena. Beheko taulan agertzen dira KI erabilien potentziak (3. taula).

3. taula. KIen potentzia (eraginkortasun/segurtasun saiakuntza klinikoen emaitzetan oinarritua) (GEMA 5.5-gidan oinarritua). (6)

Sendagaia	**Dosi baxua (µg/egun)**	**Dosi ertaina (µg/egun)**	**Dosi altua (µg/egun)**
Budesonida	200-400	401-800	801-1.600
Beklometasona dipropionatoa	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beklometasona oso fina*	100-200	201-400	>400
Ziklesonida	80-160	161-320	321-1.280
Flutikasona propionatoa	100-250	251-500	501-1.000
Flutikasona furoatoa	-	92	184
Mometasona furoatoa** (Twisthaler®†)	200	400	800
Mometasona furoatoa** (Breezhaler®††)	62,5	127,5	260
Mometasona furoatoa** (Breezhaler®†††)	-	-	136

*Beklometasona dipropionatoa partikula oso finetakoa.
**Dosia DPI gailu motaren eta inhalaziorako hautsaren formulazioaren araberakoa da. Mometasona furoatoa (MF) duen gailua aldatzean aurkezpenen arteko baliokidetasunak kontuan hartu behar dira.
†Asmanex Twisthaler® (MF osagai bakarra).
††Atectura/Bemrist Breezhaler® (MF/IND konbinazio bikoitza).
†††Enerzair/Zimbus Breezhaler® (MF/IND/GLY konbinazio hirukoitza).

Sudur bidezko kortikoideak dira errinitis alergikoa kontrolatzeko sendagai eraginkorrenak. Ikerketek erakusten dute bioerabilgarritasun sistemiko eskasa eta segurtasun-profil ona dutela. Bereziki eraginkorrak dira sintoma nagusia sudur-obstrukzioa denean. Gaur egun erabiltzen diren molekulak hauek dira: beklometasona, budesonida, triamzinolona, mometasona, flutikasona. Antihistaminikoekin batera formulatutako sudurreko espraiak ere badaude.

Kortikoide topikoak batez ere dermatitis atopikoa tratatzeko erabiltzen dira, hidratazio-neurriak eta eragileen saihestea nahikoa ez direnean. Gehienetan txanda laburretan (13 aste) erabiltzen dira, baina kasu larrienetan erabilera luzeagoa beharrezkoa izan daiteke. Dosi minimo eraginkorra erabili behar da efektu desiragarrien agerpena murrizteko. Kortikoide topikoek eragin desiragaitz sistemiko eta tokikoak (bereziki azal-atrofia) sor ditzakete. Efektu horiek hainbat faktoreren araberakoak dira: molekulen ezaugarriak (potentzia), prestakinaren kontzentrazioa, erabilitako eramailea/garraiatzailea (ukenduek xurgapen handiagoa lortzen dute, pomaden, kremaren eta lozioaren aurrean), gorputz-azalera eta tratamenduaren iraupena.

4.3. Simpatikomimetikoak

Simpatikomimetikoak (SM) hartzaile adrenergiko desberdinetan eragiten duten sendagaiak dira. Laburbilduz:

- α1 hartzaileen estimulazioak basokonstrikzioa eta tentsio arteriala handitzea eragiten du.
- β1 hartzaileen estimulazioak bihotzaren inotropismoa eta kronotropismoa handitzen ditu, automatismoa areagotuz.

- β2 hartzaileen estimulazioak muskulu leunaren erlaxazioa eragiten du. Muskulu leunaren erlaxazioarekin bronkodilatazioa eta basodilatazioa eragiten dute. Sistema kardiobaskularrean eta arnas sisteman duten eragin azkarrari esker, SMak oso erabilgarriak dira gaixotasun alergikoetan.

4.3.1 Adrenalina

Adrenalina α eta β hartzaileak estimulatzen dituen SM natural indartsua da. Anafilaxiaren tratamendurako lehen aukerako sendagaia da, bere efektu azkarrak sintoma larriak (glotis-edema eta bronkokonstrikzioa) arindu baititzake. Erabilera zain barnekoa, intramuskularra eta larruazalpekoa izan daiteke. Oinarri berarekin erabiltzen da asma-krisi larrian.

