

— Qué sabem de les persones pèl-roges?

Revisió de l'estat de la qüestió



Autors

Dr. Leonardo Berini

Professor titular de la Facultat d'Odontologia de la UB (1991)

Professor encarregat de l'assignatura Anestèsia Odontològica a la UB (1991-2008)

Vicedegà i degà de la Facultat d'Odontologia de la UB (1999-2001 i 2002-2008, respectivament)

Membre fundador de la Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB) i secretari d'aquesta entitat (2000-2003)

Coautor dels llibres Anestesia odontològica (Ediciones Avances Médico-Dentales) i Cirurgia Bucal (Ediciones Ergon) i de 112 articles en revistes científiques indexades a Medline/PubMed

Dra. Esther Delgado

Doctora en Odontologia

Professora del Màster de Cirurgia i Implantologia Bucofacial de la Facultat d'Odontologia de la UB

Professora Associada de Cirurgia Bucal de la Facultat d'Odontologia de la UB

Dr. Josep Arnabat

Professor del Màster de Cirurgia Bucal i Implantologia Bucofacial de la Facultat d'Odontologia de la UB

Membre del grup d'investigació biomèdica IDIBELL (des del 2008)

Professor associat d'Anestèsia Odontològica i de Cirurgia Bucal de la Facultat d'Odontologia de la UB

Director del Màster de Làser en Odontologia

President de la Sociedad Española de Láser Odontoestomatològic

© 2020 COEC

Tots els drets reservats. No es permet la reproducció total ni parcial de las imatges o textos d'aquesta publicació sense prèvia autorització.

— Índice

Introducció

Definició de pèl-roig

- 1.1. Característiques
- 1.2. Prevalença

Aspectes genètics

Patologia general associada a aquesta condició

- 3.1. Patologia dermatològica
 - 3.1.1. Neoplàsies cutànies
- 3.2. Patologia neurològica
 - 3.2.1. Malaltia de Parkinson
 - 3.2.2. Malaltia d'Alzheimer
 - 3.2.3. Síndrome de La Tourette
- 3.3. Endometriosis
- 3.4. Síndrome de la còrnia fràgil

Sensibilitat dolorosa

- 4.1. Vivència del dolor
- 4.2. Resposta a l'anestèsia odontològica
- 4.3. Resposta a l'anestèsia local aplicada fora del territori bucal
- 4.4. Por del dolor dental

Anestèsia general

- 5.1. Comportament durant una anestèsia general estàndard
- 5.2. Segons el tipus de fàrmac utilitzat
 - 5.2.1. Midazolam
 - 5.2.2. Desflurà
 - 5.2.3. Propofol

Analgèsia

- 6.1. Morfina
- 6.2. Pentazocina
- 6.3. Capsaïcina

Hemostàsia

Conclusions d'aquesta revisió

Bibliografia

Introducció

Revisió de la problemàtica
associada als pacients pèl-rojos

Introducció

Us ha passat mai que quan teniu un pacient pèl-roig a la cadira dental noteu que sou davant d'una persona amb més por i amb molta més ansietat del que és habitual?

¿I que de vegades necessitem més quantitat d'anestèsia local que la usual per poder efectuar els mateixos tractaments que amb la majoria de pacients? Vaja... amb paraules més planeres: que quan ve un pèl-roig a la consulta acostumem a tenir més problemes.

Atès que moltes vegades ens han fet preguntes sobre aquest tema, hem decidit investigar –ajudats pel Dr. Leonardo Berini– què hi ha de cert en totes aquestes anècdotes i creences que envolten el tractament dental dels pacients pèl-rojos.

Si bé és cert que a la nostra població la prevalença d'individus pèl-rojos sembla bastant baixa, no deixa de ser important saber quins problemes haurem d'afrontar davant un cas d'aquestes característiques i, consegüentment, com els podem prevenir.

Aquest escrit, que no deixa de ser un article que reflecteix la nostra opinió, s'ha fet a partir d'una extensa revisió de moltes altres publicacions científiques que tractaven específicament aquest tema i que ens han permès extreure algunes conclusions que segurament ens podran ser útils quan haguem de tractar aquest tipus de pacients.



Definició de pèl-roig



Definició de pèl-roig

Encara que tothom sap què és un individu pèl-roig, val la pena revisar-ne diverses "definicions oficials": "*Que tiene rojo el pelo*", ens diu lacònicament la RAE. Una mica més generós es mostra el Diccionari de l'IEC: "Que té el pèl o els cabells rojos". I si volem encara més informació l'hem de buscar a nivell enciclopèdic, i així, a la Gran Enciclopèdia Catalana, podem llegir: "Dit del cabell o del pèl que, a causa d'una pigmentació característica de la melanina, és de color roig".

1.1. Característiques

Sigui com sigui, creiem que si bé hi ha un tret dominant, com és el color dels cabells, des d'un punt de mira més científic s'hauria de considerar un fenotip. En aquest fenotip pèl-roig hi ha incorporats altres trets associats, com una pell clara amb presència d'efèlides (pigues) i els ulls clars. (1,2)

Actualment no es té en compte la coloració de l'iris dels ulls i es parla d'un altre fenotip, dit "pigmentari", on la condició del color de la pell perd valor respecte de la seva sensibilitat davant les radiacions ultraviolades (3), i en aquest sentit ho limita als tipus I (sempre pateixen cremades quan prenen el sol, però mai es bronzegen) i II (sempre pateixen cremades, bronzejat lleuger després d'una o diverses exposicions solars) de la classificació de Fitzpatrick. (4,5)

La coloració dels cabells està provocada pels alts nivells d'un pigment groc-vermellós, la feomelanina, en relació amb els de l'eumelanina, que és un pigment marró fosc. Però, per ser més precisos, no és exactament un color estrictament roig, sinó que més aviat hauríem de parlar d'unes tonalitats que anirien des d'un taronja fosc fins a un coure brillant (6). Si aquesta definició ja és prou difícil, i més apta per a poetes que no pas per a científics, en algun estudi s'ha pretès fer una subclassificació basada en el color dels cabells de manera subjectiva, com per exemple Frost *et al.* (7), que van fer servir una escala de Likert de 6 punts (on 0 seria cabells "no del tot rojos" i 6 "completament rojos"), i eren els enquestats els qui decidien la puntuació. Els mateixos autors van reconèixer que aquesta decisió era totalment arbitrària i que, fins i tot, sospitaven que probablement els protagonistes haurien exagerat la intensitat del color dels seus cabells.

Alguns, més puristes, van voler ser més objectius, i per aquest motiu van utilitzar una carta (paleta) de colors procedent d'una firma cosmètica de tints capil·lars. Els tons extrems eren el maduixa clar i el castany vermellós. I en aquest cas, com que no es confiaven del color actual dels cabells, demanaven als participants que recordessin el color que tenien als 21 anys. (8)

Dins del fenotip pigmentari, a més de les efèlides, hi ha qui hi inclou els lentígens simples (solars), el nombre dels quals es va incrementant al llarg dels anys (a l'inrevés del que succeeix amb les efèlides). També s'hi podrien afegir els nevus, tant els melanocítics com els displàsics (4), i fins i tot hi ha qui hi incorpora l'increment del risc a presentar melanomes cutanis malignes.

1.2. Prevalença

Cal dir que no hi ha cap cens que determini, de forma global, la prevalença de pèl-rojos. Per tant, hem d'agafar amb molta precaució algunes opinions que mencionen una prevalença de l'1-2% a nivell mundial, que s'incrementaria fins a un 2-6% a l'hemisferi nord, en especial per sobre del paral·lel 45° nord. Algunes dades més serioses provenen de països on la prevalença és notòria, com són Irlanda i Escòcia, on el fenotip pèl-roig arribaria a observar-se en el 10 i el 13% de la població, respectivament. (1)

Respecte al nostre àmbit hem vist (sempre per via internet) diversos mapes europeus (tots, d'autor desconegut) on se sol atorgar, sense cap fonament conegut, una prevalença d'entre un 0-1% a la península Ibèrica, però d'un 1 a un 3% a la franja nord (zones cantàbrica i pirenaica, és a dir, des de Galícia fins a Catalunya). (9)

Aspectes genètics



Aspectes genètics

El determinant més important de la coloració dels cabells dels pèl-rojos és el gen d'un determinat receptor de la melanocortina, concretament, l'MC 1R, que està ubicat al cromosoma 16. L'MC 1R controla el tipus de melanina que produiran els melanòcits. Quan s'activa, desencadena una sèrie de reaccions químiques a l'interior d'aquestes cèl·lules que conduiran a la síntesi d'eumelanina; si no està activat o queda bloquejat, el producte final serà principalment feomelanina. Aquest gen és altament polimòrfic, i es dona la circumstància que algunes de les seves variants han estat associades a la presència del fenotip pèl-roig.

