

LETTER TO THE EDITOR

Vulvovaginitis and dog allergy



Vulvovaginitis y alergia al perro

Dear Editor:

Vulvovaginitis is one of the main reasons of consultation with the gynecologist, and its association with infections, poor hygiene or hormonal alterations, is well known. Women with vulvovaginal symptoms, often have difficulties in getting an adequate diagnosis and, sometimes, they need to consult several physicians before reaching a solution. These symptoms are known to be frequent in postmenopausal women, but recent studies dealing about vulvovaginal discomfort prevalence in different age groups reported that symptomatic women (with at least one moderate-severe symptom) were younger than asymptomatic ones (49 years vs 54, $p = .004$), and were significantly likely to report a history of asthma or seasonal allergies.¹

In 2008, it was first commented a case of a woman with asthma due to dog allergy, who also presented an anaphylactic reaction after intercourse.² The authors identified that the sensitization to a 28 kDa protein from dog, later defined as kallikrein,³ was the responsible allergen of the anaphylactic reaction. This protein is secreted in male dog's urine and it has a great structural homology with human prostatic specific antigen (PSA) found in seminal fluid. Using SDS-PAGE immunoblotting-inhibition assays it was later demonstrated that the sensitization to dog kallikrein (also called Can f 5) was responsible for the anaphylaxis reaction after intercourse, due to cross-reactivity between Can f 5 and PSA.⁴ Cross-reactivity means that the same IgE antibody is able to recognize different proteins from different species, and this might trigger an allergic response. In patients allergic to Can f 5, inhalation of this allergen might induce respiratory allergic symptoms (rhinitis/asthma) and contact with PSA during intercourse might prompt vulvovaginal symptoms (or even anaphylaxis).

Dogs are currently the main pet at homes and dog allergy is very frequent. They are known to be an important cause of allergic rhinitis and asthma and, as commented, they could be involved in other clinical manifestation such as vulvovaginitis. Until now, several dog allergens have been described. One of them is Can f 5, which has been reported to be involved in up to 70% of dog allergy cases. In view of the high number of patients sensitized to Can f 5 and the potential consequences in females, we recently studied the prevalence of allergic symptoms to human seminal fluid (HSF) during intercourse in women sensitized to Can

f 5: 27 women with respiratory symptoms after exposure to the male dog they had at home, and with demonstrated allergy to the animal (positive skin test to dog extract) were included.⁵ Women were also asked about the presence of symptoms during intercourse, and *in vitro* determinations of specific IgE (sIgE) to Can f 5 and immunoblotting assays were also carried out. A high prevalence (18%) of allergy to HSF (presented as vulvovaginitis) among women with respiratory allergy to male dogs was found. This genital symptom and its severity seemed to be proportionally related to the levels of sIgE to Can f 5.

In view of the above-mentioned studies, we should bear in mind that in some patients with vulvovaginitis and dog allergy, discomfort during intercourse may be a consequence of dog kallikrein allergy. Although further studies with larger series of patients are needed, it seems advisable for gynecologists to ask patients with vulvovaginal symptoms during intercourse about allergy to dogs and take it into account in the differential diagnosis of vulvovaginitis.

References

1. Watson LJ, James KE, Hatoum Moeller IJ, Mitchell CM. Vulvovaginal discomfort is common in both premenopausal and postmenopausal women. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23:164–9.
2. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor C, Torres F, Alonso R, Vivanco F, et al. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:233–9.
3. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:362–8.
4. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor-Vargas C, Mattsson L, Lidholm J, Labrador-Horrillo M. Involvement of Can f 5 in a case of human seminal plasma allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;59:143–6.
5. González-de-Olano D, Gandolfo-Cano M, de-Calzada-Bustingorri MP, González-Mancebo E, de-Andrés-Martín A, Cuesta-Herranz J, et al. Prevalence of allergy to human seminal fluid among women with allergy to male dog and sensitization to Can f 5. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:1368–70.

M. Gandolfo-Cano^{a,*}, E. González-Mancebo^a,
P. Rincón-Olbés^b, D. González-de-Olano^c

^a Allergy Department, Hospital Universitario de Fuenlabrada, ARADyAL, IdiPAZ, Madrid, Spain

^b Gynecology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^c Allergy Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, ARADyAL, Madrid, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: mgandolfo.hflr@salud.madrid.org
(M. Gandolfo-Cano).

<https://doi.org/10.1016/j.semerng.2019.11.010>

1138-3593/ © 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Analgesia multimodal y sinergia farmacológica en el manejo del dolor



Multimodal analgesia and pharmacological synergy in pain management

Hemos leído con mucho interés el artículo de Samper Bernal D et al., en el que un panel multidisciplinar de 12 expertos en el manejo del dolor desarrolló 20 recomendaciones sobre el uso de la combinación paracetamol/tramadol (P/T) en pacientes con dolor moderado-intenso basadas en la mejor evidencia y experiencia¹.