4.3.2 B2 agonistak

Bronkodilatadore ekintza dute, bronkioetako muskulu leuna erlaxatuz, eta horregatik erabiltzen dira asman. Dosi altuetan bigarren mailako efektuak sor ditzakete, hala nola odol-hodien dilatazio perifeerikoa, dardara edo takikardia. Talde honetako ordezkari nagusiak hauek dira:

- SABA (iraupen laburreko beta-2-adrenergikoa). Salbutamola. Arnasbidetik, ahoz edo zain bidez erabil daiteke. Arnasbidea da lehen aukerakoa, efektu azkarra lortzen duelako dosi minimoarekin. Nebulizatuta, dosi finkoko aerosolean edo hauts lehorreko gailuan administratu daiteke asma-krisiaren tratamendurako. Aho bidez, arnasbidean arazoak daudenean erabiltzen da (haur txikiak, teknika txarra edo inhalazio-sistemarik eza), eta zain bidez asma larrian. Terbutalina salbutamolaren antzeko sendagaia da, ahoz edo hauts lehorreko gailuarekin inhalatuta administratu daitekeena.

- LABA (iraupen luzeko beta-2-adrenergikoa). Salmeterola eta formoterola. Arnasbidetik erabiltzen dira eta salbutamolaren aldean efektuaren iraupen luzeagoa dute (12 ordu arte). Ez dira monoterapian bronkodilatadore gisa erabili behar, kortikoide inhalatuarekin batera baizik. Bilanterola, LABA ekintza ultraluzea duen βmimetiko berriena da. Asma iraunkorraren tratamendurako erabiltzen da, hauts lehorreko gailu inhalatu batean administratzen da, kortikoide inhalatu batekin (flutikasona furoatoa) batera, 24 ordurik behin.

4.3.3 Sudur-deskongestiboak

α1-2 agonista adrenergikoen eraginaren basokonstrikzio-efektuari esker, errinitis alergikoan erabiltzen dira, beste neurri batzuei erantzuten ez dien sudur-obstrukzioa tratatzeko. Denbora laburrez erabiltzen dira kongestioa arintzeko eta sudur bidez administratutako beste sendagaien ekintza ahalbidetzeko. Bi taldetan bana daitezke:

- Ahozko erabilera: eraginkorrak dira eta ez dute errebote-efekturik eragiten, baina arriskuak dituzte elkarrekintza farmakologikoengatik eta efektu sistemikoengatik, hala-nola takikardia, urduritasuna, insomnioa eta haluzinazioak. Ez dira 7-10 egun baino gehiagoz erabili behar, bigarren mailako efektuen eta tolerantzia farmakologikoaren arriskuagatik. Normalean AH1ekin konbinatuta merkaturatzen dira. Erabilienak pseudoefedrina, fenilefrina eta fenilpropanolamina dira.

- Sudur-erabilera: aste bat baino gehiagoz erabiltzen badira, errebotezko sudur-kongestioa eragin dezakete. Gainera, sudur-mukosaren bidezko xurgapenagatik efektu sistemiko desiragaitzak sor ditzakete (sistema kardiobaskularrean eta nerbio-sistema zentralean [NSZ]). Erabilienak fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tramazolina eta xilometazolina dira.

4.4 Antigorputz monoklonalak

Azken urteotan DNA birkonbinatuaren teknologiaren bidez lortutako farmako biologikoak garatu dira, eta Th2 zitokinen inhibizioa dute helburu. Sendagai hauek eraginkorrak dira hainbat patologiatan.

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

Momentuz asma larria, dermatitis atopikoa, urtikaria, poliposia, esofagitis eosinofilikoa, BGBK (biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa) eta errinosinusitisa tratatzeko onartu dira, batez ere larriak eta lehen lerroko tratamendu estandarrari erresistenteak direnean. (2)

Kontrolatu gabeko asma larria (KGAL), tratamendua jaso arren gaizki kontrolatuta irauten duen gaixotasun asmatikoa da. GINA (asmarako ekimen globala) eskalaren arabera azkeneko pausoan daude onartuak antigorputz monoklonalak, KI dosi altuak gehi LABA bat hartuta edo ahotik hartzeko glukokortikoideak, gutxienez 6 hilabetez hartuta. (7).