Una explicació molt bàsica seria que aquest gen pot tenir al·lels naturals (dits també "normals", pel fet de ser els més freqüents en la població) que assegurin la producció d'eumelanina. Però també poden presentar al·lels variants o mutants capaços de produir una disfunció (reducció i fins i tot bloqueig de la funció de l'MC 1R) que indueix que els melanòcits fabriquin feomelanina en comptes d'eumelanina. En aquest sentit hi ha qui prefereix parlar d'al·lels mutants, més que no pas d'al·lels variants, i reserven aquest darrer terme per quan no es demostra que condicionen, de forma clara, aquesta disfunció (10), tot i que també hi ha qui fa servir la terminologia de "variants funcionals" i "variants (mutants) no-funcionals" de l'MC 1R. (11)

Inicialment va admetre's que la transmissió hereditària seria recessiva, seguint un model mendelià, basada en un sol gen determinant (l'MC 1R). Així, en les primeres observacions s'havia establert que per presentar el fenotip pèl-roig caldria tenir dos al·lels mutants (homozigot recessiu), mentre que si la parella d'al·lels eren tots dos naturals (homozigot dominant) o un de natural i l'altre mutant (heterozigot), aquest fenotip no es presentava (1).

Si bé d'entrada van citar-se algunes mutacions específiques (Arg142His, Arg151Cys, ArgR160Trp, Asp294His), progressivament se n'han incorporat bastants més i s'ha passat a denominar-les al·lels RHC (*red hair color*), per diferenciar-los d'uns altres que tindrien una associació més feble i que alguns designen rHC, com serien els Val60Leu, Val92Met i Arg163Gln (12) o d'altres que, tot i que també es troben en els individus pèl-rojos, no tindrien cap influència en la gènesi d'aquest fenotip i que són denominats per alguns com al·lels no-RHC.

No obstant, tot això no és tan senzill. En primer lloc, el fet de tenir una variant de l'MC 1R no és exclusiva del fenotip pèl-roig. Valverde *et al.* (13) en el seu estudi amb una mostra reduïda d'individus britànics i irlandesos, ja van observar que el 82% dels pèl-rojos tenien un al·lel variant, mentre que aquesta mateixa condició també es trobava en el 33% dels que tenien els cabells rossos i en el 20% dels que els tenien marrons o negres. Però també feien l'observació que la condició homozigòtica (és a dir, tenir els dos al·lells amb variants) semblava estar relacionada amb el fenotip pèl-roig.

En segon lloc, sigui per la raó que sigui, en molts estudis cronològicament posteriors s'ha demostrat que els pèl-rojos també podien presentar un patró heterozigòtic amb un al·lel natural i un altre RHC.

I, en tercer lloc, hi ha altres gens que no són l'MC 1R que també tenen una influència sobre el fenotip pèl-roig. Això cada vegada ha estat més ben explorat, i s'han arribat a trobar fins a una vintena de gens que estan tots relacionats, directament o indirectament, amb el procés d'elaboració i de distribució de la melanina. D'aquest model s'ha arribat a una situació tan complexa que és més adequada de ser tractada per especialistes en genètica que no pas per nosaltres, que intentar ara explicar aquesta qüestió ens sembla improcedent.



— **Patologia general
associada a
aquesta condició**

Patologia general associada a aquesta condició

“Tradicionalment”, tant cirurgians com anestesistes han considerat problemàtics els pacients pèl-rojos, en el sentit que existeix una temença que poden presentar una incidència més alta de complicacions. Així, se'ls ha associat a una tendència a sagnar amb més abundància, a tenir un llindar més baix de dolor, a ser més refractaris a l'anestèsia i els analgèsics, a presentar respostes inhabituals o paradoxals davant determinats fàrmacs, a estar associats amb determinades malalties, etc., però fins i tot a complicacions anecdòtiques, com seria una incidència més elevada d'hèrnies postoperatòries. En general, es tracta d'una transmissió boca-orella entre col·legues la veracitat de la qual difícilment es podrà demostrar de forma científica. En aquest sentit, cal constatar que el fenotip pèl-roig mai s'ha tingut en compte en els barems que s'utilitzen per avaluar el grau de risc anestèsic com, per exemple, els coneguts graus ASA. (1)

La metodologia emprada en els estudis és fonamental. Un bon disseny i un tractament estadístic adequat són imprescindibles per obtenir conclusions vàlides i útils. Exposem aquest treball de Frost (7) com a exemple del que pot portar a augmentar la confusió sobre la situació dels pèl-rojos. Expliquen que van reaprofitar les dades d'una enquesta prèvia relativa a la importància del factor Rh en la salut humana. Cal esmentar que es tractava d'una enquesta, vehiculitzada a través de Facebook, on també es demanava als participants que convidessin (via enllaç) a les seves amistats a participar-hi. Va ser complimentada per 7.004 individus, entre txecs i eslovacs. Només la mencionem perquè, a través d'un treball metodològicament més que qüestionable, observen (i divulguen) que les dones pèl-roges tindrien un risc més elevat de patir no solament melanomes, sinó també altres tipus de càncer (concretament, colorectal, uterí, ovàric “i altres”). Estem d'acord, pel que veurem més endavant, en el cas dels melanomes, però per a la resta dels càncers creiem que és una menció totalment exagerada que no s'hauria d'haver escrit mai.

Per aquest motiu, en aquest capítol repassarem d'entrada les associacions a determinades malalties, principalment aquelles que han estat investigades amb una base científica i amb la correcció metodològica pertinent.

3.1. Patologia dermatològica

3.1.1. Neoplàsies cutànies

Tothom reconeix la importància del melanoma maligne (MM), per la seva incidència i morbiditat, però també s'ha de tenir en compte la presència d'altres tipus de neoplàsies cutànies malignes com són el carcinoma de cèl·lules basals (CCB) i el carcinoma de cèl·lules escamoses (CCE). Dintre de l'etiopatogènia d'aquests processos ningú discuteix la transcendència dels efectes de les radiacions ultraviolades, i en aquest aspecte cal destacar la importància que té la pigmentació cutània com a factor protector, ja que l'eumelanina absorbeix les radiacions ultraviolades i neutralitza els radicals lliures, de manera que protegeix la pell, mentre que la feomelanina actuaria contràriament i generaria radicals lliures.

La pigmentació humana és un tret que està regulat, de forma parcial, per l'MC 1R, i es dona la circumstància que una baixa pigmentació podria estar modulada per algunes variants d'aquest gen, com les variants de "color pèl roig" (*red hair color* o RHC), ja que estan associades a aquest fenotip, com serien les mutacions Arg151Cys, Arg160Trp i Asp294His.



Amb aquesta introducció, Han *et al.* (11) van presentar el seu treball, els objectius del qual eren comprovar l'associació, i el risc, d'aquestes variants de l'MC 1R en relació amb la presentació dels tres càncers cutanis prèviament mencionats. Per això van fer un estudi de casos i controls en què van seleccionar les participants (totes, dones i infermeres) gràcies a les dades del Nurse's Health Study, un estudi massiu de cohorts. Van seleccionar com a casos 219 dones amb MM, 300 amb CCB i 286 amb CCE, que es van emparellar amb 1 o 2 controls de la mateixa edat i ètnia, amb un resultat de 873 dones. Van actualitzar les dades de les participants, que van haver de complimentar un nou qüestionari amb preguntes relatives especialment a la pigmentació.

Observen que les variants 151Cys, 160Trp i 294His estan significativament ($p=0,02$) associades als cabells rojos, a una pell de color blanc o pàl·lida i a una tendència des de la infantesa a bronzegar-se poc (en anglès, *tanning tendency*).