Sabemos que las combinaciones analgésicas son recomendadas por varias organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud². El principio científico que básicamente puede justificar la utilización de estas combinaciones farmacológicas a dosis fijas es la sinergia farmacológica. Podemos definir la sinergia como la acción conjunta de distintos medicamentos, de tal forma que el efecto total de ellos es mayor que la suma de los efectos tomados independientemente; es decir, el efecto resultante de la adición de 2 o más fármacos es superior a la suma de efectos que se obtendrían por separado. Podemos considerar 2 tipos de sinergia farmacológica: la sinergia aditiva y la sinergia de potenciación. Cuando tenemos 2 fármacos, A y B, consideramos sinergia aditiva si el efecto de A y B juntos es igual a los efectos de A y B administrados por separado. Cuando el efecto de A y B es superior al de A y B por separado hablamos de sinergia de refuerzo o sinergia de potenciación. Para poder hablar de una sinergia de potenciación debe darse la circunstancia de que la acción del agente B pueda aumentar el efecto máximo conseguible por el agente A aislado, cambiando la curva dosis-efecto. Pongamos algunos ejemplos: la asociación de 2 antiinflamatorios no esteroideos es sinergia aditiva, puesto que su efecto es la suma de las acciones de los fármacos por separado. Este tipo de sinergias son poco útiles porque puede conseguirse el mismo efecto incrementando la dosis de uno de ellos. Por el contrario, la combinación de P/T puede considerarse una sinergia de potenciación porque el efecto de ambos fármacos administrados a dosis fijas es superior al obtenible de uno de los 2 aumentando sus dosis individuales³. La ventaja más importante de las asociaciones a dosis fijas es la utilización de dosis inferiores y la mejora de la tolerancia en comparación con el aumento de las dosis de los fármacos que la componen si se utilizaran aisladamente.

Por otra parte, esta combinación de P/T constituye un claro ejemplo de analgesia multimodal. Así, el paracetamol es un analgésico cuyo mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado. Se cree que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central (SNC), y que bloquea los impulsos dolorosos

a nivel periférico; mientras que el tramadol posee una acción farmacológica dual, ya que presenta actividad agonista sobre los receptores opiáceos centrales y bloquea la recaptación de las aminas sinápticas, concretamente inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina en el SNC y, de esta manera, impide la transmisión del dolor a través de la médula¹.

La analgesia multimodal tiene una gran importancia en el manejo del dolor. Sabemos que la mayor parte del dolor es de naturaleza multifactorial debido a su fisiología y fisiopatología. La información nociceptiva es transmitida a la médula espinal a través de al menos 2 tipos de neuronas aferentes primarias. Varias vías transmiten la señal a centros superiores en el SNC. Además, varias sustancias neuroquímicas están involucradas en la transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor. Debido a esta naturaleza multifactorial del dolor es poco probable que un mecanismo analgésico monomodal permita tratar adecuadamente todo tipo de dolor. Parece más probable que una variedad de mecanismos de acción permita lograr un mayor alivio del dolor con una menor tasa de efectos adversos⁴. De este modo surge el concepto de analgesia multimodal, definida como el empleo simultáneo de distintas clases o modalidades de analgésicos que modulan diferentes vías de transmisión y receptores con el objetivo de proporcionar un mejor control del dolor (fig. 1)^{5,6}.

Clásicamente este concepto surgió con la idea de proporcionar un control adecuado del dolor postoperatorio⁶, y este enfoque responde a la teoría de que fármacos con distintos mecanismos de analgesia pueden tener efectos sinérgicos en la prevención o tratamiento del dolor cuando se utilizan en combinación⁷. La analgesia multimodal aúna la efectividad de los fármacos individuales en dosis óptimas, lo que maximiza la eficacia e intenta minimizar los efectos adversos^{4,8,9}.

Por tanto, la justificación que subyace en el empleo de combinaciones de fármacos para el tratamiento del dolor se fundamenta principalmente en 2 aspectos⁸:

- Los fármacos en monoterapia no siempre proporcionan un alivio satisfactorio del dolor. Por ello, combinar fármacos que actúan sobre receptores distintos y a través de diferentes mecanismos de transmisión del dolor puede mejorar el alivio del dolor.
- Los fármacos en monoterapia que proporcionan un alivio satisfactorio del dolor en ocasiones causan, al mismo tiempo, efectos adversos inaceptables. Las combinaciones pueden permitir la reducción en la dosis de cada fármaco para conseguir el mismo efecto analgésico con una menor incidencia de reacciones adversas.

En la práctica clínica cada vez es más común el uso de combinaciones de analgésicos, tanto a dosis fijas como en