Gaur egun, farmako bilologikoen zenbait aukera daude, bai fenotipo alergikoan, bai eosinofilikoan ere. Hiru antigorputz monoklonal daude 5 interleuzina (IL5) blokeatzen dutenak: benralizumab, mepolizumab eta reslizumab. Bat E Ig-ari lotzen zaiona: omalizumab; beste bat IL-4 eta IL-13aren aurkako efektua duena: dupilumab; eta beste bat TSLParen aurkakoa: reslizumab. Oro har, antigorputz monoklonalen segurtasun-profila onargarria da, eta kontrako efektuen intzidentzia txikia. Beheko taulan adierazten dira haien ezaugarri nagusiak (4. taula).

4. taula. KGALaren tratamenduan onartutako farmako biologikoak eta haien ezaugarriak (GEMA 5.5 gidan oinarritua). (6)

Biologikoa (KGAL)	Espainian IPT onarpena	Jarduera-mekanismoa	Proba klinikoak	Bigarren mailako efektu ohikoak	Administrazioa
Omalizumab	≥6 urte, asma alergiko larria, E Ig 30-1.500 UI/ml, FEV1 < % 80	E Ig zirkulatzaileari lotu eta hartzaileetara lotura eragozten du	Exazerbazioen % 34ko murrizketa, baina ez sintoma edo birika-funtzioaren hobekuntza nabarmenik	Injekzio-lekuko erreakzioak, buruko mina, sabel goialdeko mina	75-600 mg SK 2-4 astean behin, pisuaren eta E Ig mailaren arabera. Etxean administratu daiteke
Mepolizumab	≥ 6 urte, asma eosinofiliko errefraktarioa Eo ≥ 500 edo <500 eta 2 exazerbazio larri / 1 ospitaleratze	IL-5 blokeatzen du	Exazerbazio larrien % 53ko murrizketa eta OSBZ eta funtzio pulmonarraren hobekuntza	Injekzio-lekuko erreakzioak, buruko mina, faringitisa, sukarra, bizkarreko mina, hipersentikortasuna	6-11 urte: 40 mg 4 astean behin; ≥12 urte: 100 mg 4 astean behin. Etxean administratu daiteke
Reslizumab	≥18 urte, asma eosinofiliko larria, KI + beste kontrolatzaile bat, Eo ≥ 500	IL-5 hartzaile-domeinuari lotu eta haren lotura galarazten du	Exazerbazioen % 54ko murrizketa ≥400 Eo eta ≥1 exazerbazioa zituzten pazienteetan	CPK mailaren igoera odolean	3 mg/kg ZB 4 astean behin. eguneko ospitaleetan
Benralizumab	≥18 urte, asma eosinofiliko larria, GCI + LABA, Eo ≥ 500 edo <500 eta exazerbazio larriak	IL-5 hartzailearen α azpiunitateari lotu eta eosinofiloen ezabaketa zuzena eragiten du	Exazerbazioen % 57ko murrizketa eta birika-funtzioaren hobekuntza	Injekzio-lekuko erreakzioak, faringitisa, buruko mina, hipersentikortasuna	30 mg SK 8 astean behin (lehen 3 dosiak hilean behin). Etxean administratu daiteke
Dupilumab	≥6 urte, asma larria T2 markatzaileekin (Eo ≥ 300 edo FENO ≥ 25 ppb) edo kortikoideen mendekoa	IL-4 hartzaileare α azpiunitatea blokeatzen du (IL-4 eta IL-13aren aurkako	Exazerbazio larrien % 50eko murrizketa eta OSBZ, sintomen kontrola eta birika-funtzioaren hobekuntza EKAetan. Ahozko	Injekzio-lekuko erreakzioak, odoleko eosinofilia iragankorra (% 4-13)	Hasierako dosia: 400 mg; ondoren: 200 mg SK 2 astean behin (asma eosinofiliko/T2). 300 mg SK kortikoideen

