



Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Aptdo. 2070. 18080 Granada. España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es/cadime
e-mail: cadime@easp.es

Boletín Terapéutico

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Tratamiento del fenómeno de Raynaud

El tratamiento de las formas leves del fenómeno de Raynaud es casi exclusivamente conservador, aplicándose medidas generales que modifiquen el estilo de vida.

2 • Tribuna terapéutica

Potencial estrogénico de las resinas utilizadas en odontología

En los últimos tiempos se han venido acumulando evidencias de los efectos estrogénicos de ciertos contaminantes químicos (como los pesticidas y algunos productos químicos industriales) tanto sobre la vida salvaje como sobre los seres humanos. Entre estos compuestos se incluyen el bisfenol A presente en la mayoría de los selladores y resinas compuestas utilizados en odontología.

1 Utilización de medicamentos

Tratamiento del fenómeno de Raynaud

RESUMEN

El fenómeno de Raynaud (FR) se caracteriza por la aparición de episodios de vasoespasmos en los dedos de pies y manos. Generalmente es de carácter leve y no se asocia a alteraciones clínicas importantes; si bien, ocasionalmente puede asociarse a enfermedades sistémicas. El tratamiento de las formas leves del FR es casi exclusivamente conservador, aplicándose medidas generales que modifiquen el estilo de vida. El tratamiento farmacológico se reserva para los casos graves; y, el tratamiento quirúrgico, para las formas graves de FR que no mejoren con el tratamiento farmacológico. Se han ensayado una gran variedad de fármacos en el tratamiento del FR, cuestionándose con frecuencia la utilidad de muchos de ellos al no haberse demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados, por los efectos adversos a los que se asocian o por la dificultad en su administración. Por el momento, los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina son el único tratamiento que ha mostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos; siendo, en concreto, nifedipino el que dispone de mayor experiencia de uso.



DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El fenómeno de Raynaud (FR) se caracteriza por la aparición de episodios de vasoespasmos paroxístico en los dedos de pies y manos. Generalmente es de carácter leve, no asociándose a alteraciones clínicas importantes; aunque, raramente puede ser grave, y suele ser secundario a enfermedades sistémicas, habitualmente esclerodermia. Tanto los estímulos emocionales como la exposición al frío pueden desencadenar su aparición. Su inicio, suele ser alarmante, ocasionando una gran incomodidad para los pacientes, al cursar con cambios intermitentes en la coloración cutánea distal (palidez bien delimitada de los dedos y/o cianosis), dolor y entumecimiento, seguido de coloración roja. Las tres fases típicas del proceso son: 1) palidez o síncope local, 2) cianosis o asfixia local y, 3) rubor o hipermia reactiva. Inicialmente, estos episodios suelen afectar a algunos dedos, aunque con el tiempo afectan a la mayoría. El FR es un problema frecuente, de etiología normalmente desconocida y –en general– de evolución benigna (1-8).

Su prevalencia en la población general varía enormemente en función de las condiciones climáticas geográficas. Estudios recientes muestran la existencia de una predisposición genética concreta al observarse variaciones en la prevalencia según el grupo étnico estudiado. En nuestra área geográfica se estima una prevalencia aproximada del 3% en varones, y del 5% en mujeres. Las pruebas inmunológicas, la capilaroscopia y la ecografía Doppler son exploraciones complementarias que permiten identificar los casos más graves o aquellos en los que se sospecha que existe una enfermedad sistémica (7,8).

El FR se clasifica en: primario (enfermedad de Raynaud) cuando no se asocia a ninguna enfermedad; y, secundario (síndrome de Raynaud) cuando se asocia a una enfermedad que actúa como factor causal o desencadenante (1-4). (Tabla 1).