Totes aquestes variants estaven associades a un risc incrementat de patir algun d'aquests càncers cutanis, molt especialment, la 151Cys. Les *odds ratio* (OR) per a aquesta variant són d'1,65 (IC95% 1,04-2,59) pel MM, 1,67 (IC95% 1,12-2,49) pel CCE i 1,56 (IC95% 1,03-2,34) pel CCB. A més, van constatar que aquest risc s'incrementava en el cas de ser una dona pèl-roja.

Mencionen que hi ha un augment del risc, referit només al MM, en el cas de les pèl-roges amb un o dos al·lels RHC, de manera que l'OR és ara de 5,61 (CI 95% 2,31-13,66). És important remarcar que aquesta taxa de risc no implica ni el CCB ni el CCE.

Finalment, troben una OR significativa de 4,66 (IC95% 1,50-14,49) en les dones de pell no pàl·lida (consideraven 3 tons: pàl·lid, mitjà i fosc/oliva) amb un al·lel RHC i un altre de no-RHC. Cal tenir present que, en la nostra opinió, aquest últim resultat no deixa de ser desconcertant, atès que un color fosc de la pell és admès sens cap dubte com un fenotip protector respecte de l'MM. Com s'ha d'interpretar aquesta notícia? Simplement, que en el cas de posseir una pell no pàl·lida, el fet de presentar aquesta característica genètica és de risc quant a l'MM.

Per concloure, els autors ressalten la vàlua que suposa l'estudi genètic de l'MC 1R a l'hora d'esbrinar el risc de patir un càncer cutani (no de les mucoses, com la bucal), tenint en compte que hauria de ser una informació complementària a l'obtinguda a partir del fenotip pigmentació.

Per a Höiom *et al.* (14) la relació genètica del melanoma maligne cutani no solament implica el gen MC 1R (de baixa penetrància), sinó també el CDKN2A (d'alta penetrància). A fi d'esbrinar-ho van dissenyar un estudi de cohorts, a Suècia, on van reclutar casos d'MM primari esporàdic i d'MM amb historial familiar, i, a més, un grup de control.

Confirmen l'existència d'un risc per a les mutants de l'MC 1R, però cap associació en el cas del CDKN2A. Tanmateix, destaquen que l'existència prèvia d'un nevus displàsic augmenta sensiblement el risc quan hi ha un historial familiar positiu.

Curiosament, reporten, en els casos d'MM, dues noves variants del gen POMC (proopiomelanocortina) varen ser identificades en individus pèl-rojos sense variants de l'MC 1R.

Molts estudis han intentat esbrinar quina és la dosi mínima de radiació ultraviolada per ocasionar un eritema agut (MED) després d'una exposició, i quins factors podien modificar aquest llindar. Sembla que el tipus de pell no és determinant, però sí que ho seria el fenotip pigmentari. En aquest sentit, la presència de feomelanina sembla que està relacionada amb la intensitat de les lesions originades per les radiacions ultraviolades, possiblement, en independència de la MED i del tipus de pell de l'individu. Partint d'aquesta situació, i deixant de banda els estudis associatius, Flanagan *et al.* (8) es van proposar investigar la relació entre el genotip MC 1R i la resposta cutània eritematosa induïda per les radiacions ultraviolades. Amb aquesta intenció van reclutar dos grups de 20 persones cadascun, l'un format per pèl-rojos (16 dones) i l'altre, per individus no pèl-rojos (14 dones), amb una mitjana d'edat de 35 i 28 anys, respectivament. De tots se'n farà un estudi del gen MC 1R.

Se serveixen de la pell de les natges (zona que abans s'asseguren que no hagi rebut cap radiació en els darrers 6 mesos) per fer-hi una sèrie d'aplicacions puntuals i incrementals de radiacions UVB. Al cap de 24 hores exploraran altra vegada la zona irradiada i determinaran la magnitud dels eritemes mitjançant un instrument de reflectància.

Constaten que la majoria (89%) dels pèl-rojos participants tenien dues variants de l'MC 1R (Arg142His, Arg151Cys, Arg160Trp, Asp294His, 537insC) associades al seu fenotip, mentre que al grup de control només el 38% presentaven només una d'aquestes variants. Les mitjanes de les MED eren molt semblants (44 mJ/cm² en els pèl-rojos, 40 mJ/cm² en el grup de control) tot i que, de forma individual, els valors més alts (fins a 80 mJ/cm²) pertanyien als pèl-rojos. En canvi, sí que hi havia una diferència significativa ($p=0,043$) al pendent de la corba dosi-resposta entre els pèl-rojos i el grup de control. El pendent corresponent als pèl-rojos és més vertical, que vol dir que per una mateixa dosi de radiació UVB, els eritemes ocasionats són més intensos. I la mateixa diferència ($p=0,026$) s'observava entre els que tenien mutants de l'MC R1 no funcionals (homozigots) i la resta (mutants heterozigots i homozigots sense mutants).

En resum, els pèl-rojos amb una doble mutació no funcional (homozigots) de l'MC R1 presentarien més sensibilitat a l'hora de desenvolupar eritemes, una vegada la dosi hagi superat la del llindar de la MED. I això també explicaria, en part, el risc més elevat de desenvolupar neoplàsies cutànies.

3.2. Patologia neurològica

3.2.1. Malaltia de Parkinson

L'associació entre el fenotip pèl-roig o de presentar alguna mutant del gen MC 1R a la malaltia de Parkinson és un fet controvertit. Per aquest motiu, Chen *et al.* (15) van fer una metaanàlisi sobre aquest tema en què van seleccionar publicacions que consideraven les dues variants de l'MC 1R que més s'han relacionat amb aquesta associació: l'R151C i l'R160W. Després d'analitzar els resultats de 6 publicacions (on hi ha dades de tres estudis de cohorts i de sis de casos i controls), el risc de coincidència, valorat per una *odds ratio*, és de 1,68 (IC 95% 1,07-2,64) ($p=0,02$) en el cas dels pèl-rojos i de 1,10 (IC 95% 1,00-1,21) ($p=0,046$) només quan hi ha la mutació R151C, mentre que la presència de l'R160W no representaria un risc significatiu.

No deixa de ser curiosa, aquesta conclusió, ja que una de les cohorts seleccionades en aquesta metaanàlisi, la de Tell-Martí *et al.* (16), feta únicament a partir de mostres de pacients espanyols i molt especialment de l'àrea de Barcelona, mostra que el risc associat a la mutació R160W és significativament superior al de la de l'R151C, en què les *odds ratios* són de 2,10 (IC 95% 1,18-3,73) i 1,25 (IC 95% 0,80-1,95), respectivament. Això permet suposar que la mutant R160W també hi jugaria un cert paper com a factor ètnic o geogràfic.

Val la pena comentar el treball d'Elincx-Benizri *et al.* (17), en què varen tractar de relacionar alguna de les variants de l'MC 1R amb la coocurrència del melanoma i de la malaltia de Parkinson en pacients jueus israelites. Van comparar els resultats genètics de 16 individus amb les dues malalties fent servir com a control els procedents de 36 persones amb malaltia de Parkinson, 37 amb un melanoma i 37 sense cap d'aquests dos processos. L'estudi genètic va posar en evidència 16 variants de l'MC 1R (2 RHC i 14 no-RHC), i aquesta variabilitat ja fa suposar que seria molt difícil demostrar una relació d'ordre genètic en la coocurrència entre malaltia de Parkinson i melanoma, tot i que reconeixen que caldria haver augmentat el volum de la mostra.

3.2.2. Malaltia d'Alzheimer

Aportem el treball de Tell-Martí *et al.* (18) només per mencionar que si bé van comprovar una prevalença d'una variant del gen MC1R en els individus amb malaltia d'Alzheimer de presentació tardana, aquesta variant (p.V92M) no està relacionada amb alteracions pigmentàries ni amb el fenotip pèl-roig.