		efektua)	GCOaren mantentze-dosia murrizten du. Sudur-poliposiaren tratamenduan eraginkorra		mendekoetan edo dermatitis atopikoarekin. Etxean administratu daiteke.
Tezepelumab	≥12 urte, asma larria, dosi altuko KI + LABA eta/edo LAMA, eta azken urtean ≥2 exazerbazio larria GCOa behar izango dituztenetan	TSLParen aurkako giza antigorputz monoklonala (G Ig2λ), epitelio jatorriko alarmina taldekoa	Exazerbazioen murrizketa nabarmena (% 66-71), hiperreaktibitate bronkialaren murrizketa, funtzio pulmonarraren eta bizi-kalitatearen hobekuntza. Eraginkorra baita Eo < 150 eta FENO < 25 denean ere	Injekzio-lekuko erreakzioak, faringitisa, artikulazioetako mina, larruazaleko erupzioa	210 mg SK 4 astean behin. Etxean administratu daiteke.

Laburdurak: IPT: tratamenduaren posizionamenduaren txostena; SK: larruazalpekoa (subkutaneoa); ZB: zain barnekoa (intrabenosoa); OSBZ / CVRS: osasunarekin loturiko bizi-kalitatea;EKA: saiakuntza klinikoa, Eo: eosinofiloa, FEV1: arnasa botatzeko bolumen behartua lehenego segundoan; KI: kortikoide inhalatua; LABA: iraupen luzeko beta-2-adrenergikoa; E Ig:E immunoglobulina ; GCO: ahozko glukokortikoidea; CPK: kreatina fosfokinasa.

4.5 Beste familia batzuk

Antileukotrienoek edo leukotrienoen antagonista selektiboek asman duten eraginkortasuna frogatu duten beste sendagai-familia bat osatzen dute (leukotrienoek asman eragiten dituzten efektuak blokeatuz) eta, neurri txikiagoan, errinitis alergikoan. Diseinu molekularraren bidez lortutako sendagaiak dira, eta horien artean montelukast bakarrik dago baimenduta gaur egun. Aho bidez ematea gomendatzen da eguneroko dosi bakarrean, hobeto gauez. (1)

Xantinak fosfodiesterasen inhibitzaile ez-selektibo gisa jokatzen dute. Bronkio-asmaren tratamenduan gehien erabilitako sendagaietako bat zen, batez ere haurrengan, bronkio-muskuluak erlaxatzen, hantura inhibitzen eta arnasketa estimulatzen baitu. Hala ere, orain bigarren mailan geratu da haren erabilera, neurri batean beste sendagai batzuek baino potentzia bronkodilatatzaile txikiagoa duelako. Gaur egun teofilina laguntzaile bezala erabiltzen da asma-krisi larrietan.

Antikolinergikoek hartzaile muskarinikoak blokeatzen dituzte, eta eragin bronkodilatadore eta antijariatzailea dute arnas aparatuan. Talde honetako ordezkari nagusiak hauek dira:

SAMA: iraupen laburreko antikolinergikoa edo antimuskarinikoa. Ipratropio bromuroa da talde honetako ordezkari nagusia. Asma-krisi ertain eta larrien tratamenduan du eraginkortasuna, eta βmimetikoekin batera erabiltzen dira. Inhalaziorako aurkezpenak nebulizazio bidez edo dosi finkoko aerosolean daude.

LAMA: iraupen luzeko antikolinergikoa edo antimuskarinikoa. Glikopirronioa, tiotropioa eta umeklidinioa dira ordezkari nagusiak. Inhalazioz administratzen dira asmaren mantentze-terapiaren barnean, IK eta LABArekin batera, inoiz ez dira bakarrik erabilili behar.

5. Bibliografia

1. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. 2021. 2ª Ed. Bilbao: Fundación BBVA. ISBN:978-84-92937-83-7. Eskuragarri: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2021/10/Libro-enfermedades-alergicas_FBBVA.pdf
2. Fernández Moriano C. La alergia y su farmacoterapia. Panorama Actual Med. 2021; 45(445): 711-738
3. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) [Internet]. ¿Qué es la alergia? 2019 [Kontsulta: 2025/10/15]. Eskuragarri: https://www.seaic.org/pacientes/que-es-la-alergia
4. World Allergy Organization [Internet]. Education/Alergic desease resource center. [Kontsulta: 2025/10/15]. Eskuragarri: https://www.worldallergy.org/education-programs/education/adrc
5. Bot Plus. Catalogo de medicamenteos 2025. ISBN13: 978-84-87089-47-3. 1323. or.
6. Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. GEMA 5.5. [Kontsulta: 2025/10/15]. Eskuragarri: https://www.gemasma.com

7. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma managemente and prevention. [Kontsulta:2025/10/15]. Eskuragarri: https://www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf

Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien, i-botika fitxen eta sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioen azken hilabeteak (2025eko urtarriletik abendura)

Medicine Information: INFAC, recent updates on new medicines, i-botika fact sheets, and recommendations for the rational use of medicines (January–December 2025)

INFAC erredakzio-batzordea, Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio-batzordea, i-botika batzordea eta sendagaiak zentzuz erabiltzeko erredakzio-batzordeak

Lehen Mailako Arretako Farmazialariak. Barrualde-Galdakaoko ESI

farmacia.barrualde-galdakao@osakidetza.eus

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 sentzuz erabiltzea: gomendioak osasun profesionalentzat sendagaien erabilera hobetzeko.

INFAC buletinak, botika berrien ebaluazioak, 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.

Hauexek dira 2025eko hilabeteetan argitaraturiko aleak:

1. INFAC buletina

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

1.1 Dementziaren sintoma psikologiko eta konduktualak kudeatzea

Dementzien sintoma psikologiko eta konduktualak (DSPK) osasun-emaitza eskasekin lotzen dira eta dementziaren alterazio kognitibo eta funtzionalak ez bezala, sintoma psikologiko eta konduktualak episodikoak izaten dira, horregatik zailagoak dira prebenitzen eta tratatzen.

Gaur egun, farmako antipsikotikoak, beste psikofarmako batzuekin batera (antidepresiboak, antsiolitikoak, hipnotikoak eta lasaigarriak), erruz erabiltzen dira halako pazienteak baliabide kimikoen bidez eusteko eta horrek kezka eragiten du.

Buletin honetan DSPKei heltzeko gomendio sorta bat proposatzen da, betiere pertsona ardatz hartuta, dementzia dutenek antipsikotikoak zuhurtziaz erabil ditzaten. Esku-hartze ez farmakologikoak, tratamendurako lehen aukera gisa proposatzen dira edo, hala badagokio, tratamendu farmakologikoarekin batera.

1.2 Sexu-transmisiozko infekzioen tratamendua

Euskadiko GIB eta STI Plan Estrategikoaren datuek erakusten dutenez, azken 10 urteetan, sexu-transmisiozko infekzioen (STI) hazkundea iraunkorra izan da, are nabarmenagoa azken lau urteetan (2020-2023).

Buletin hau lehen mailako eremuan helduengan, haurdunak barne, eman daitezkeen hainbat STIren tratamendu farmakologikoari buruzkoa da eta indarrean diren gida klinikoen gomendioak ditu oinarri baina inguruneko epidemiologiaren eta antibiotikoekiko sentikortasunaren arabera egokituta. Gainera, beste baliabide batzuk jasotzen ditu, hala nola prebentzio-neurriak, kontsulta espezializatuetako kontaktuak, eta eskuragarri dauden informazio-loturak. Ez dira jasotzen, ez hepatitisak, ez GIB/HIESA, ez beste infekzio batzuk, adibidez, pedikulosia edo sarna.

1.3 BGBK-aren tratamendu farmakologikoa

Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) ohiko gaixotasuna da eta morbilitate eta heriotza-tasa handiak ditu. GOLD gidaren bertsioek aldaketak izan dituzte BGBKaren definizioan, sailkapenean eta maneiuan, baina tratamendu-gomendioetan izandako aldaketak ez dira praktika klinikora eraman pazienteen zati handi batean.

Buletin honen helburua da BGBKaren tratamendu farmakologikoa eguneratzea GOLD 2024 gidaren azken eguneratzea oinarritzat hartuta. Bertan jorratzen dira BGBKaren tratamendua, BGBKaren exazerbazinoaren tratamendua, kortikoide inhalatuak BGBKa tratatzeko noiz eta nola kendu, eta inhalagailuen hautatzea.

