

Expertos Invitados

URTICARIA Y ANGIOEDEMA ASOCIADOS CON UN PROCEDIMIENTO ODONTOLÓGICO



Columnista Experta de SIIC
Dra. Zorica Sporcic, MD

Otro trabajo publicado: Cirkovic T, Gavrovic-Jankulovic M, Priscic S, Jankov RM, Burazer L, Vuckovic O, Sporcic Z, Paranos S: «The influence of a residual group in low-molecular-weight allergoids of *Artemisia vulgaris* pollen on their allergenicity, IgE- and IgG-binding properties», *Allergy* 57:1013-1020, Nov 2002.

Belgrado, Yugoslavia (especial para SIIC)

Se presenta una paciente que desarrolló una reacción alérgica por sensibilización al material desvitalizador de la raíz dental y se comentan comunicaciones de enfermos con reacciones similares.

RESUMEN

Antecedentes: presentamos el caso de una paciente que experimentó urticaria generalizada y angioedema en dos oportunidades luego de la aplicación de material desvitalizador de la raíz dental integrado por lidocaína, paraformaldehído y fibras excipientes (fenol, óxido de titanio, fibras de polietileno, copolímero de cloruro y acetato de vinilo). En ambas ocasiones la enferma había ingerido un analgésico (nimesulida y metamizol) después del procedimiento dentario. **Métodos y resultados:** con el propósito de evaluar hipersensibilidad se efectuaron pruebas de provocación parenteral (hidrocloruro de lidocaína al 2%) y oral (nimesulida, metamizol, metabisulfito de potasio, benzoato de sodio, ácido benzoico) que fueron negativas. Las pruebas cutáneas con látex, formaldehído, paraformaldehído, fenol, óxido de titanio y copolímero de cloruro de acetato de polivinilo fueron negativas así como también las pruebas del parche con las mismas sustancias (no se efectuó con látex) y con la serie estándar europea de alérgenos de contacto. La prueba del parche con el material original desvitalizador de raíz dental fue positiva luego de 24 horas. El nivel de IgE antilátex, IgE total y nivel de C4 en suero, así como la concentración de CH50 y la actividad de C1 inhibidor fueron normales. La concentración plasmática de C3 estuvo elevada. **Conclusiones:** los resultados sugieren hipersensibilidad al compuesto original pero no a sus componentes. Es probable que uno de ellos actúe como un hapteno y el otro como un transportador. Le sugerimos a la enferma realizar extirpación vital y no mortal del nervio en caso de requerir un nuevo procedimiento de desvitalización de raíz dental.

Palabras clave: material dentario, hipersensibilidad, urticaria, raíz dental

ABSTRACT

Background: we present a patient who experienced generalized urticaria and angioedema twice, following application of tooth root devitalizing material containing lidocaine, paraformaldehyde and excipient fibers (phenol, titaniumdioxide, polyethylene fibres, vinyl acetate chloride copolymer). On both occasions she took an analgesic (nimesulide and metamizole) after the dental intervention. **Methods and results:** attempting to examine the hypersensitivity we performed parenteral (lidocaine hydrochloride 2%) and oral (nimesulide, metamizole, K-metabisulfite, Na-benzoate, benzoic acid) dose-provocation testing that was negative. Prick tests with latex, formaldehyde, paraformaldehyde, phenol, titaniumdioxide and polyvinyl chloride acetate copolymer were negative, as well as patch tests with the same substances (but not performed with latex) and with the European standard series of contact allergens. Patch test with the original tooth root devitalizing material was found positive after 24 h. The level of anti-latex IgE, total IgE and C4 in the serum, as well as CH50 and C1-inhibitor activity were normal. C3 serum concentration was found elevated. **Conclusion:** results suggest hypersensitivity to the original substance, but not to its components. The explanation could be acting of one of the components as a hapten and the other one as a carrier. We advised the patient to undergo vital instead of mortal nerve extirpation in case of another necessity of tooth root devitalization

Key words: dental material, hypersensitivity, urticaria, tooth root.

INTRODUCCION

Las reacciones alérgicas en odontología pueden ser inducidas por múltiples sustancias: anestésicos locales y los preservadores contenidos en ellos,¹ goma látex natural² y su isómero gutapercha,³ materiales de llenado dental (incluyendo la raíz)⁴⁻¹², soluciones desinfectantes,¹³ metales usados en la restauración del diente,¹⁴ resinas dentales¹⁴ y sus colorantes,¹⁵ agentes de unión ortodóncica,¹⁶ tejido de fibrina utilizado como esponja hemostática en la extracción del diente⁷ y selladores de fisuras.¹⁸

COMUNICACION DE UN CASO

Se aplicó material desvitalizador de raíz dental (*Caustinerf fort*, producido por Septodont, Francia) en una mujer de 52 años sin antecedente de enfermedades atópicas. El material contiene paraformaldehído, lidocaína y fibras excipientes (fenol, óxido de titanio, fibras de polietileno y copolímero de cloruro y acetato de vinilo). Luego de aproximadamente 9 horas y media, la mujer experimentó prurito y desarrolló varias ronchas pequeñas en el dorso del muslo. Una hora después presentó una erupción cutánea en la parte posterior del cuello. A la mañana siguiente (23 horas después de la intervención dentaria) presentó edema de labios y párpados, y prurito y urticaria generalizados. Una hora más tarde se le administró metilprednisolona, 20 mg por vía intravenosa, y astemizol, por vía oral, con lo cual las manifestaciones clínicas comenzaron a atenuarse para desaparecer por completo en las siguientes 48 horas, con el uso concomitante de astemizol. Al cuarto día el material desvitalizante fue removido.