3.2.3. Síndrome de La Tourette

La síndrome, descrita per Gilles de La Tourette, és un trastorn crònic neuropsiquiàtric que es presenta a la infància i que s'acompanya també de tics motors i vocals. S'havia postulat una relació amb els pèl-rojos, atès la seva marcada incidència en aquest col·lectiu. Per explorar aquesta hipòtesi, La Tourette Syndrome Association of Australia va promoure un estudi consistent en un qüestionari que va ser enviat, via postal, a 168 afectats. Va poder-se observar que un 13% eren pèl-rojos (s'estima que a la població total d' Austràlia els pèl-rojos representarien entre un 2 i un 6%), i que en un 50% dels casos també hi havia familiars afectats. Els autors de l'escrit, Sterling-Levis i Williams (19), van postular que probablement ambdues condicions tenien una causa comuna a nivell de l'MC 1R o del cromosoma 16, opinió que actualment sembla estar totalment desestimada, ja que s'han trobat altres anomalies genètiques que justificarien més la seva participació en aquestes malalties que no pas l'MC 1R. (20)

3.4. Endometriosis

Missmer i col·l. (21) van efectuar un estudi prospectiu de cohorts per determinar l'associació que hi podia haver entre el color dels cabells i l'aparició d'una endometriosis. Hi van participar 90.065 dones, d'edat compresa entre 25 i 42 anys, a les quals es va fer un seguiment de 10 anys. Els criteris d'inclusió van ser no tenir un historial previ d'endometriosis ni d'infertilitat ni de càncer. Al final van diagnosticar-se 1.130 casos d'endometriosis, 49 dels quals, a pèl-roges. No obstant això, no es va detectar cap associació per cap dels cinc tipus de color dels cabells que es van considerar. Aquesta conclusió no coincideix amb bastants altres estudis previs, però potser es pot explicar per l'exclusió que es va fer dels problemes de fertilitat (recordem que l'endometriosis és una de les principals causes d'infertilitat) que, tal com exposen Frost i col·l. (7), aquesta situació sí que sembla que és freqüent en les dones pèl-roges.

3.5. Síndrome de la còrnia fràgil

La síndrome de la còrnia fràgil (SCF) va ser descrita per primera vegada l'any 1968 per Stein *et al.* (22) en dos germans fills de pares consanguinis d'una família jueva procedent de Tunísia, que a part de tenir una còrnia debilitada on es produïen perforacions espontànies recurrents, presentaven l'escleròtica blava i un fenotip pèl-roig. La presència d'aquest fenotip en aquesta primera descripció, i en bona part de les següents,

va portar Christensen *et al.* (23) a explorar si aquesta relació era casual o no. Van estudiar tres generacions d'una mateixa família amb dos casos diagnosticats de SCF amb fenotip pèl-roig, i que presentaven una clínica força més polimorfa: ceguesa deguda a un despreniment retinal i a un glaucoma secundari, pell vellutada, escoliosi, defectes cardíacs menors, reducció de l'índex de densitat òssia mineral, anomalies dentàries i hipoplàsia de l'esmalt; és a dir, tota una sèrie de patologies que també són observables en algunes de les subformes de la síndrome d'Ehler-Danlos (SED). L'estudi genètic va confirmar la presència de la variant R151C del gen MC 1R (pròpia del fenotip pèl-roig) però, a més, mutacions bial·lel·liques del gen ZNF469 (també situat al cromosoma 16) i del PRDM5, que serien ja específiques de l'SCF.

Segons Walkden *et al.* (24), la SCF és considerada una "malaltia rara", ja que es creu que la seva prevalença seria d'un cas entre un milió d'habitants. Diuen que, des del punt de vista conceptual, actualment es consideraria una entitat pròpia, mentre que abans era una variant fenotípica de la síndrome d'Ehler-Danlos (EDS) coneguda com EDS VI.



Dins dels criteris per al diagnòstic de l'SCF es consideren una sèrie de signes i símptomes molt freqüents (distròfia i aprimament de la còrnia, miopia greu, pell tova i hiperextensible) i altres que només són freqüents (escleròtiques blaves, cicatrius cornials, pèrdua de la visió, defectes auditius, alteracions de l'hemostàsia, hiperlaxitud lligamentosa, hipermobilitat articular, osteoporosi, amelogènesi imperfecta de les dents i color roig dels cabells).

No obstant això, la presència del fenotip pèl-roig a l'SCF (considerada com a entitat pròpia) s'ha d'etiquetar com una relació de caràcter casual, però no pas causal, i sense cap transcendència de tipus clínic. Segons Al-Hussain *et al.* (25) aquesta associació tindria una prevalença del 16,6% entre els casos de SCF, amb una clara penetrància interfamiliar.

— Sensibilitat dolorosa

Sensibilitat dolorosa

4.1. Vivència del dolor

El 2016, Li *et al.* (26), tenint en compte les conclusions contradictòries dels estudis previs sobre la sensibilitat al dolor relatiu als pèl-rojos (d'una banda, els de Liem i Binkley, i de l'altra, els de Mogil), volien abordar aquesta qüestió d'una altra manera.

Per fer-ho ens diuen que aprofitaran les dades “de col·lecció” procedents de les dues cohorts dels Nurse's Health Study (NHS) I i II. Admeten que les dades relatives al dolor (i a la seva tolerància) són totalment subjectives, tot i que en defensen la validesa i alta qualitat, ja que en la seva totalitat procedien d'infermeres considerades d'un alt nivell educacional i que, a més, estaven àmpliament familiaritzades amb aquest tipus de temes.

Un dels avantatges serà disposar d'un estudi de cohorts on s'han recollit les dades del mateix individu de forma prospectiva biennalment (pel cas del dolor, cada 4 anys), però també hi ha l'inconvenient que les participants (149.664) són exclusivament dones adultes, i la majoria d'elles, de pell blanca, de manera que poques extrapolarions es poden fer.

Com a detalls del mètode seguit, s'haurà de valorar la puntuació obtinguda en dos qüestionaris validats que fan esment del dolor corporal experimentat durant l'últim mes; un, respecte de les seves característiques (bàsicament, la intensitat avaluada amb una EAV de 0 a 100) i durada, i l'altre, sobre interferència amb la feina que hagi pogut provocar. Les categories de les participants obeeixen al color dels cabells i seran 5 (negre, dos tons de marró, ros i roig). Els rangs de les edats són de 46 a 72 a l'NHSI i de 28 a 48 a l'NHSII.

Ja dins els resultats direm que la prevalença de les pèl-roges era del 4,2% a l'NHSI i de 3,8% a l'NHSII. S'ha de remarcar que el fet que els qüestionaris no fossin ben complimentats (o que s'haguessin extraviat) va suposar la pèrdua de 19.101 participants per la variable “color dels cabells” i de 33.730 per les dues variables del dolor.

Van observar que les puntuacions referides al dolor es feien significativament més altes a mesura que el color dels cabells s'anava aclarint (cal matisar que consideraven el roig més clar que el ros). Per exemple, les puntuacions del dolor eren, amb el grup de cabells negres com a control, 1,54 vegades més altes ($p < 0,0001$) en el cas de les pèl-roges, tot això després d'haver fet els ajustaments pertinents amb les variables de confusió.

Finalment, també van apreciar que les puntuacions s'anaven incrementant en totes les categories de cabells de forma progressiva durant cada control quadriennal, és a dir, com més edat d'una mateixa persona, el nivell de dolor experimentat aniria augmentant. Però sempre les puntuacions més altes de dolor continuaven procedint de les pèl-roges.

Tot i que el que realment s'havia fet era comparar intensitats de dolor, acaben suggerint, amb molta imaginació i admetent que no ho poden provar, que l'increment en la percepció del dolor dels pèl-rojos podria ser deguda al fet que tenen un llindar de dolor més baix, però no, almenys no de forma exclusiva, a un increment de la resistència als fàrmacs analgèsics. I en aquest sentit aconsellen estudiar si els nivells de betaendorfines són inferiors en els individus pèl-rojos.

En resum, no aporten res d'important, ja que no es poden comparar les intensitats de dolor que ha estat motivat per causes diferents.

4.2. Resposta a l'anestèsia odontològica

En opinió de Droll *et al.* (27, 28) les raons del fracàs d'un bloqueig troncal del nervi alveolar o dentari inferior (BNAI) no són totalment conegudes. Partint de la base que els individus pèl-rojos podrien presentar problemes en aquesta circumstància, volen demostrar si la possible explicació del fracàs radica en l'existència de mutants del gen MC 1R o simplement en l'expressió fenotípica pèl-roja. Ens allargarem, en aquesta explicació, ja que és l'únic treball que tracta de forma exclusiva el tema que ens ocupa.