1.4 Nola tratatu insomnioa adineko pertsonengan

Insomnioa loaren kantitateagatiko edo kalitateagatiko asegabetasun gisa definitzen da, eta iraunkorra da (astean gutxienez 3 aldiz, gutxienez 3 hilabetez). Garrantzitsua da gaindiagnostikoa ekiditea insomnioa lo-zailtasunei buruzko kezketatik bereiziz; izan ere, insomnioaren "etiketa" farmako hipnotikoen preskripzioarekin lotzen da maiz, eta farmako horien onura/arrisku erlazioa epe luzera ez dago argi.

Buletin honetan, adinekoen insomnioa maneiatzeko esku-hartzeak berrikusten dira, besteak beste, tratamendu ez-farmakologikoa, tratamendu farmakologikoa eta depreskripzioa. Depreskripziorako pautak proposatzen dira eta pazienteei lagundu diezaiekeen informazioa ere ematen da.

1.5 Medikamentuen erabilera haurdunaldian

Hainbat sistema daude medikamentuek haurdunaldian sortzen dituzten arriskuak sailkatzeko edo kategorizatzeko, eta batzuek eta besteek ezberdin jokatzen dute medikamentuen efektu teratogeno

potentziala esleitzeko garaian, horregatik komeni da erreferentzia-iturri bat baino gehiago kontsultatzea. Ez dira medikamentu “seguruen” zerrenda itxiak erabili behar, informazioa aldatu egin daitekeelako denboraren joanean.

Buletin honetan haurdunaldiko patologia nagusietarako gomendatzen diren medikamentuen erabilerari buruzko informazio eguneratua ematen da. Horrez gain, osasun-profesionalentzako kontsulta-iturriak ere erantsi dira.

1.6 Farmako hipolipemiatzaile berriak: azido benpedoikoa, etil ikosapentoa, inklisirana…

Bizi-estiloa aldatzea estrategia nagusietako bat da hiperkolesterolemia duten pazienteek gaixotasun kardiobaskularren intzidentzia murrizten ahalegintzeko, horregatik lehen aukerako tratamenduak dira. Tratamendu farmakologikoa beharrezkoa denean estatinak dira aukerako farmakoak, baina paziente ugarik ez dute lortzen helburu gisa ezarritako LDL kolesterol-mailara iristea nahiz eta estatinen gehieneko dosi gomendatuekin tratatuak izan.

Azken urteotan beste medikamentu hipolipemiatzaile batzuk merkaturatu dira, PCSK9aren inhibitzaileak (PCSK9-i) (ebolokumaba eta alirokumaba), azido benpedoikoa (bakarrik edo ezetimibari loturik), etil ikosapentoa eta inklisirana.

INFAC buletin honen helburua da hipolipemiatzaile berrien eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko ebidentzia laburbiltzea, eta terapeutikan zer leku duten azaltzea.

Halaber, informazio erabilgarria gehitu da ospitaleko arretan hiperkolesterolemia familiar homozigotikoa (ebinakumaba eta lomitapida) eta kilomikronemia familiarraren sindromea tratatzeko (bolanesorsena) erabiltzen diren beste medikamentu batzuei buruz.

2. Aztertuko den Medikamentu Berria

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

2.1 TIRZEPATIDA 2 motako DMan (268. fitxa)

Ez da arGLP-1ak baino hobea

Tirzepatida (TZP) baimenduta dago behar bezala kontrolatu gabeko 2 motako diabetes mellitusa (DM2) duten helduak tratatzeko, dietari eta ariketa fisikoari lotuta: monoterapian, metformina (intolerantziagatik edo kontraindikazioengatik) egokitzat jotzen ez denean, edo diabetesa tratatzeko beste sendagai batzuekin batera. Larruazalpetik ematen da, astean behin.

Eraginkorra da gluzemia kontrolatzeko plazeboarekin eta konparatzaile aktiboekin erkatuta (arGLP-1ak eta intsulinak), baina hautemandako aldeek mesede egin liezaiokete TZPari, ez baitira erabili arGLP-1en gehieneko dosiak. Oraindik ez dago TZParen emaitzarik konplikazio kardiobaskularrak ekidin edo atzeratzeko esparruan, eta ez dago datu nahikorik jakiteko eraginkorra den GMI < 23 kg/m², adina ≥ 75 urte edo giltzurrun- zein gibel-gutxiegitasun larria duten pazienteengan.