CLASIFICACIÓN DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

Fenómeno de Raynaud primario, idiopático o enfermedad de Raynaud
Fenómeno de Raynaud secundario o síndrome de Raynaud, por:
Colagenopatías vasculares: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, esclerodermia
Enfermedades arteriales oclusivas: aterosclerosis de las extremidades, tromboangitis obliterante, oclusión arterial aguda, síndrome del estrecho torácico
Hipertensión pulmonar
Alteraciones neurológicas: trastornos de los discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, ictus, poliomielititis, síndrome del túnel carpiano
Discrasias sanguíneas: crioaglutininas, crioglobulinemia, trastornos mieloproliferativos, macroglobulinemia de Waldenström, crio-fibrinogenemia
Traumatismos: lesiones por vibraciones, síndrome de la mano del martillo, descarga eléctrica, lesiones por frío, mecanografía, tocar el piano
Agentes químicos y fármacos: cloruro de vinilo; betabloqueantes, bleomicina, vinblastina, metisergida, ergotamina, cisplatino, tegafur, interferón alfa, interferón beta

Tabla 1. Modificada de (1,2,4)

TRATAMIENTO

Antes de instaurar un tratamiento en el FR, habrá que investigar la posible existencia de factores exógenos desencadenantes del espasmo arteriolar y suprimirlos; así, cuando se asocie a alguna enfermedad autoinmune se tratará dicha enfermedad en primer lugar. El tratamiento dependerá de la gravedad de cada caso; cuando el proceso sea leve no se justifica el tratamiento farmacológico, siendo el cumplimiento de las medidas generales de protección frente al factor desencadenante el principal objetivo terapéutico (2,7,8). A continuación se describen las medidas generales y algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento del FR.

MEDIDAS GENERALES

El FR leve puede tratarse casi exclusivamente con medidas conservadoras –no farmacológicas–, aplicando medidas generales que modifiquen el estilo de vida. Puede ser de gran ayuda educar al paciente para reconocer el reflejo vasoconstrictor como principal mecanismo de termorregulación y aprender a identificar las circunstancias desencadenantes de un ataque agudo: cambios bruscos de temperatura, estrés, etc. Asimismo, se evitará la exposición innecesaria a bajas temperaturas, abrigando todo el cuerpo para garantizar una menor exposición al frío; protegiendo especialmente las zonas de la piel expuestas al frío, para minimizar las pérdidas de calor corporal en las zonas acras del organismo, a través del uso de gorras o sombreros, guantes y calcetines adecuados. Resulta de importancia abandonar el consumo de tabaco, debido a sus efectos cardiocirculatorios perjudiciales, evitando cualquier trabajo o deporte que ocasione microtraumatismos. También se limitará el uso de sustancias que estimulan la vasoconstricción, como: cafeína, cocaína, b-bloqueantes, derivados del ergot, anfetaminas, ciertos antineoplásicos como la bleomicina y descongestionantes (1-3,7-9). Por último, las técnicas de relajación pueden formar parte del tratamiento general del FR, especialmente en aquellos pacientes en los que el estrés o los factores emocionales sean los precipitantes de los ataques (7). La aplicación

de estas medidas generales, es suficiente para numerosos pacientes, sin que sea necesario recurrir a tratamientos farmacológicos, que se reservan para los casos graves (1,7,8).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo básico del tratamiento farmacológico del FR consiste en reducir la frecuencia y gravedad de los ataques de vasoespasmo agudo, manteniendo el flujo sanguíneo y previniendo la aparición de úlceras. En los casos más graves, en los que la isquemia crónica ha ocasionado una alteración de la estructura vascular, la estrategia terapéutica se encaminará a permitir una correcta vasodilatación que mantenga un flujo sanguíneo adecuado y evitar la necrosis (7).

En el tratamiento farmacológico del FR se han utilizado una gran variedad de medicamentos. Entre ellos, cabe destacar: simpaticolíticos (metildopa, guanetidina, reserpina); bloqueantes alfa adrenérgicos (tolazolina, fenoxibenzamina, prazosina); vasodilatadores (alprostadiol, prostaciclina, iloprost, nitroglicerina tópica, isoxsuprina, papaverina, cicandelato); antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem, nicardipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); y, otros (griseofulvina, estanozolol, etc.) (6). La utilidad de algunos de estos fármacos se ha cuestionado al no haber demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados, como consecuencia de sus efectos adversos y/o de la dificultad de administración (5,6). A continuación se describen los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia:

El tratamiento con agentes vasodilatadores suele ser más eficaz en los casos de FR primario que en los secundarios, posiblemente como consecuencia del mayor daño estructural que acompaña a los últimos. Los antagonistas del calcio han sido ampliamente utilizados en el tratamiento del FR, constituyendo el tratamiento de primera elección (2,7-10); y, en particular, han sido más utilizados los derivados de la dihidropiridina, debido a su selectividad por la musculatura vascular lisa y a sus reducidos efectos sobre la función cardíaca (2). No obstante, en los casos graves, secundarios a esclerodermia, no existe evidencia de la eficacia de ningún medicamento con respecto a la evolución de las lesiones graves de los dedos (8).