Dieciocho días después se aplicó nuevamente *Caustinerf fort* en otra raíz dental. Luego de transcurridas unas 10 horas, la paciente comenzó con dificultad para tragar. En la hora siguiente desarrolló prurito de cuello y edema auricular y de párpados. Las manifestaciones evolucionaron a urticaria generalizada. La paciente fue tratada con maleato de dimetindeno, en dosis de 4 mg por vía intravenosa, y metilprednisolona, en dosis de 40 mg por vía intravenosa y 40 mg por vía intramuscular, con lo cual el angioedema y la urticaria comenzaron a desaparecer gradualmente, con remisión absoluta en los siguientes 5 días, período durante el cual la paciente continuó el tratamiento con clorpiramina por vía intramuscular y metilprednisolona por vía intramuscular más terfenadina y ranitidina por vía oral. El *Caustinerf fort* se extrajo al cuarto día de su aplicación. En ambas ocasiones, horas después de la intervención dentaria, la paciente había ingerido un analgésico, nimesulida más metamizol.

MATERIALES Y METODOS

La enferma fue sometida a prueba de provocación oral (con nimesulida, metamizol, metabisulfito de potasio, benzoato de sodio, ácido benzoico) y parenteral con clorhidrato de lidocaína al 2%. Se efectuó *prick test* con látex. Se realizaron pruebas cutáneas (*prick test* y del parche) con soluciones acuosas al 1% de formaldehído, paraformaldehído y fenol, óxido

de titanio (solución acuosa al 7%) y copolímero de cloruro y acetato de polivinilo (al 7% en solución acuosa). También se efectuó prueba del parche con paraformaldehído en la misma concentración que la presente en el *Caustinerf fort* (46%), con la serie estándar de alérgenos de contacto, *Caustinerf fort* y *Toxavit* (que contiene paraformaldehído, clorhidrato de lidocaína, cresol, eugenol, glicerol).

Las sustancias utilizadas en la prueba del parche se colocaron en el área interescapular mediante cintas adhesivas estandarizadas (Beiersdorf AG, Hamburgo, Alemania) y la lectura se realizó a los 30 minutos (parche abierto) y a las 24 y 72 horas.

En su valoración se empleó el Sistema de Clasificación del Grupo Internacional de Dermatitis de Contacto. La presencia de IgE antilátex y de IgE total se determinó con el sistema Unicap (Pharmacia, Uppsala, Suecia) y la concentración de C3, C4 y de C1 inhibidor, por inmunodifusión radial (Behringwerke, Alemania). Se utilizó nefelometría con láser en la determinación de la actividad CH50 (Blood Transfusion Institute, Belgrado, Yugoslavia).

RESULTADOS

Todas las pruebas de provocación fueron negativas. El *prick test* y las pruebas del parche con formaldehído, paraformaldehído, fenol, óxido de titanio, copolímero de cloruro y acetato de polivinilo, y *Toxavit* fueron negativos, así como también el *prick test* con látex. La prueba del parche con *Caustinerf fort* fue positiva (3+) luego de 24 horas (figura 1). No se detectó IgE antilátex en suero. El nivel total de IgE (62.2 kU/l), C4 (0.378 g/l), CH50 (8.76 HU/ml) y la actividad de C1 Inhibidor (93.82%) estuvieron dentro de los parámetros normales. La concentración de C3 (2.01 g/l) estuvo ligeramente aumentada.



Figura 1. Reacción cutánea luego de 24 horas de realizada la prueba del parche con *Caustinerf fort*.

DISCUSION

En función de los resultados de las pruebas cutáneas, nuestra paciente muestra alergia al material desvitalizador original, *Caustinerf fort*. No se encontró hipersensibilidad a ninguno de sus componentes. Existen escasos antecedentes de reacciones alérgicas luego del llenado de la raíz dental con material que contiene formaldehído o paraformaldehído, fundamentalmente con pruebas cutáneas negativas a sus componentes e IgE positiva antiformaldehído en todos los pacientes en quienes se realizó la determinación.⁵⁻¹² Ebner y Kraft⁵ describieron tres enfermos con urticaria generalizada y angioedema que surgieron luego del tratamiento dentario con material con paraformaldehído (pasta Trio y *Toxavit*, respectivamente). La prueba del parche y la prueba por fricción con formaldehído y otros componentes de los materiales usados fueron negativas así como también el *prick test* con formaldehído. En el suero de los 3 pacientes se encontró IgE específica antiformaldehído-albúmina sérica humana. Asimismo, Wantke y cols⁶ describieron urticaria generalizada luego del tratamiento dentario con *Toxavit*. Su paciente tenía *prick test* y prueba del parche negativas con formaldehído, pruebas del parche negativas con la serie estandarizada de alérgenos de contacto y con los componentes del *Toxavit*. La IgE antilátex fue negativa. En el suero del enfermo se detectó IgE antiformaldehído.

Forman y cols⁷ describieron, en una paciente con antecedente de respuesta alérgica previa al formaldehído tópico, erupción cutánea pruriginosa generalizada y angioedema luego del llenado del canal de la raíz dental con pasta Endomethasone, que contiene paraformaldehído.