Per fer un estudi prospectiu van seleccionar només dones voluntàries, d'entre 18 i 65 anys, totalment sanes (ASA I), en nombre de 124 (62 pèl-roges i 62 de cabells foscos), que d'entrada havien de complimentar el test d'ansietat de Corah. Prèvia anestèsia tòpica amb benzocaïna al 20%, se'ls van injectar dos cartutxos de lidocaïna al 2% amb epinefrina a l'1:100.000 per fer el bloqueig (ni al seu treball de tesi, que és més exhaustiu, justifiquen el perquè trien fer servir dos cartutxos). Es va examinar l'eficàcia comprovant l'anestèsia de la polpa de totes les dents (menys la tercera molar) de l'hemiarcada corresponent mitjançant un vitalòmetre.

La sistemàtica seguida va consistir que les pacients havien de complimentar una escala analògica visual en els següents moments: inserció de l'agulla, arribada de l'agulla al punt diana i injecció de la solució anestèsica. Al cap d'1 minut d'acabar la injecció es va procedir a efectuar el test de vitalitat a cadascuna de les dents de l'hemiarcada (excepte la tercera molar). Aquest cicle va repetir-se cada 4 minuts durant tota una hora. Al final de cada cicle també es valorava l'anestèsia pulpar de l'ullal inferior contralateral, que servia de control. Cal dir que si les participants no referien una anestèsia del llavi inferior homolateral no es procedia a fer l'exploració.

Amb tota aquesta sistemàtica consideren una sèrie de paràmetres a analitzar: no anestèsia de la polpa; temps de latència (temps que tarda, després d'haver finalitzat la injecció, a comprovar-se un estat d'anestèsia eficaç de la polpa); anestèsia satisfactòria (la que persisteix fins al final de l'exploració); fracàs de l'anestèsia (quan en dues vitalometries seguides no es constata una anestèsia de la polpa); anestèsia d'inici llarg (quan el temps de latència excedeix els 15 minuts); anestèsia de curta durada (la que no arriba als 60 minuts); anestèsia discontinua (la que quan arriba als 60 minuts presenta algun moment on es perd transitòriament l'estat d'anestèsia de la polpa).

De les 62 dones pèl-roges, 44 (71%) tenien dos al·lels RHC, 14 (23%) en presentaven un, i 4 (6%) cap; per a les 62 de cabells foscos les dades són 1 (2%), 13 (21%) i 48 (77%), respectivament. Val a dir que aquesta informació es va blindar completament als monitors de l'estudi i que només es van comparar els resultats de les que tenien dos al·lels amb les que no en tenien cap.

Van observar que les dones pèl-roges ($p=0,001$) i les que tenien dos al·lels RCH presentaven una puntuació del test de Corah significativament més alta ($p=0,021$), és a dir, un nivell d'ansietat més alt respecte de les dones de cabells negres o de les que no tenien cap al·lel RHC. En la nostra opinió, aquesta diferència podria ser estadísticament significativa, però des del punt de vista clínic és absolutament irrellevant. Per aquest motiu insistim a oferir les mitjanes amb la desviació estàndard obtinguda ($7,2 \pm 2,2$ per les pèl-roges; $6,0 \pm 1,8$ per les no pèl-roges, i $7,1 \pm 2,4$ per a les que tenien 2 al·lels i $6,1 \pm 1,9$ per les que no). Recordem que la puntuació del test de Corah va de 4 a 20, i que aquestes puntuacions obtingudes són compatibles amb un estat d'ansietat de tipus lleu.

Respecte al dolor percebut en la inserció de l'agulla, les dones pèl-roges tenen una puntuació mitjana, en una EAV de 0 a 100 (en el treball han fet servir una escala de Heft-Parker), de $34,9 \pm 15,5$ mm per un $26,0 \pm 14,6$ de les de cabells foscos. Ens diuen també que la diferència és estadísticament significativa, però la rellevància clínic continua sent nul·la. En el cas dels genotips, el comportament entre les que tenen dos al·lels RHC i les que no, és similar. El mateix passarà (obviem les dades) tant pel dolor referit al trajecte de l'agulla com pel de la injecció de la solució anestèsica. I a tots els altres paràmetres referits a l'eficàcia del bloqueig troncal no es registra cap diferència en relació amb els fenotips ni els genotips.

En aquest treball sorprèn bastant que, tractant-se de dents asimptomàtiques de voluntàries sanes d'una mitjana d'edat de 25,5 anys, s'hagi seleccionat com a solució injectar 2 cartutxos de lidocaina al 2% (72 mg) amb epinefrina a l'1:100.000 (36 µg), quan l'opinió dels

experts és ben clara en aquest aspecte. Com a mostra, Torabinejad *et al.* (29) diuen literalment que “augmentar el volum de la solució anestèsica d’1 a 2 cartutxos no incrementa els percentatges d’èxit de l’anestèsia pulpar; augmentar la concentració d’epinefrina, com seria utilitzant la concentració d’1:50.000, tampoc milloraria l’anestèsia aconseguida”. En aquest aspecte, Reader (30) es mostra fins i tot més taxatiu respecte de si el fet d’augmentar el volum pot suposar un avantatge, i respon: “No. Incrementar el volum de lidocaïna o la concentració d’epinefrina no comportarà una anestèsia pulpar millor”.

Per intentar aclarir aquest dilema hem volgut valorar els estudis de bona qualitat que s’han fet sobre aquesta qüestió, i per això hem aprofitat la revisió sistemàtica feta per Milani *et al.* (31), publicada l’any 2018, la finalitat de la qual era poder-ne fer una metaanàlisi posterior. Cal mencionar que observant que els criteris d’èxit de l’anestèsia difereixen completament dels estudis fets en voluntaris asimptomàtics (valoració per pulpometria) i els que es fan en pacients amb pulpitis irreversibles (valoració per escales del dolor), opten amb molt bon criteri per abordar les dues situacions per separat.

Seguint aquesta estratègia seleccionen prèviament quatre aportacions on les dents són asimptomàtiques. De cara a fer la metaanàlisi descarten l’estudi retrospectiu fet per Nusstein *et al.* (32), ja que la mostra prové de 13 estudis aliens, així com el de Yared i Dagher (33, 34), on hi ha deficiències d’informació (reclutament) i de metodologia (aleatorització, cegament), així com un tractament analític massa bàsic. Però s’ha d’admetre que són els únics (d’aquests quatre) les conclusions dels quals serien favorables a la utilització de la doble quantitat (dos cartutxos d’anestèsia en comptes d’un).

Per tant, es queden només amb dos estudis vàlids, i en aquesta circumstància sembla evident que no es pot fer cap metaanàlisi, tot i que creiem que sí que val la pena comentar-los. Cronològicament, el primer és una PCA (prova aleatoritzada controlada) a doble cec feta per Vreeland *et al.* (35), on participen 30 voluntaris als quals administraran tres tipus de solucions anestèsiques: a) 1,8 ml de lidocaïna al 2% amb epinefrina a l’1:100.000; b) 3,6 de lidocaïna al 2% però ara amb epinefrina a l’1:200.000, i c) 1,8 ml de lidocaïna al 4% amb epinefrina a l’1:100.000. Amb tot aquest embolic cal dir que totes les solucions tenen la mateixa quantitat de vasoconstrictor (18 µg d’epinefrina). Pel que fa a la quantitat de lidocaïna, la primera (a) en conté 36 mg i les altres dues, 72 mg cadascuna. Els resultats d’èxit seran semblants per a totes tres solucions, i se situarà al voltant d’un 63%.

I el segon treball seleccionat va ser el PCA a cegament simple de Wali *et al.* (36), també amb 30 voluntaris i tres tipus de solucions anestèsiques: a) 1,8 ml de lidocaïna al 2% amb epinefrina a l'1:50.000; b) 3,6 de lidocaïna al 2% amb epinefrina a l'1:50.000, i c) 1,8 ml de lidocaïna al 2% amb epinefrina a l'1:100.000. Aquí variaven les quantitats tant de lidocaïna com d'epinefrina. En aquest cas el percentatge d'èxit va ser expressat en rangs que oscil·laven entre un 33 i un 60%, malgrat que no hi havia cap diferència significativa entre totes tres solucions.

Com a resum d'aquesta revisió sistemàtica, Milani *et al.* (31) mencionen que ni la quantitat d'anestèsic local ni la de vasoconstrictor semblen influir en la taxa d'èxit quan es tracta de dents asimptomàtiques (ni que expressen que la mostra es massa baixa per ser conclusiva), però sí que el seu augment milloraria l'èxit en el cas d'haver-hi una pulpitis irreversible.