El nifedipino es el derivado de la dihidropiridina más utilizado (2,8-10). Al parecer, su efecto beneficioso sobre el FR se debería no sólo a su acción vasodilatadora periférica, sino también a su inhibición

de la activación plaquetaria y sus efectos antitrombóticos (7). Diferentes estudios han mostrado la eficacia y la buena tolerancia de los preparados "retard" de nifedipino (9,10). Recientemente, en un ensayo clínico randomizado (de un año de duración) realizado en 313 pacientes con ER, el tratamiento con nifedipino de liberación prolongada ha mostrado su eficacia y seguridad, así como su superioridad frente al biofeedback de temperatura (11). El tratamiento suele iniciarse con dosis bajas, incrementándose lentamente en función de la respuesta clínica (2). Las dosis oscilan de 10 a 40 mg con las formas de liberación retardada (7), pudiendo alcanzarse dosis de mantenimiento que incluso superan los 60 mg/día en el FR refractario (2). Los pacientes tratados con nifedipino que mejoren su sintomatología, pero no toleren sus efectos adversos, pueden tratarse asociando nifedipino a dosis bajas junto a otro vasodilatador (5); La utilización de otros antagonistas del calcio (diltiazem, felodipino, amlodipino, nitrendipino, isradipino o nicardipino) resulta controvertida dada la disparidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, en su mayoría realizados a corto plazo (7,8).

La utilización de nitratos por vía transdérmica, ocupa un lugar importante en la terapéutica del FR (1,2). En un ensayo clínico controlado randomizado a doble ciego, la administración de nitroglicerina se mostró eficaz en reducir el número y la gravedad de los ataques (1). No obstante, su uso se ve muy limitado por la frecuente aparición de cefalea en un número importante de pacientes (80%) (1,2,7).

Los IECA también se han utilizado en el tratamiento del FR, si bien no han mostrado eficacia en el control de los síntomas (2,7). Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) –losartán en particular– se han mostrado más eficaces en la reducción de los ataques, en comparación con los IECA estudiados con anterioridad (7). Así, en un ensayo clínico controlado realizado en 25 pacientes con FR y en 27 con FR asociado a esclerodermia, se comparó la eficacia de losartán (50 mg/día) frente a nifedipino (40 mg/día), confirmándose el efecto beneficioso a corto plazo del primero (12).

Las prostaglandinas (prostaciclina y la prostaglandina E1) se han empleado en el ámbito hospitalario en el tratamiento del FR grave. Obteniéndose buenos resultados en cuanto a la vasodilatación, aunque su escasa vida media obliga a repetir el tratamiento con frecuencia (7). El alprostadiol está indicado en el tratamiento hospitalario de los ataques agudos de FR con afectación vascular grave (úlceras y/o gangrena digital) (7).

El epoprostenol, una prostaglandina natural con efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, ha mostrado algún beneficio en el FR en algunos ensayos clínicos controlados (13). El iloprost –análogo sintético estable de la prostaciclina– administrado por vía oral, no ha mostrado su eficacia en el tratamiento del FR (2,7,14,15). En las crisis del FR grave se ha utilizado iloprost por vía intravenosa; mostrando una eficacia modesta en aliviar la sintomatología, si bien no se ha podido demostrar que tenga algún efecto beneficioso sobre la cicatrización de las lesiones cutáneas ni sobre el riesgo de amputación. Este fármaco ocasiona numerosos efectos adversos potencialmente graves, como: cefalea, náuseas, vómitos, rubefacción, diarrea, isquemia, etc. En la práctica, en los pacientes con FR grave –secundario a esclerodermia o a otra conectivopatía– se podría utilizar iloprost intravenoso en cursos de tratamiento de corta duración, bajo una vigilancia estricta de los efectos adversos. No obstante, en un ensayo clínico realizado en 23 pacientes con FR y esclerodermia sistémica, no se encontraron diferencias de eficacia, en cuanto a la mejoría de la sintomatología, entre iloprost inyectable y nifedipino de liberación inmediata a dosis elevadas (8,16).