Un enfermo de la serie referida por Fehr y cols⁸ presentó urticaria generalizada y edema de Quincke luego del tratamiento radicular con pasta antiséptica Trio, que contiene

paraformaldehído. En el paciente, las pruebas cutáneas con formaldehído y paraformaldehído fueron negativas mientras que la prueba de raspado (*scratch test*) con pasta Trio fue positiva. En el suero se detectó IgE antiformaldehído. Otros pacientes en la misma serie experimentaron urticaria y/o edema de Quincke luego del tratamiento de la raíz dental con Asphalin A, que contiene paraformaldehído. La respuesta cutánea tardía (luego de 48 horas) fue positiva con paraformaldehído al 2% o al 10% (concentraciones más altas que la estándar del 1% recomendada para la prueba cutánea).

El Sayed y cols⁹ demostraron hipersensibilidad al formaldehído con el *scratch test* pero no por la prueba del parche. El enfermo desarrolló urticaria del maxilar inferior luego de la aplicación de material de llenado del canal dentario (pasta Spad que contiene formaldehído). Las pruebas del parche con todos sus componentes permanecieron sin reacción, pero las *scratch test* con uno de los constituyentes con formaldehído y las realizadas con formaldehído al 1% fueron positivas.

La pasta Spad también fue aplicada en un paciente de la serie de Haikel y cols¹⁰ que desarrolló posteriormente shock anafiláctico. La prueba del parche con la sustancia completa fue positiva, el *prick test* con dos fases líquidas (una de ellas con formaldehído) fue negativo y se detectó IgE antiformaldehído.

Modre y Kranke¹¹ describieron un paciente que experimentó urticaria y síntomas cardiovasculares luego del segundo tratamiento con Toxavit. El enfermo tuvo *prick test* negativo con la solución acuosa de formaldehído al 1%, prueba del parche positiva con formaldehído en solución acuosa al 1% y se detectó IgE antiformaldehído.

Tas y cols¹² encontraron *prick test* positivo, prueba del parche positiva e IgE antiformaldehído en un paciente que desarrolló urticaria aguda después de tratamientos con dos compuestos distintos de llenado del canal de la raíz dentaria.

Las observaciones de estos autores indican que las pruebas cutáneas y las pruebas del parche con los componentes de los materiales de llenado del canal dental que contienen formaldehído (inclusive formaldehído en concentración estándar) no puede identificar la causa de la hipersensibilidad, mientras que la detección de IgE antiformaldehído puede apuntar a ella.

Se ha descrito que la simple sensibilización al formaldehído (en términos de presencia de IgE específica) no es suficiente para desencadenar una reacción alérgica. Wantke y cols¹⁹ observaron la aparición de IgE antiformaldehído-albúmina en estudiantes de medicina en el curso de disección, aunque sin presentar síntomas de hipersensibilidad. Se refiere a la forma volátil del formaldehído. Luego de que algunos de ellos fueron sometidos al llenado del canal dentario con material con formaldehído, desarrollaron reacciones adversas y se detectó IgE antiformaldehído-albúmina.

También existe un registro de una reacción de hipersensibilidad al formaldehído no mediada por IgE²⁰ supuestamente de tipo retardado. Una enferma experimentó en forma repetida cefalea, faringitis, disfonía y dolor tipo colitis varias horas después de la ingesta de cápsulas con formaldehído. Asimismo, la paciente presentó dificultad respiratoria al exponerse al formaldehído en el trabajo. El RAST al formol fue negativo mientras que la prueba del parche al formaldehído fue positiva.

En nuestro estudio realizamos prueba del parche con paraformaldehído en la concentración que aparece en *Caustinerf fort*, 46% (luego de la prueba con concentración al 1%), y no se observó reacción alguna. Wantke y cols⁵ también encontraron prueba del parche negativa con paraformaldehído al 46% a pesar de hallar hipersensibilidad al formaldehído tal como lo indicaba la presencia de IgE antiformaldehído en suero. En relación con la hipersensibilidad al formaldehído (liberado a partir del paraformaldehído), realizamos posteriormente prueba del parche con otro material desvitalizador que contiene paraformaldehído en la misma concentración (Toxavit). La prueba fue negativa y no avaló hipersensibilidad al formaldehído.

La posible explicación de la reacción alérgica desarrollada por nuestro paciente podría ser la sensibilización a uno de los componentes del *Caustinerf fort* actuando como hapteno (por ejemplo, formaldehído) mientras que el otro actúa como transportador. En el caso de otros

materiales desvitalizadores con contenido similar (distinto del Toxavit) podría ocurrir el mismo fenómeno. También existe la posibilidad de algún antígeno en el compuesto de *Caustinerf fort* no revelado por el productor.

Tampoco puede excluirse hipersensibilidad a componentes metabólicamente alterados.

Aconsejamos a la enferma a que, en caso de requerir otra desvitalización de la raíz dentaria, se someta a extirpación neural vital.