És a dir, que trobem que a l'estudi de Droll *et al.* (27,28) no hi havia cap raó per utilitzar una dosi doble de lidocaïna i d'epinefrina, tenint en compte que l'efecte que s'obtindrà és similar i que el risc de complicacions augmentarà de forma innecessària la morbiditat potencial, segurament no per la por de generar una sobredosi dels fàrmacs que conté la solució anestèsica, sinó sobretot pel fet que una segona punció incrementa els riscos d'injecció intravascular o de lesió del nervi alveolar inferior.

4.3. Resposta a l'anestèsia local aplicada fora del territori bucal

Liem *et al.* (37) comencen explicant-nos que després del seu estudi sobre el desflurà (en parlarem més endavant) i de la seva divulgació en la premsa no-especialitzada (lay press, al text) van rebre més d'un centenar de notificacions d'individus pèl-rojos que manifestaven que l'anestèsia que els havien aplicat moltes vegades havia fracassat o bé que requerien dosis superiors d'anestèsics locals per poder aconseguir un estat d'analgèsia adequat. Aquest "fantàstic suport ambiental obligà moralment" (això ho diem nosaltres) a iniciar un nou treball on hi haurà dues hipòtesis de partida: la primera serà que les dones pèl-roges són més sensibles al dolor, i la segona, que requereixen dosis més altes, concretament de lidocaïna aplicada tant de forma tòpica com d'infiltració subcutània.



Amb aquesta intenció van formar dos grups d'estudi, de 30 voluntàries sanes (ASA 1), totes dones d'entre 18 i 40 anys i de pell blanca (a l'article en diuen caucàsiques i vigilen que l'ascendència vingui del nord d'Europa). Un estarà format per pèl-roges i l'altre per dones de cabells foscos. Arriben a tenir en compte que, com que hi ha hagut estudis previs on s'ha reportat una sensibilitat més alta durant la fase lútia del cicle menstrual, la part experimental es faci dins dels 10 primers dies d'aquest cicle, amb l'excepció que estiguin prenent anticonceptius de tipus hormonal.

Es faran determinacions basals després d'haver administrat lidocaïna tant de forma tòpica com per infiltració cutània, també amb una "teràpèutica de control" on no s'aplicava res.

En aquest treball s'avaluaran els següents paràmetres: llindar de percepció de l'estímul aplicat; llindar en què aquest estímul s'aprecia ja com a dolor, i llindar d'intolerància a aquest dolor. Els estímuls aplicats seran elèctrics (amb l'aparell Neurometer CPT/C) i també tèrmics (amb l'aparell TSA-II Neurosensory Analyzer), i permetran mesurar la intensitat de l'estímul en mil·liamperes o en graus Celsius, respectivament.

Val la pena comentar que el Neurometer permet aplicar, en aquest cas sobre la pell de les mans, un corrent elèctric de diferents freqüències (2.000, 250 i 5 Hz) a diferent intensitat que serà controlada pel voluntari. El mateix passarà amb el TSA-II, ara sobre l'avantbraç, que possibilita aplicar estímuls tèrmics des de 0 fins a 50 °C.

Per esbrinar l'eficàcia analgèsica de l'anestèsia local, dibuixaven tres rectangles a la cara palmar de l'avantbraç, cadascun d'una superfície de 2x4 cm. En un aplicaven una crema de lidocaïna liposomal al 4% durant 60 minuts; en un altre injectaven subcutàniament 2 ml de lidocaïna a l'1% respectant 5 minuts com a temps de latència, i el tercer servia de control.

Quant als resultats, revisarem primer els que fan referència al llindar de percepció dels estímuls (que encara no ocasionen cap dolor). Respecte als tres tipus de freqüències elèctriques emprades, el llindar de sensibilitat és similar en ambdós grups d'estudi, i el mateix passa amb els estímuls freds. En canvi, les no pèl-roges detectarien els estímuls calents relativament abans (als 33,5°) que les pèl-roges (33,8°). I la sorpresa és que aquesta diferència tan minsa és considerada com a estadísticament significativa.

Continuem comentant els resultats obtinguts en condicions basals relacionats ja amb una percepció dolorosa, però farem esment només de les diferències (de les medianes) que es varen considerar estadísticament

significatives. No se'n va observar cap amb l'estimulació elèctrica, però sí amb la tèrmica: les pèl-roges percebien molt abans com a dolorosos els estímuls freds (mediana 22,6°, per contra del 12,6° de les que no ho eren, $p=0,004$) i també el nivell d'intolerància al dolor era menor (6,0° i 0,0°, respectivament, $p=0,001$). Quant als estímuls calents, aquesta significança només s'aprecia en la intolerància, que va ser de 46,3° per a les pèl-roges i de 47,7° per a les no pèl-roges ($p=0,009$). En la nostra opinió, aquests darrers valors són un clar exemple de com una diferència significativa pot no tenir cap tipus de rellevància clínica.

També van constatar que la lidocaïna subcutània seria significativament menys eficaç (llindar més baix de tolerància als estímuls elèctrics) ($p<0,05$) al grup de les pèl-roges. Passaria el mateix per a la formulació tòpica liposomal, però la diferència amb el grup de cabells foscos no va ser mai significativa. No obstant això, a la discussió, els autors dubten de la rellevància clínica d'aquesta diferència, ja que simplement es pot deduir que els pèl-rojos necessiten una dosi una mica més gran per obtenir una analgèsia adequada.

Potser val la pena explicar el perquè de les tres freqüències del corrent que es van fer servir. La de 2.000 Hz actuaria predominantment sobre les fibres mielinitzades A-beta, la de 250 Hz sobre les mielinitzades A-delta i la de 5 Hz sobre les C amielíniques. Recordem que el dolor es transmet fonamentalment per les fibres A-delta i les C. Només ens agradaria comentar que, per ocasionar un dolor intolerable, les medianes obtingudes amb l'aplicació de la freqüència de 250 Hz van ser de 5,0 mA al grup de pèl-roges i de 11,6 mA al de no pèl-roges ($p=0,003$), però amb la freqüència de 5 Hz van ser de 6,3 mA i 8,5 mA, respectivament ($p=0,013$). Realment, i sobretot per a aquesta última, això pot comportar una rellevància clínica?

La darrera frase d'aquest article entra dins la prudència que ha de tenir un científic, i per això la traduïm literalment: "En altres paraules, els pèl-rojos simplement poden requerir més anestèsia local, però finalment sempre obtenen una analgèsia adequada". De totes maneres, no tothom ha interpretat aquests resultats de la mateixa manera, i el problema és que la sentència ja sembla donada per sempre. Com a exemple, i n'hi ha molts, aportem el que van escriure Li *et al.* (27) a la introducció del seu treball: "Els pèl-rojos tenen una resistència incrementada als anestèsics inhalatoris i locals subcutanis i en necessitarien més [de quantitat d'anestèsic] per alleujar el dolor".

4.4. Por al dolor dental

Binkley *et al.*, al seu treball publicat l'any 2009 (38), parteixen de la base que els pèl-rojos són resistents a l'efecte dels anestèsics locals aplicats per via subcutània (que no és exactament el que fem en la nostra pràctica quotidiana), i a més, que solen tenir un nivell d'ansietat alt en relació amb els tractaments odontològics, factor que condueix en certa manera a evitar-los.



Per validar aquestes hipòtesis van utilitzar una mostra de 144 individus (67 pèl-rojos i 77 de cabells foscos), els quals van haver de complimentar una sèrie de qüestionaris relatius a l'ansietat i a la por relacionada amb els tractaments odontològics, així com a l'evitació a l'hora d'assistir a consultes dentals. D'altra banda, van obtenir un informe sobre les variants del gen MC 1R de cadascun dels participants.

Van acabar observant que, en aquest estudi transversal, 88 individus presentaven variants genètiques. Això afectava un 97% dels pèl-rojos i només un 26% dels que no ho eren. En aquesta circumstància també es fa palès que les puntuacions dels tests d'ansietat i de por són superiors respecte als que no tenen aquestes variants. Per últim, constaten que la taxa d'evitació es duplica, tot i haver controlat aquesta variable en funció tant del sexe com del nivell d'ansietat dels participants.