También se han utilizado los agentes anti-trombóticos en el FR, sobretudo en el secundario, al ser tanto la isquemia como la trombosis de los dedos especialmente intensas. Ocasionalmente se ha observado la cicatrización completa de las úlceras digitales tras la utilización de un activador del plasminógeno tisular seguido de tratamiento anticoagulante a largo plazo. En un estudio piloto se empleó heparina de bajo peso molecular en el FR refractario, observándose una mejoría sintomática, aunque sin

cambios objetivos. Sin embargo, a la espera de datos definitivos, la anticoagulación no debería utilizarse rutinariamente en el tratamiento del FR, ocupando un papel muy secundario en la mayoría de los casos (2).

CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes con FR muy grave, en los que el tratamiento farmacológico se mostró ineficaz y consiste en la simpatectomía digital. La simpatectomía simple puede reducir eficazmente la gravedad de los ataques, aunque los resultados obtenidos hasta la fecha en el FR asociado a esclerodermia no han sido satisfactorios. Actualmente el tratamiento quirúrgico recomendado consiste en la descompresión abierta con resección de la capa adventicia fibrótica junto a la simpatectomía digital (1,2).

OTROS TRATAMIENTOS

Regularmente se describen en la literatura diferentes tratamientos utilizados –ocasionalmente– en el FR grave; si bien, en su mayoría, aportan un beneficio terapéutico dudoso, no mostrando su eficacia en ensayos clínicos controlados o presentando efectos adversos que limitan su utilización; y, con frecuencia, los resultados de los diferentes estudios son contradictorios. Entre otros tratamientos, se han mencionado: plasmáferesis, acupuntura, estrógenos, probucol y simpaticolíticos (como guanetidina, metildopa, fenotolamina, prazosina y reserpina) (7,17). También se ha utilizado la fluoxetina, que podría tener un efecto beneficioso en el tratamiento del FR secundario. Así, en un estudio realizado en 53 pacientes adultos con FR secundario, refractario a otros tratamientos, se comparó fluoxetina (20 mg/día) frente a nifedipino de liberación prolongada (40 mg/día), mostrándose la fluoxetina más eficaz que nifedipino; si bien, se precisan más estudios que confirmen estos resultados (18).

CONCLUSIONES

- El FR leve puede tratarse casi exclusivamente mediante un tratamiento conservador –no farmacológico–, aplicando medidas generales que modifiquen el estilo de vida.
- El tratamiento farmacológico del FR se reserva para los casos graves, siendo los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina los fármacos de elección, y, en particular nifedipino, parece el mejor estudiado. A pesar de la variabilidad de respuesta al fármaco de unos estudios a otros, nifedipino ha mostrado en los ensayos clínicos su eficacia para disminuir la frecuencia y la gravedad de los ataques, recomendándose la utilización de los preparados de acción prolongada para reducir sus efectos adversos.
- En el FR grave, con alteraciones tróficas –generalmente secundario a esclerodermia–, iloprost es el fármaco que mejor se ha evaluado; si bien, su modesta eficacia, la necesidad de administración intravenosa y/o sus efectos adversos potencialmente graves limitan su uso con frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- *Il fenomeno di Raynaud*. *Inf Farm* 1999; 23(1): 8-11.
- 2- Block J A et al. *Raynaud's phenomenon*. *Lancet* 2001; 357(9273): 2042-8.
- 3- Abbad CM et al. *Enfermedades de las arterias*. En: Ferreras Valenti P et al, editores. *Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: Harcourt, 2000. p. 777-9.
- 4- Creager MA et al. *Enfermedades vasculares de las extremidades*. En: Fauci AS et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1998. p. 1687-9.
- 5- Burtlet RA et al. *Calcium channel blockers - therapy of Raynaud's phenomena (Drug Consults)*. In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 111. Englewood: Micromedex Inc, 2002.
- 6- Schifris K. *Raynaud's disease - drug therapy*. (*Drug Consults*). In: Gelman CR et al,

- editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 111. Englewood: Micromedex Inc, 2002.
- 7- García-Carrasco M et al. *El tratamiento del fenómeno de Raynaud*. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 322-7.
- 8- *Les phénomènes de Raynaud*. *Rev Prescr* 2001; 21(222): 771-5.
- 9- *Prise en charge du phénomène de Raynaud*. *Folia Pharmacother* 2001; 28(11): 98-9.
- 10- Belch JJ et al. *Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon*. *Drugs* 1996; 52(5): 682-95.
- 11- Wigley FM et al. *Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon: results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up*. *Arch Intern Med* 2000; 160(8): 1101-8.
- 12- Dziadzio M et al. *Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial*. *Arthritis Rheum* 1999; 42(12): 2646-55.
- 13- *Epoprostenol (Drug Evaluations)*. In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 111. Englewood: Micromedex Inc, 2002.
- 14- Wigley FM et al. *Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study*. *Arthritis Rheum* 1998; 41(4): 670-7.
- 15- Belch JJ et al. *Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double blind multicentre placebo controlled study*. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(3): 197-200.
- 16- *Iloprost (Ilomedine®)*. *Un bénéfice très modeste dans le phénomène de Raynaud grave*. *Rev Prescr* 2001; 21(222): 737-9.
- 17- Denton CP et al. *Probucol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon*. *Rheumatology* 1999; 38:309-15.
- 18- Coleiro B et al. *Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitors fluoxetine*. *Rheumatology* 2001; 40: 1038-43.

2 Tribuna Terapéutica

Potencial estrogénico de las resinas utilizadas en odontología

RESUMEN

A pesar de que estos compuestos son relativamente estables, algunos estudios de laboratorio han puesto de manifiesto que –a elevadas temperaturas– se produciría una hidrólisis que daría lugar a la liberación de BPA. Esta sustancia podría estar presente en las resinas dentales como impureza, o como producto de degradación. Aunque el conocimiento de esta situación no es nuevo, en los últimos años se han publicado algunos estudios que han suscitado un considerable debate sobre el potencial estrogénico de estas sustancias.



INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años se han venido acumulando evidencias de los efectos estrogénicos de ciertos contaminantes químicos (como los pesticidas y algunos productos químicos industriales) tanto sobre la vida salvaje como sobre los seres humanos. Se ha postulado que estas sustancias podrían tener un papel en cuanto a la disminución en la cantidad y calidad del semen humano puesta de manifiesto en diferentes estudios realizados en los últimos 50 años así como en el aumento de la incidencia de

cáncer testicular y criptorquidia (en hombres) y de cáncer de mama (en hombre y mujeres) observada en los países industrializados (1,2).

Se entiende por disruptores endocrinos aquellas sustancias químicas exógenas (contaminantes ambientales) que, una vez incorporadas al organismo, pueden causar alteraciones como consecuencia de cambios en la función endocrina. Los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos pueden ser variados e incluyen alguna de las siguientes acciones: mimetizar los efectos de hormonas endógenas; antagonizar su acción; alterar su patrón de síntesis

y/o metabolismo; y, modificar los niveles de receptor hormonal. Dentro de este contexto, los disruptores endocrinos con actividad estrogénica (xenoestrógenos) son sustancias químicas con la capacidad de mimetizar las acciones biológicas de los estrógenos naturales (2-4). Evidencias recientes sugieren la existencia de 2 receptores estrogénicos (alfa y beta) localizados en diferentes tejidos, y con diferentes formas de actuación. Aunque en la mujer las principales acciones de los estrógenos resultan bien conocidas, en el hombre, se ignora en gran medida la importancia fisiológica de los estrógenos (2,3,5).

RESINAS DENTALES BIS-GMA

Entre estos xenoestrógenos se encuentran algunos compuestos utilizados en la fabricación de plásticos como el nonilfenol o el bisfenol A (BPA) (1-3). El bisfenol A se trata de un monómero que forma parte de los envases plásticos (policarbonatos) y de las resinas epoxy presentes en la mayoría de los selladores y resinas compuestas utilizados en estomatología (1,2,6,7). Las resinas compuestas, materiales empleados en las restauraciones dentales "estéticas" y en los selladores de fisuras, están constituidas por dos componentes (matriz de resina y relleno inorgánico) junto con un sistema de polimerización por luz ultravioleta controlable por el operador. En la mayoría de los productos comerciales actuales la matriz de resina se compone de la denominada resina de Bowen (bisfenol A glicidil metacrilato) o BIS-GMA a las que se añaden otras sustancias como el trietilenglicol-dimetacrilato (TEGDMA) con el fin de obtener un producto más fiable y manejable (6,8,9).