Pisua galtzeko helburuari erantzuteko, arGLP-1en alternatiba bat izan liteke, baina badira erabilera-esperientzia handiagoa duten eta epe luzera segurtasun-profil ezagunagoa duten beste botika batzuk. Beraz, eskuragarri dagoen informazioaren arabera, ez dakar hobekuntza terapeutikorik DM2aren tratamenduan.

3. i-botika – Medikamentuei buruzko herritarrentzako informazioa

https://www.euskadi.eus/informazioa/ibotika-oinarrizko-informazioa/web01-a2botika/eu/

INFAC erredakzio-batzordea, Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio-batzordea, i-botika batzordea eta sendagaiak zentzuz erabiltzeko erredakzio-batzordeak

3.1 Ke txarrak stop! (59. Zk)

Erretzeari uzten laguntzeko botikek erretzeko grina gutxitzen dute eta abstinentzia ere arintzen dute. Aholkularitza eta laguntza izateak erretzeari uzteko aukera handitzen du, beraz, garrantzitsua da osasun-arloko profesionalekin kontsultatzea.

3.2 Zer gertatzen zaio nire azazkalari? Onddorik al daukat? (60. Zk)

Onddoek eragindako infekzioari onikomikosi esaten zaio eta pertsona helduen azazkaletako arazo arruntena da. Ohikoagoa izaten da oinetako azazkaletan eta azazkal bati baino gehiagori eragin diezaioke. Normalean infekzio arina da eta zure osasun-arloko profesionalak erabakiko du nola tratatu egin behar den.

3.3 Katarroaren edo gripearen sintomak, beharrezkoa al da medikamentu koktel bat? (61.zk)

Katarroaren edo gripearen aurkako medikamentuek sintomak arintzen lagun dezakete, baina ez zaituzte lehenago sendatzen, ez baitute gaixotasuna sortzen duen birusaren aurka egiten. Hainbat osagai batera dituen medikamentu bat hartzeak ondorio kaltegarriak, interakzioak eta abar izateko arriskua handitzen du.

4. Sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioak

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

“Sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioak" aldizkako argitalpenak dira, eta osasun-langileei sendagai-talde jakin batzuk erabiltzeko gomendio espezifikoak ematea dute helburu; izan ere, hobekuntza-eremuak hauteman dira sendagai-talde horietan, eta herritarrek farmazia-prestazio egoki eta kalitatekoa jaso dezatela nahi dugu, gure osasun-sistemaren jasangarritasunari laguntze aldera.

4.1 Denosumaba: kontuan hartu arriskuak, tratamendua hasi aurretik (12. Zenbakia)

Denosumaba (Prolia®) bigarren lerroko farmakotzat hartzen da osteoporosia duten eta bisfosfonatorik erabili ezin dutenentzat, izan kontraindikatuta dauzkatelako, izan intoleranteak direlako, izan tratamendua bete ezin dutelako. Denosumabaren eraginkortasun klinikoa ez da bisfosfonatoena baino handiagoa, eta biek dituzte ondorio kaltegarriak. Bere posologia erosoagoak atxikimendua erraztu badezake ere, kontuan izan behar da ornoetako haustura anizkoitzaren arriskua handitzen hasten dela tratamendua eten eta epe laburrean. Beraz, tratamendua jaso dezaketen pazienteak egoki hautatu behar dira. Taula batean denosumabaren erabilerari buruzko gomendioak batzen dira.

4.2 Antibiotikoen erabilera arduratsua: azitromizina (13. Zenbakia)

Makrolidoen eraginkortasuna arriskuan dago bakterio erresistenteak ugaritzen ari direlako eta erresistentzia horiek osasun publikorako mehatxu bihurtu dira. OMEk Watch (kontuz) taldeko antibiotikotzat jotzen ditu makrolidoak. Tratamendu enpiriko gisa makrolidoak erabiltzeko indikazioak ongi zehaztuta dauden arren, gure inguruan preskripzio desegokia hauteman da. Taula eta grafikoen bidez makrolidoen erabileraren datuak eta azitromizinaren tratamendu enpirikoaren indikazio eta ez indikazioak azaltzen dira.

Zuzendaria

Jose Ramon Furundarena

Erredakzio Batzordea

Karlos Ibarguren
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 Kudeatzaileak

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