BIBLIOGRAFIA

1. Seng GF, Kraus K, Cartwright G, et al. Confirmed allergic reactions to amide local anesthetics. *Gen Dent* 1996;44:52-4.
2. Knowles KI, Ibarrola JL, Ludlow MO, et al. Rubber latex allergy and the endodontic patient. *J Endod* 1998;24:760-762.
3. Gazelius B, Olgart L, Wrangsjo K. Unexpected symptoms to root filling with gutta-percha. A case report. *Int Endod J* 1986;19:202-204.
4. Tabakov N, Popova E. [A case of allergic reaction during devitalization of dental pulp with Caustinerf-Rapide.] *Stomatologija* 1987;69:32-4.
5. Ebner H, Kraft D. Formaldehyde-induced anaphylaxis after dental treatment? *Contact Dermatitis* 1991;24:307-9.
6. Wantke F, Hemmer W, Haglmuller T, et al. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth-filling material. *Allergy* 1995;50:274-276.
7. Forman GH, Ord RA. Allergic endodontic angio-oedema in response to periapical Endomethasone. *Br Dent J* 1986;160:348-350.
8. Fehr B, Huwyler T, Wuthrich B. [Formaldehyde and paraformaldehyde allergy. Allergic reactions to formaldehyde and paraformaldehyde after tooth root treatments.] *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1992;102:94-7.
9. El Sayed F, Seite-Bellezza D, Sans B, et al. Contact urticaria from formaldehyde in a root-canal dental paste. *Contact Dermatitis* 1995;33:353.
10. Haikel Y, Braun JJ, Zana H, et al. Anaphylactic shock during endodontic treatment due to allergy to formaldehyde in a root canal sealant. *J Endod* 2000;26:529-531
11. Modre B, Kranke B. Anaphylactic reaction to formaldehyde. *Allergy* 2001;56:263- 264
12. Tas E, Pletscher M, Bircher AJ. IgE mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:130-3
13. Cusano F, Luciano S. Contact allergy to benzalkonium chloride and glutaraldehyde in a dental nurse. *Contact Dermatitis* 1993;28:127.
14. Wiltshire WA, Ferreira MR, Ligthelm At J. Allergy to dental materials. *Quintessence Int* 1996; 27:513-20.
15. Barclay SC, Forsyth A, Felix DH, et al. Case report – hypersensitivity to denture materials. *Br Dent J* 1999;187:350-2
16. Hutchinson I. Hypersensitivity to an orthodontic bonding agent. A case report. *Br J Orthod* 1994;21:331-3.
17. Wuthrich B, Bianchi-Kusch E, Johansson SGO. Allergic urticaria and angioedema caused by a hemostatic sponge of bovine fibrin used in tooth extraction. *Allergy* 1996;51:49-51.

18. Hallstrom U. Adverse reaction to a fissure sealant: report of a case. *ASDC J Dent Child* 1993; 60:143-6.
19. Wantke F, Focke M, Hemmer W, et al. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. *Allergy* 2000;55:84-87.
20. Charpin D, Dutau H, Falzon S. Hypersensitivity to formaldehyde. *Allergy* 2000, 55:986-987

¿NUEVAS OPCIONES TERAPEUTICAS PARA EL ACALORAMIENTO CON COMPONENTES SEROTONINERGICOS?



Columnista Experto de SIIC
Dr. Hemmie H. G. Berendsen

**Laboratory Animal Scientist, área Animal Welfare.
Departamento de Farmacología, NV Organon, Oss, Países Bajos**

Otro trabajo publicado: Berendsen HH: «The role of serotonin in hot flushes», *Maturitas* 36(3):155-64, Oct 2000

Oss, Países Bajos (especial para SIIC)

Los antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} o los agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} pueden ser las primeras opciones de tratamiento del acaloramiento cuando sea deseable un tratamiento no hormonal.

RESUMEN

La mayoría de las mujeres menopáusicas experimentan acaloramiento. Este constituye el síntoma más característico de la menopausia. Se piensa que se origina en la deprivación estrogénica. Así, la terapia de reemplazo hormonal es la primera opción terapéutica para el acaloramiento. Sin embargo, este tratamiento no siempre es bien tolerado, y demanda al menos un par de semanas antes que sus efectos sean evidentes. En la búsqueda del mecanismo subyacente al acaloramiento se ha descubierto que el neurotransmisor serotonina (5- hidroxitriptamina, 5-HT) podría jugar un papel prominente. Se discute el papel de la serotonina y, especialmente, el de los subtipos de receptores 5- HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Se concluye que en caso de desear un tratamiento no hormonal para el acaloramiento, el tratamiento con antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} o agonistas de los receptores 5- HT_{2C} debería ser considerado como una opción terapéutica de primera línea.

Palabras clave: tufaradas, menopausia, serotonina, receptores 5- HT_{2A}, receptores 5-HT_{2C}.

ABSTRACT

Hot flushes are experienced by the majority of menopausal women. They are the most characteristic symptom of the menopause. Estrogen withdrawal is thought to be the main cause of hot flushes. Therefore a hormone replacement therapy is the first treatment option for hot flushes. However this treatment is not always tolerated and it takes a couple of weeks before the effect of this treatment becomes evident.

In the search for the mechanism behind hot flushes it appeared that the neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) might play a prominent role. This role of serotonin and especially the role of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes is discussed. It is concluded that in case a non-hormonal treatment for hot flushes is desired, treatment with a 5- HT_{2A} receptor antagonist or a 5-HT_{2C} receptor agonist might be considered as a first-line pharmacotherapy.

Key words: hot flushes, menopause, serotonin, 5-HT_{2A} receptors, 5-HT_{2C} receptors

El acaloramiento constituye el síntoma más molesto de las mujeres en el período menopáusico, y es experimentado por la gran mayoría de ellas. Durante mucho tiempo se pensó que el síntoma estaba reservado a este grupo de mujeres, pero se ha informado su ocurrencia ocasional en el síndrome premenstrual^{1,2} y a veces en el puerperio;³ incluso los hombres pueden padecerlo.⁴⁻⁶ Se piensa que el acaloramiento es resultado del descenso de los niveles de estradiol sérico, tanto en hombres como en mujeres.⁷ En las mujeres menopáusicas, la producción de estradiol se encuentra muy disminuida y, durante el ciclo menstrual, el nivel de estradiol es menor hacia el final del ciclo. En los hombres, la producción disminuida de testosterona (por orquidectomía quirúrgica bilateral en caso de cáncer de próstata o por utilización de tratamientos antiandrogénicos) reduce la conversión de testosterona a estrógenos, y este nivel sérico reducido de estradiol podría ser la causa de la aparición de acaloramiento.