La introducción de estos materiales en odontología se considera como uno de los avances más relevantes, al conseguirse resultados más estéticos con procedimientos menos invasivos. Uno de los campos que más directamente se ha beneficiado de la aparición de estos materiales es la aplicación de estas resinas compuestas en forma de selladores de fisuras, técnica de demostrada efectividad en la prevención de caries oclusales (6,10)

POTENCIAL ESTROGÉNICO: ESTUDIOS

A pesar de que estos compuestos son relativamente estables, algunos estudios de laboratorio han puesto de manifiesto que -a elevadas temperaturas- se produciría una hidrólisis que daría lugar a la liberación de BPA; éste podría estar presente en las resinas dentales como impureza, o como producto de degradación de las resinas que lo contienen por una incorrecta polimerización de las mismas (7, 10). Por otro lado, diversos estudios han puesto de manifiesto la afinidad del BPA por los receptores estrogénicos, induciendo la actividad de los mismos (5,11).

La información disponible en cuanto a los efectos potenciales para la salud de la exposición ambiental o a partir de las resinas dentales es muy limitada. Aunque el conocimiento de esta situación no es nuevo ya que se inicia en los años ochenta, en 1996 autores españoles presentaron un estudio que mostraba la presencia de niveles detectables de BPA en la saliva de pacientes a los que se habían puesto 50 mg de selladores una hora antes; así mismo, en dicho estudio se puso de manifiesto que el BPA estimulaba la proliferación de ciertas poblaciones celulares del cáncer de mama, aumentando el número de receptores de la progesterona, uniéndose a los receptores estrogénicos (12).

Aunque en el estudio anterior no se pone de manifiesto la existencia de una relación causa-efecto, su publicación originó una considerable controversia al cuestionarse la seguridad de las resinas utilizadas en odontología, lo que condujo a la realización de otros estudios in vitro en los que se investigaron las sustancias liberadas por diferentes productos comerciales de selladores dentales, sin que se detectase la presencia de BPA, aunque si sustancias químicamente

relacionadas (por ejemplo, TEGDMA) (13,14). Por su parte la Asociación Dental Americana realizó su propio evaluación de los selladores dentales recomendados por esta asociación, encontrándose que en 11 de los 12 materiales estudiados no liberaban cantidades detectables de BPA, mientras que en uno se detectaron trazas de esta sustancia (15). Por último, se realizó un estudio en voluntarios sanos con el objetivo de medir la exposición al BPA durante (y después) de la aplicación de selladores dentales, para lo que se obtuvieron muestras de saliva y de sangre. En dicho estudio se puso de manifiesto que las cantidades de BPA liberadas podrían no ser absorbidas ya que o se detectan cantidades insignificantes (trazas) o no se puso de manifiesto su presencia (7); lo que contrasta con las concentraciones de BPA detectadas por los autores españoles (hasta 250 veces más), aspecto que se explica como consecuencia de una incompleta polimerización del sellador dental.

Con posterioridad, se ha dispuesto de otros trabajos en los que se analiza la liberación de bisfenol A a partir de las resinas comercializadas que ofrecen resultados discordantes, ya que en unos se confirma su ausencia (16,17); mientras que, en otros sugieren la posibilidad de que puedan aparecer monómeros potencialmente estrogénicos como resultado de un proceso incorrecto de polimerización o bajo condiciones de utilización subóptimas (11,18).

Aunque pueda resultar paradójico, prácticamente no se dispone de datos con relación a la liberación de sustancias químicas a partir de las resinas dentales, al centrarse la investigación realizada en su comportamiento in situ; y extrapolarse los datos del comportamiento in vitro de estas sustancias (desde el punto de vista de la liberación de sustancias) a la situación in vivo, a pesar que el medio oral es presumiblemente más agresivo que las condiciones experimentales estables y limitadas. Los mecanismos por los que las resinas ubicadas en la cavidad oral pueden ser origen de exposición inadvertida al BPA, son múltiples: la polimerización incompleta de las resinas (ya comentada); su degradación enzimática; fenómenos de desgaste; y, la fractura o caída del material y su posible ingesta. Probablemente, el primero de los mecanismos, aunque importante en el primer momento tras la colocación del producto, no sea tras trascendente como la exposición diaria (a largo plazo) como consecuencia de los tres últimos mecanismos antes expuestos; sin embargo, es el más estudiado hasta la fecha. Aunque la principal ruta de exposición a las resinas dentales sea la ingestión a través de la saliva, comidas o bebidas, no se han establecido los niveles de exposición crónica humana a estas sustancias procedentes de materiales odontológicos, o cuales son los riesgos sistémicos potenciales tras la exposición crónica (5).