Randall *et al.* (39) recorden que la por al dolor pot modular diversos aspectes del dolor orofacial, com la intensitat de la vivència, la repercussió funcional i la conducta, com és el cas de l'evitació. Si bé s'ha estudiat la relació de la genètica en l'etiologia de la por al dolor (PD) i molt

especialment la por al dolor dental (PDD), pocs han investigat quin seria el rol que jugarien les variants del MC 1R. Per aquest motiu es van plantejar comprovar la interacció que podia existir amb el fet de ser portador d'aquestes mutants, la PD i la PDD. Però atenció: aquesta investigació té com a variant d'estudi principal els al·lels mutants de l'MC 1R, mentre que del fenotip pèl-roig en prescindeixen del tot (no surt cap tipus d'informació ni a les dades demogràfiques). Així, caldrà que cadascú faci l'esforç d'imaginar-se quina extrapolació s'haurà de fer dels resultats que es presentaran.

Van reclutar 817 individus caucàsics (62,5% dones, mitjana d'edat 34,7 anys) per fer un estudi transversal on, a part dels qüestionaris habituals, n'efectuaren d'altres de més específics destinats a conèixer els nivells de PD (FPQ-9 o pain questionnaire) i de PDD (DFS o dental fear survey), i s'obtidrà una informació genètica dels polimorfismes de l'MC 1R.

Van constatar que a la mostra hi havia 271 individus (33,2%) que tenien 1 o 2 al·lels mutants. Respecte als resultats dels qüestionaris, aproximadament un 15% del total presentaven nivells extremament alts de tots dos tipus de por, en especial i de forma significativa per part de les dones. Tanmateix, la condició de posseir mutants de l'MC 1R també estava associada a altes puntuacions de tots dos qüestionaris, també de forma significativa. A part d'això hi ha una correlació molt forta i significativa entre els resultats de l'FPQ-9 i del DFS.

► **Totes aquestes dades permeten suggerir que la PD podria ser el component mediador entre la condició primària de tenir mutants de l'MC 1R i l'efecte final, que seria la PDD.**

— Anestèsia general



Anestèsia general

5.1. Comportament durant una anestèsia general estàndard

Sovinteja l'opinió que els pèl-rojos són menys sensibles a l'efecte dels anestèsics generals, la qual cosa es tradueix en el fet que recuperarien l'estat de consciència més aviat del que seria desitjable, de vegades encara durant l'acte quirúrgic. Per esbrinar si això és cert, Myles *et al.* (40) es van proposar fer un estudi de cohorts prospectiu aprofitant 468 pacients amb un rang d'edat de 18 a 70 anys i amb graus de risc per l'anestèsia ASA I i II que havien de ser intervinguts quirúrgicament (a excepció que es tractés de cirurgia cardíaca). Recordem que l'anestèsia general és un procediment força complex on es poden fer servir productes bastant diversos. En aquest estudi, un criteri d'exclusió era no fer servir la via inhalatòria per mantenir l'estat de sedació; en concret, els gasos que es van utilitzar van ser fluorocarburs (isoflurà, sevoflurà o desflurà) amb o sense òxid nítrós.

Com a variables d'estudi mencionen els fàrmacs o substàncies utilitzades, les dosis, la profunditat de l'estat de sedació aconseguida, el temps que tarden a recuperar-se, el grau de dolor experimentat i la qualitat de la recuperació (tots aquests ítems van ser valorats de diferents maneres, que aquí no especificuem). Van agrupar els pacients en quatre grups segons el color dels cabells (els pèl-rojos eren els menys nombrosos, el 6,8% del total; cal remarcar que aquest estudi va fer-se a Austràlia).

No es varen detectar diferències significants entre els quatre grups en les puntuacions de l'índex biespectral (profunditat de la sedació) ni durant la cirurgia, ni en el moment d'acabar-la ni quan el pacient va ser capaç d'obrir els ulls. No hi ha cap evidència que els pèl-rojos necessitessin dosis més altes de l'anestèsic volàtil. Quant a la valoració del grau de dolor tampoc hi havia diferències en la quantitat de morfina administrada durant la cirurgia, ni tampoc en les puntuacions de les escales de dolor fetes en el postoperatori. Per últim, no es van registrar diferències en el temps de recuperació ni en relació amb la seva qualitat.

Però al final de l'apartat de discussió diuen que són conscients de les seves limitacions, ja que admeten que el que veritablement va estudiar-se va ser el comportament dels fenotips sense tenir cap informació de tipus genètic. També podríem afegir que en realitat les condicions que s'indueixen en una anestèsia general "estàndard" no solament depenen dels fluorocarburs, sinó també dels altres fàrmacs amb què han pogut coincidir (en aquest treball: propofol, òxid nítrós, relaxants musculars no-despolaritzadors, neostigmina, atropina, antiemètics, etc.).

I l'última frase de l'article és rotunda: "No hi ha evidència que els pèl-rojos tinguin un alt risc de despertar-se durant l'anestèsia".

Avidan *et al.* (41) van fer un estudi sobre el "desvetllament inesperat intraoperatori amb records postoperatoris" (AWR). Aquesta vivència es pot definir com l'experiència i els records consegüents de percepcions sensorials viscudes durant una cirurgia/anestèsia que poden acabar provocant al pacient, en un 70% dels casos, una situació d'estrès posttraumàtic. S'ha atorgat una incidència d'aquest problema d'un 1% i s'estima que una de les possibles causes radicaria en una dosi inadequada dels anestèsics utilitzats, però també és possible que hi hagi un factor individual que predisposi a patir aquesta alteració.

Els autors, a partir d'una mostra de 6.041 casos, van analitzar una sèrie de factors de risc individual (entre els quals, el consum regular de determinats fàrmacs com opiacis, benzodiazepines i anticonvulsius, i també d'alcohol) però no van poder provar l'associació amb cap d'aquests factors, amb l'excepció del fet de tenir ja antecedents d'haver sofert prèviament una experiència del mateix AWR. Però dins d'aquest llistat de riscos no hi havia el de tenir el fenotip pèl-roig.

Per aquest motiu, posteriorment, Gradwohl *et al.* (42) van publicar el 2015 una anàlisi secundària aprofitant les dades de l'estudi previ. Pretenien esbrinar si els pèl-rojos tenen un risc incrementat de presentar AWR, si necessiten dosis més altes d'anestèsics i d'analgèsics i també si les característiques del seu postoperatori immediat són diferents. Per aquesta darrera qüestió van avaluar les puntuacions de l'escala de recuperació d'Aldrete, l'estabilitat hemodinàmica, la presència de nàusees o vòmits i el grau de dolor actual.

La mostra a analitzar comprenia 319 pèl-rojos i 1.595 que no ho eren (quantitat escollida per obtenir una relació d'1 a 5). S'ha de dir que el principal problema d'aquest treball radica en l'esperable baixa incidència de l'AWR: si ja suposaven observar pocs casos (concretament, tres) en el grup de pèl-rojos, només n'acaben constatant dos (0,63%), per contra dels 6 del grup de control (0,38%); malgrat que la incidència és diferent, és obvi que la potència estadística serà massa baixa per poder extreure'n qualsevol conclusió.

De totes maneres mencionarem que les quantitats tant dels anestèsics volàtils com les dels fàrmacs administrats durant el procediment anestèsic (analgèsics, sedants, agents inductors, blocadors musculars) van ser similars en ambdós grups. I finalment, malgrat que algunes opinions suggerien que els pèl-rojos tindrien una recuperació anestèsica més ràpida i un dolor postoperatori més important, cap d'aquestes dues circumstàncies van poder ser provades en aquest estudi.

5.2. Segons el tipus de fàrmac utilitzat

5.2.1. Midazolam

Chua *et al.* (43) es van proposar estudiar el grau de sedació, el nivell de cognició i l'estat d'humor que es produïa en voluntaris sans durant una infusió de midazolam (benzodiazepina d'inici d'acció ràpida i de vida mitjana curta emprada en sedacions tant per via oral com per via endovenosa) per valorar si hi havia diferències entre individus pèl-rojos i altres que no ho eren (consideren conjuntament rossos i morens). Per aquest motiu van fer un estudi aleatoritzat, de disseny creuat i amb control de placebo, en què van participar 20 pèl-rojos i 19 individus que no ho eren. Cal comentar que hi havia un doble emmascarament pel tipus de substància injectada, però els observadors sí que podien veure el color dels cabells dels voluntaris.