Si la disminución de los niveles estrogénicos es responsable de la ocurrencia de acaloramiento, la terapia de reemplazo hormonal debería ser la terapéutica de primera elección. Por cierto, tanto en hombres como en mujeres, el reemplazo con estrógenos y/o progesterona disminuye la incidencia e intensidad acaloramiento.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, la reducción del acaloramiento luego de la administración de estos esteroides no es un efecto inmediato del tratamiento. Es necesario un período de hasta dos semanas para advertir la acción de los estrógenos y la progesterona, y se ha informado que durante los dos primeros días de tratamiento la incidencia e intensidad del acaloramiento podría incluso aumentar.¹¹ Esto indica que los efectos de los estrógenos sobre el acaloramiento no es directo, sino que parece estar mediado por algún otro mecanismo sensible a estrógenos o mediado por éstos.

La dilucidación del mecanismo subyacente al acaloramiento puede conducir a la implementación de tratamientos más directos de los síntomas y, aún más, de uso posible en sobrevivientes de cáncer de mama y endometrio. Para el último grupo, la terapia de reemplazo hormonal se encuentra contraindicada dado el efecto hormonal sobre el crecimiento y progresión tumorales.¹² En la búsqueda del mecanismo subyacente al acaloramiento, han sido evaluados diversos tratamientos no esteroideos. Entre ellos se cuentan una serie de medicamentos de origen vegetal, pero también componentes que actúan a través de la vía adrenérgica, dopaminérgica y opiácea,^{13,14} hallándose que muchos neurotransmisores interactúan con los estrógenos, o que los estrógenos ejercen efectos sobre varios receptores de neurotransmisores.¹⁵ La mayoría de los efectos descritos son, sin embargo, variables, débiles o no concluyentes.¹⁴

El único neurotransmisor que hasta ahora parece haber demostrado repetidamente una interacción con los estrógenos más o menos intensa es la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). En las mujeres sanas con ciclos normales, la unión del receptor de serotonina subtipo 5-HT₂ a las plaquetas, que refleja la concentración del receptor 5-HT₂ en el cerebro,¹⁶⁻¹⁸ fluctúa con los niveles plasmáticos de estrógenos a lo largo del ciclo menstrual y crece hacia el final del ciclo, cuando los niveles estrogénicos son bajos.¹⁹ Luego interrumpirse o reducirse la producción de estrógenos, tal como sucede en las mujeres con menopausia natural o quirúrgica, los niveles plasmáticos de serotonina disminuyen a casi el 50% en comparación con los niveles de las mujeres premenopáusicas, y la terapia hormonal de reemplazo restituye los valores de serotonina plasmática a sus niveles normales.^{20,21} Es sorprendente que, pese a esta interacción intensa de los estrógenos y el sistema serotoninérgico, se le haya prestado relativamente poca atención hasta la fecha al papel de la serotonina en la etiología del acaloramiento. Un creciente número de estudios sugiere que los inhibidores de la recaptación de serotonina especialmente, pero también los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, pueden ejercer efectos beneficiosos sobre el síntoma.⁷ La fuerte interacción de los estrógenos con el sistema serotoninérgico, así como la efectividad de los componente serotoninérgicos, han conducido a la hipótesis de que el acaloramiento es resultado de la activación de los receptores 5-HT_{2A} hipotalámicos por la privación de estrógenos.¹⁴ Esta hipótesis se basa en el hecho que el acaloramiento es inducido por estresantes leves como el contacto físico, la ansiedad, el café y el alcohol. El estrés leve produce la liberación del tetrapéptido endógeno 5-HT modulina. Este péptido bloquea el autorreceptor 5-HT_{1B}, el cual produce aumento de la liberación de 5-HT. De este modo, los receptores 5-HT_{2A} regulados positivamente son activados, produciéndose una alteración del control hipotalámico de la temperatura. Esto conduce a una respuesta hipertérmica, la que a su vez dispara los sistemas autónomos para

enfriar el cuerpo. Por ello se observa vasodilatación y sudoración. Los sudores nocturnos que padecen las mujeres menopáusicas pueden ser desencadenados por sueños que actuarían como estresantes leves que disparan acaloramiento.

Si esta hipótesis es cierta, los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} serían los candidatos ideales para el tratamiento del acaloramiento. En un par de estudios preliminares, los antagonistas mixtos de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, mianserina y mirtazapina, demostraron ser efectivos contra el síntoma²²⁻²⁴. Tanto el número como la intensidad del acaloramiento disminuyeron utilizando dichos agentes. Estos efectos de la mianserina y la mirtazapina deben ser confirmados en estudios a doble ciego con control placebo.