CONCLUSIÓN

A partir de los datos disponibles actualmente parece que tanto el BPA como el BIS-GMA son compuestos hormonalmente activos actuando como mimetizadores estrogénicos. Asimismo, no puede descartarse que algunas resinas dentales conteniendo BIS-GMA puedan contener impurezas, que liberadas a partir de las restauraciones o selladores dentales, tengan capacidad estrogénica. Sin embargo, de acuerdo con los conocimientos actuales, las cantidades de BPA que pudieran liberarse como impurezas a partir de las resinas compuestas, y más concretamente de los selladores de fisu-

ras, estarían muy lejos de la dosis necesaria para producir efectos indeseables en la salud. La mayoría de los expertos, señalan la necesidad de profundizar en la investigación en este campo y recomiendo un mayor control sobre la composición y el proceso de fabricación de las resinas dentales conteniendo BIS-GMA, así como una rigurosa aplicación de la técnica; si se tiene en cuenta que en gran parte de los casos, la población en las que se aplican -niños en edad escolar, en forma de selladores- podrían ser especialmente susceptibles a los efectos de una eventual exposición.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Sonnenschein C et al. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 65: 143-50.
- 2- Benson A et al. Oestrogenic and antiandrogenic chemicals in the environment: effects on male reproductive health. *Ann Med* 2001; 33(6): 391-403.
- 3- Enmark E et al. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med* 1999; 246(2): 133-8.
- 4- Solomon G et al. Environment and health: 6. Endocrine disruption and potential human health implications. *Can Med Assoc J* 2000; 163(11): 1471-6.
- 5- Söderholm KJ et al. Bis-GMA - based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dental Assoc* 1999; 130(2): 201-9.
- 6- Hemmings K et al. Improving occlusion and orofacial aesthetics: tooth repair and replacement. *BMJ* 2000; 321(7258): 438-41.
- 7- Fung EY et al. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant? *J Am Dental Assoc* 2000; 131(1): 51-8.
- 8- García Barbero J et al. Restauraciones con resinas compuestas. *El manual de Odontología*. Barcelona: Masson, 1995. p. 645-63.
- 9- Bowen RL. Use of epoxy in restorative materials. *J Dent Res* 1956; 35: 360-9.
- 10- Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral (SESPO). Selladores de fisuras BIS-GMA y estrogénicos. Breve resumen del estado de la cuestión. *Informe Técnico nº 4*. Noviembre, 1999.
- 11- Pulgar R et al. Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from Bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environ health Perspect* 2000; 108(1): 21-7.
- 12- Olea N et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* 1996; 104(3): 298-305.
- 13- Hamid A et al. A study of component release from resin pit and fissure sealants in vitro. *Dent Mater* 1997; 13(2): 98-102.
- 14- Nathanson D et al. In vitro elution of leachable components from dental sealants. *J Am Dent Assoc* 1997; 128: 1517-23.
- 15- American Dental Association Statements: Estrogenic effects of bisphenol A lacking in dental sealants. (Citado de 6/03/2002) Disponible en URL: <http://www.ada.org/prof/prac/issues/statements/seal-est.html>
- 16- Siew C et al. Determination of bisphenol A in dentists serum samples. *J Dent Res* 1998; 77(issue A).
- 17- Ruse ND. Xenoestrogenicity and dental materials. *J Can Dent Assoc* 1997; 63(11): 833-6.
- 18- Vaubert VM et al. Extractable free monomers from self-cured dental sealants resulting from dispensing errors. *J Biomed Mater Res* 1999; 48(1): 5-8.

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^a Recalde Manrique. SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces. REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Lázaro Sánchez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiano Martínez, Fernando Gamboa Antiholo, Pablo García López, M^a Isabel Lucena González, Miguel Márquez de Torres, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Concepción Verdú Camarasa.

DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba. FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada. IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.