Se han encontrado cierta cantidad de inhibidores de la recaptación de serotonina con capacidad para inhibir el acaloramiento,^{5,25-29} los cuales son agonistas indirectos de los receptores de serotonina incluyendo los receptores 5-HT_{2A}. Sin embargo, se ha demostrado en experimentos animales que las propiedades estimulantes de los inhibidores de la recaptación de serotonina se parecen a las de los agonistas de los receptores 5-HT_{2C}, que son parcialmente semejantes a las propiedades estimulantes de los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, y que son diferentes de los agonistas de los receptores 5-HT_{2A}.³⁰ Se demostró, en estudios sobre la conducta efectuados con ratas, que inyecciones de un inhibidor de la recaptación de serotonina reducían las mismas respuestas en la conducta que una inyección de un agonista de los receptores 5-HT_{2C}.³¹ De hecho los inhibidores de la recaptación de serotonina actúan como agonistas de los receptores 5-HT_{2C}, por lo que inhiben las respuestas mediadas por los receptores 5-HT_{2A}. Se ha visto anteriormente que los receptores subtipos 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} interactúan mutuamente, de modo que las respuestas en la conducta inducidas por activación de uno de ellos son inhibidas por la activación concomitante del otro.³² Esto significa que no sólo los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} sino también los agonistas de los receptores 5-HT_{2C} pueden ser inhibidores de las tufaradas con rápido comienzo de acción.

Parece claro, a partir de los mecanismos de acción de los compuestos serotoninérgicos mencionados, que si bien todos ellos poseen actividad antidepresiva su efecto sobre la tufaradas no depende de aquella sino de la modulación que ejercen en el sistema serotoninérgico.

Si los componentes serotoninérgicos que parecen tener actividad beneficiosa en el tratamiento del acaloramiento estuviesen disponibles, las mujeres que lo padecen tendrían una real posibilidad de elegir entre un tratamiento hormonal y otro no hormonal. Como ya se mencionó antes, el acaloramiento es disparado por la deprivación estrogénica, por lo que la terapia de reemplazo con estrógenos es la primera opción de tratamiento. Sin embargo, esta clásica opción terapéutica tiene una serie de desventajas:

- el indeseable reinicio del sangrado vaginal
- su comienzo de la acción lento; demora un par de semanas antes de que el tratamiento sea efectivo, y durante los primeros días de administración el número e intensidad de episodios de acaloramiento puede aumentar¹¹
- la preocupación existente acerca del uso de la terapia de reemplazo estrogénico en sobrevivientes de cáncer mamario.

En 1997, una conferencia de consenso acerca de los síntomas de la deficiencia estrogénica concluyó que la terapia de reemplazo estrogénica debería ser evitada, de ser posible, en estas pacientes.³³ Un ensayo aleatorizado y controlado de prevención primaria, efectuado sobre 16 608 mujeres sanas posmenopáusicas con útero intacto, fue llevado a cabo por el grupo Iniciativa para la Salud Femenina (*Women's Health Initiative*). En él, las mujeres fueron tratadas con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona, y debió ser interrumpido prematuramente por los efectos adversos tales como aumento de cáncer mamario invasor.³⁴ La tibolona parece ser una excepción a la regla acerca de los esteroides. Este nuevo esteroide tejido-específico ha demostrado efectos beneficiosos sobre el acaloramiento y la osteoporosis sin los problemas relacionados con la terapia de reemplazo hormonal clásica; por ejemplo, sin afectar la densidad mamográfica ni estimular el endometrio, por lo que parece seguro en mujeres sanas y en sobrevivientes de cáncer mamario.³⁵⁻³⁸ La

ventaja de un tratamiento hormonal para el acaloramiento es que la osteoporosis, otro riesgo de la menopausia, puede ser tratada simultáneamente.

La osteoporosis se manifiesta generalmente a edades más avanzadas, y su incidencia es mucho menor que el de acaloramiento. Por ello, es cuestionable el hecho de que todas mujeres deban ser tratadas por veinte o más años con estrógenos porque algunas de ellas estarán en riesgo de osteoporosis a una edad mayor. Del mismo modo que con el tratamiento no hormonal del acaloramiento, sería interesante desarrollar una terapia no hormonal para la osteoporosis con un rápido comienzo de acción. En este sentido, sólo se tratarían aquellas mujeres con riesgo real de fracturas, y en el preciso momento en que lo necesiten.

Actualmente se utiliza un par de bisfosfonatos para este propósito.³⁹ La melatonina podría ser un agente de interés al respecto, dado que se la ha relacionado en un par de estudios recientes con efectos beneficiosos sobre la masa ósea.^{40,41} En conclusión, el acaloramiento es resultado de la deprivación estrogénica, por lo que la terapia de reemplazo hormonal sería su tratamiento más lógico. En caso de que se desee un tratamiento no hormonal, las estrategias basadas en antagonistas de los receptores 5-HP_{2A} o en los agonistas de los receptores 5-HP_{2C} deberían ser consideradas como farmacoterapia de primera línea.

BIBLIOGRAFIA

1. Casper RF, Graves GR, Reid RL. Objective measurement of hot flushes associated with the premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1987;47:341-344.
2. Hahn PM, Wong J, Reid RL. Menopausal like hot flashes reported in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1998;70:913-918.
3. Gjerdingen DK, FrobergDG, Chaloner KM, McGovern PM. Changes in women's physical health during the first postpartum year. *Arch Fam Med* 1993;2:277-278.
4. Hedlund PO. Side effects of endocrine treatment and their mechanisms: castration, antiandrogens, and estrogens. *Prostate - Suppl* 2000;10:32-37.
5. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999;162:98-102.
6. Gould DC, Petty R. The male menopause - does it exist? *BMJ* 2000;320:858- 861.
7. Berendsen HHG. Hot flushes and serotonin. *J Brit Menopause Soc* 2002;8:30- 34.
8. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flushes. *Cancer* 1998;82:1784-1788.
9. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. *Urology* 2000;55:97-101.
10. Hedlund PO, Hendrikson P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. *Urology* 2000;55:328-333.
11. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for prevention of hot flashes. *N Eng J Med* 1994;331:347-352.
12. Young RL, Kumar NS, Goldzieher JW. Management of menopause when estrogen cannot be used. *Drugs* 1990;40:220-230.
13. Brzezinski A. Management of menopause in women with breast cancer. *Isr J Med Sci* 1995;31:163-168.
14. Berendsen HHG. The role of serotonin in hot flushes; A Hypothesis. *Maturitas* 2000;36:155-164.

15. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 2: estrogens as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiat* 1998;59 (suppl 4):15-24.
16. Biegon A, Grinspoon A, Blumenfeld B, Bleich A, Apter A, Mester R. Increased serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology* 1990;100:165-167.
17. Mann JJ, Stanley M, Mc Bride A, McEwen BS. Increased serotonin₂ and β -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:954-959.
18. Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry* 1989;146:730-736.
19. Biegon A. Effects of steroid hormones on the serotonergic system. In: Whitaker-Azmitia PM, Peroutka SJ (eds) *The neuropharmacology of serotonin*. ANYAS 1990;600:427-434.
20. Gonzales GF, Carillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum estradiol levels. *Maturitas* 1993;17:23-29.
21. Blum I, Vered Y, Lifshitz A et al. The effect of estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women. *Isr J Med Sci* 1996;32:1158-1162.
22. Takagi S, Yanagisawa Y. Clinical experience with mianserin hydrochloride for treatment of climacteric complaints. *Sanfujinka No Sekai (World Obstet Gynecol)* 1986;36:853-860.
23. Tome MB, Isaac M. Mirtazapine in menopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8 (suppl 2):S198.
24. Waldinger MD, Berendsen HHG, Schweitzer DH. Treatment of hot flashes with mirtazapine: 4 case studies. *Maturitas* 2000;36:165-168.
25. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *The Lancet* 2000;356:2059-2063.
26. Barlow DH. Venlafaxine for hot flashes. *The Lancet* 2000; 356:2025-2026.
27. Roth AJ, Scher HI. Sertraline relieves hot flashes secondary to medical castration as treatment of advanced prostate cancer. *Psycho-Oncology* 1998;7:129-132.
28. Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, et al. Preliminary data from a randomized evaluation of fluoxetine (Prozac) for treating hot flashes in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:34-
29. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000;11:17-22.
30. Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Comparison of stimulus properties of fluoxetine and 5-HT receptor agonists in a conditioned taste aversion procedure. *Eur J Pharmacol* 1994;253:83-89.
31. Berendsen HHG. Interactions between 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: is a disturbed receptor balance contributing to the symptomatology of depression in humans? *Pharmac Ther* 1995;66:17-37.

32. Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT-receptor subtypes in rats and mice. *Br J Pharmacol* 1990;101:667-673.
33. Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. Part 6: Executive summary and consensus statement. Proceedings of a conference held at Boar's Head Inn, Charlottesville, Virginia, September 21-23, 1997. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:859-875.
34. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
35. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, Del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001;40:159-164.
36. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with tissue-specific mode of action. *J Ster Biochem Mol Biol* 2001;76:231-238.
37. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot J-Y, Kloosterboer HJ, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril* 2002; 78:351-359.
38. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol- Arts M, Barkfeldt J, Von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density.
39. Leong KH. Medical treatment of osteoporosis - increasing options. *Ann Acad Med* 2002;31:43-47.
40. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Swietochowska E, Gorski J. Assessment of the relationship between circadian variations of salivary melatonin levels and type I collagen metabolism in postmenopausal women. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22:121-127.
41. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Swietochowska E, Marek B, Kadjaniuk D, Gorski J. Assessment of the relationship between dynamic pattern of nighttime levels of melatonin and chosen biochemical markers of bone metabolism in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22:129-136

EL CONTACTO CON ANIMALES SE ASOCIA CON UN MENOR RIESGO DE ALERGIA EN LOS NIÑOS

Dr. Dennis R. Ownby

Profesor de Pediatría y de Medicina. Jefe de la Sección de Alergia e Inmunología. Medical College of Georgia.

Ultimo trabajo publicado: *Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age*, *Journal of the American Medical Association* 288:963-972, 2002.

Augusta, EE.UU. (especial para SIIC)

La exposición a animales domésticos en los primeros meses de vida disminuye el riesgo de atopía en los niños. Una de las hipótesis que explican este hecho, según detalló el **doctor Dennis Ownby**, indica que "la exposición a niveles aumentados de un alérgeno en la infancia bloquea al sistema inmunológico en la respuesta al mismo alérgeno, en etapas posteriores de la vida".

El **doctor Ownby**, quien se desempeña como investigador en alergia e inmunología en el Medical College of Georgia, ha publicado trabajos en *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* y *Chest*, entre otras revistas médicas de prestigio. Uno de los temas centrales a los que se dedica su grupo es el de los factores relacionados con el asma y las alergias en los niños.

Recientemente, el **doctor Ownby** presentó los resultados de una investigación en la cual evaluó la relación entre la exposición a gatos y perros en el hogar durante el primer año de vida, y el riesgo de desarrollar atopía posteriormente. El trabajo se llevó a cabo con una cohorte de niños nacidos en una región suburbana de Michigan, entre 1987 y 1989. Un total de 474 pequeños fueron evaluados anualmente, hasta los 6.7 años en promedio.

En estas evaluaciones, explicó el investigador, se realizaron pruebas de sensibilidad cutánea frente a alérgenos comunes, así como análisis de detección de IgE específicas.

La prevalencia de atopía a los 6 o 7 años, de acuerdo con las pruebas cutáneas, fue del 33% entre los niños que no habían estado en contacto con animales domésticos en su primer año de vida, del 34% entre los que habían convivido con una sola mascota, y del 15.4% para los expuestos a dos o más animales. Los porcentajes de niños de cada grupo con resultados positivos en las determinaciones de IgE fueron 38, 41 y 18%, respectivamente.

El **doctor Ownby** y sus colaboradores concluyeron, a partir de estos resultados, que el contacto con animales en los primeros meses de vida tiene un efecto protector frente a la sensibilización alérgica. En un diálogo exclusivo con **SIIC**, el investigador planteó las hipótesis que explican este fenómeno.

SIIC: Doctor Ownby, ¿podría describirnos el Children Allergy Study?

Dr. Dennis Ownby: El objetivo principal del Children Allergy Study era investigar las relaciones entre la exposición temprana a los factores del ambiente y el riesgo de alergias y asma en los niños. Nosotros considerábamos que existían muchos estudios que habían evaluado las relaciones individuales entre un factor del ambiente, como por ejemplo el humo de tabaco, y una patología, como el asma, pero queríamos saber cuáles de estas exposiciones eran las más importantes.

SIIC: ¿Qué evidencias anteriores existían sobre la relación entre el contacto con animales en los primeros años de vida y el riesgo de alergia?

D.O.: Existen unos pocos estudios que indican que la exposición temprana a los perros y los gatos incrementa el riesgo de que un niño sea alérgico frente a estos animales, pero estos estudios fueron en su mayoría de diseño retrospectivo, y evaluaron un número pequeño de niños. Se publicaron otros trabajos que evaluaron la exposición temprana a alérgenos, y que mostraron que ésta incrementaba la probabilidad de desarrollar alergia posteriormente. Consideradas en conjunto, estas investigaciones formaron la base para la suposición de que el contacto temprano con gatos y perros incrementa el riesgo de alergia frente a ellos.

SIIC: ¿Cómo puede explicarse el efecto protector observado?

D.O.: Actualmente existen dos hipótesis diferentes que explican por qué el contacto con gatos y perros parece tener un efecto protector. La primera de ellas indica que estos animales incrementan los niveles de endotoxinas (productos de la lisis de las bacterias comunes) en el hogar. La exposición de los infantes a estas concentraciones levemente superiores en su hogar altera o acelera el desarrollo de su sistema inmunológico, reduciendo las probabilidades de que el niño presente respuestas de tipo alérgico.

La segunda hipótesis se relaciona con la teoría de la tolerancia inmunológica. Muchos estudios realizados con animales han mostrado que la exposición a niveles aumentados de un alérgeno en la infancia bloquea al sistema inmunológico en la respuesta al mismo alérgeno en etapas posteriores de la vida. Este efecto se ve a menudo cuando se incluye al alérgeno en altas dosis en los alimentos que se dan a los animales jóvenes.

Algunos científicos creen que nuestro estudio apoya la idea de que el contacto con gatos y perros en el hogar resulta en una exposición a mayores concentraciones de alérgenos de estos animales.

Este elevado nivel de exposición durante el primer año de vida conduce a la tolerancia inmunológica. Esta tolerancia frente a alérgenos de perros y gatos podría llevar al desarrollo de tolerancia frente a otros alérgenos, como los de algunas plantas, por ejemplo la ambrosía.

SIIC: Ustedes observaron un menor riesgo en asociación con el contacto con dos o más animales. Sin embargo, el contacto con uno solo no se relacionó con el mismo efecto. ¿Cómo puede explicarse este resultado?

D.O.: Nosotros no observamos que la exposición a una mascota no tenga ningún efecto, sino que el efecto no fue tan importante ni tan frecuente como el producido por el contacto con dos animales o más. Este hecho puede explicarse de varias maneras. Si hubiésemos estudiado a más niños, es posible que hubiésemos podido mostrar que el efecto de la exposición a un solo animal era tan significativa como el efecto del contacto con dos, aunque no de la misma magnitud.

También es posible que hubiésemos debido medir otras variables para el análisis, por ejemplo, puede ser que el peso de los animales que están en el hogar sea un mejor predictor del riesgo de alergia que el número de ellos. Un perro de 40 kilos podría producir un efecto mayor al de tres gatos de 4 kilos.

Tal vez deberíamos haber medido las concentraciones de endotoxinas en el hogar, dado que podrían correlacionarse con la disminución del riesgo de alergia más que el número de animales, suponiendo que existen variaciones en la cantidad de endotoxinas que éstos aportan al ambiente.

SIIC: ¿Qué otros estudios se llevarán a cabo en este grupo de niños?

D.O.: Esperamos tener el financiamiento necesario para estudiar esta misma cohorte de niños por segunda vez durante su adolescencia, para ver si el aparente efecto protector de la exposición temprana a gatos y perros se mantiene.

Las observaciones del doctor Ownby indican que los niños que están en contacto con animales domésticos durante los primeros meses de vida tienen un riesgo disminuido de desarrollar respuestas atópicas. Las investigaciones futuras demostrarán cuál es el mecanismo responsable de esta asociación

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continua

[Sociedad Iberoamericana de Información Científica \(SIIC\)](#)

Av. Belgrano 430, (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico (e-mail): atencionalector@siicsalud.com; Tels: +54 11 4342-4901; Fax: +54 11 4331-3305.

Correo SIIC: Casilla de Correo 2568, (C1000WAZ) Correo Central, Buenos Aires.

Copyright siicsalud© 1997-2003, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)