Van remarcar que 20 minuts després de finalitzar la infusió de midazolam les puntuacions de l'escala OAA/S (avaluació per un observador de l'estat d'alerta/sedació) i de la de memòria diferida eren significativament més altes en el grup dels pèl-rojos ($p < 0,005$ i $p < 0,05$, respectivament), mentre que la d'escala analògica visual per avaluar el grau de somnolència era significativament més baixa ($p < 0,05$). A més, la puntuació de l'escala visuoespacial era, també, només en el grup dels pèl-rojos significativament superior ($p < 0,05$), no només durant la infusió de midazolam, sinó també durant la de placebo.

Aquests resultats permeten concloure que en els individus pèl-rojos, el midazolam (en una quantitat equivalent a un bol de 2 mg) causa una sedació menor i menys alteracions de les funcions cognitives, en comparació amb els que no tenen aquest fenotip.

5.2.2. Desflurà

Liem *et al.* (44), partint de la convicció anecdòtica que els individus pèl-rojos requeririen dosis més altes d'anestèsia, es van proposar esbrinar si això afectaria també els anestèsics volàtils, com el desflurà.

En aquest estudi participen 20 dones sanes (10 pèl-roges i 10 de cabells foscos) a les quals es va practicar una anestèsia general (inducció amb sevoflurà i manteniment amb desflurà). Per saber si l'estat d'analgèsia era l'adequat, aplicaven un estímul dolorós (elèctric intradèrmic) i observaven si desencadenava una resposta d'evitació (tipus moviment); en cas afirmatiu incrementaven un 0,5% la dosi de desflurà, i si era negatiu la rebaixaven també un 0,5%. Van considerar, després de repetir aquesta maniobra quatre vegades, que s'hauria arribat a la dosi convenient.

Van constatar que el requeriment de desflurà va ser superior per part de les pèl-roges, concretament, de 6,2 vol% (IC 95% 5,9-6,5) mentre que el de les dones de cabells foscos va ser de 5,2 vol% (IC 95% 4,9-5,5), amb una diferència estadísticament significativa ($p=0,0004$). En altres termes, havien necessitat un increment d'un 19%.

Aprofitant que 9 de les 10 pèl-roges presentaven alguna mutació de l'MC 1R (però 5 de les de cabells foscos, també) van aconsellar que, a més d'un diferent fenotip, caldria valorar adequadament una possible influència d'ordre genètic.

5.2.3. Propofol

Després d'haver demostrat que els pèl-rojos requerien dosis més altes de desflurà per aconseguir la immobilitat desitjada en una anestèsia general, Doufas *et al.* (45) volien seguir estudiant el tema de la sensibilitat obtinguda amb altres tipus de fàrmacs utilitzats en sedacions o anestèsies generals, i en aquest cas la investigació se centrà en el propofol (hipnòtic d'acció curta emprat per via endovenosa). La seva hipòtesi de treball era que la concentració arterial de propofol ha de ser un 50% superior a la que necessitarien els individus de cabells foscos per aconseguir un efecte hipnòtic determinat. Aquest es quantifica com la meitat de la resposta encefalogràfica avaluada per l'índex biespectral (BIS). El BIS és una aplicació de l'electroencefalograma que reflecteix de forma numèrica l'activitat cerebral en forma d'una escala que va de 0 (absència total d'activitat) a 100 (individu despert), i per tant la meitat de la resposta màxima serà un BIS de 50.

Van participar en aquest estudi 29 voluntaris sans (13 pèl-rojos i 16 de cabells foscos) d'una edat (mitjana, 27,5 anys) i d'un índex de massa corporal (mitjana, 25 kg/m²) similars. L'administració de 200 mg de propofol es va fer durant 10 minuts i les mostres de sang arterial es van anar obtenint fins a 60 minuts un cop acabada la perfusió.

Si bé l'anàlisi que fan és força més complexa, pot observar-se que el BIS 50 s'aconsegueix amb unes concentracions plasmàtiques similars, en concret, les mitjanes serien de 2,71 µg/ml (IC 95% 2,28-3,36 µg/ml) per als individus de cabells foscos i de 2,57 µg/ml (IC 95% 1,68-3,60 µg/ml) per als pèl-rojos. Els autors conclouen que el fenotip pèl-roig no sembla que afecti la farmacocinètica ni la farmacodinàmica del propofol.

— Analgèsia



6.1. Morfina

Mogil *et al.* (46), a la seva publicació de 2005, pretenien conèixer la sensibilitat dolorosa en individus de diferents colors de cabells quan se'ls aplica un analgèsic opiàci- μ (μ). Amb aquesta intenció van disposar de 47 voluntaris sans d'ambdós sexes (24 dones i 23 homes) i d'una edat mitja de 22 anys. Cal mencionar que en cap moment s'explica quins han estat els criteris d'elecció d'aquesta mostra, ja que hi ha 44 holandesos i 3 escocesos.

Se'ls va aplicar a la pell de la zona tibial una sèrie d'estímuls elèctrics d'intensitat progressiva per determinar quin era el seu nivell de tolerància en condicions basals. Després se'ls van administrar 0,3 mg/kg de morfina-6-glucurònid (M6G, que és el principal metabòlit de la morfina), les dues terceres parts en forma de bols i la resta en perfusió contínua. Durant aquest temps (gairebé 1 hora), aniran determinant el llindar de tolerància i també aniran obtenint mostres de sang per comprovar el nivell plasmàtic de l'M6G.

Des del punt de vista analític comparen els resultats segons la presència d'al·lels que es consideren associats a la pèrdua de funció de l'MC 1R, i que concretament eren els Arg151Cys, ArgR160Trp i Asp294His. Els voluntaris que en presentaven dos van formar el grup MC 1R no funcional, mentre els que només en tenen un o cap van formar el grup MC 1R funcional (considerat també com a grup de control). Observem, però, la composició del grup MC 1R no funcional: 22 subjectes (11 dones i 11 homes), tots pèl-rojos, mentre que al grup MC 1R funcional hi havia 25 persones (13 dones i 12 homes), dels quals 7 són pèl-rojos. Per tant, queda clar que no es podran extreure conclusions d'acord amb el fenotip pèl-roig.

El més interessant és que hi va haver diferències significatives ($p=0,018$) en el llindar de tolerància basal. El grup MC 1R no funcional "va resistir" un valor mitjà de 20,9 mA i l'MC 1R funcional, de 15,8 mA. En presència de l'efecte analgèsic de l'M6G augmenten 10 mA (increment d'un 49%) i 4 mA (increment d'un 18%), respectivament, amb una diferència significativa ($p=0,003$). És important mencionar que aquestes diferències es van produir amb concentracions plasmàtiques de M6G similars en aquests dos grups.

En resum, aquells que tenen dos mutants no funcionals de l'MC 1R tindrien una sensibilitat més baixa als estímuls de tipus elèctric i un increment de l'efecte analgèsic del metabòlit de la morfina.

6.2. Pentazocina

Mogil *et al.* (47), ajunten dos estudis en la seva publicació de 2003, però nosaltres només comentarem el fet en humans. En aquest, van reclutar 42 voluntaris sans, d'una edat mitjana de 25,4 anys i de pell blanca (ressaltant que no han de ser hispànics). Van formar dos grups de 12 homes i 9 dones cadascun, en funció del color dels cabells (pèl-rojos i la resta).

De forma aleatòria i a doble cec, els participants rebien, en una sessió, una perfusió amb 0,5 mg/kg de pentazocina (opiàci sintètic agonista dels receptors opioides- κ (kappa) i antagonista dels receptors opioides- μ) o bé, en una altra sessió, sèrum fisiològic, que actuarà com a placebo. Abans i una vegada finalitzada cadascuna de les perfusions se'ls aplicarà, a la superfície anterior de l'avantbraç, una sèrie de 10 estímuls dolorosos que poden ser tèrmics (52 °C) o de pressió/isquèmia, aprofitant l'acció de torniquet d'un manòmetre. Els participants havien de valorar, mitjançant escales analògiques visuals, la intensitat del dolor percebut just en acabar cada estímulo. També estava previst obtenir la informació genètica relativa a l'MC 1R.

Els resultats s'expliquen d'una manera força confusa. Si fem cas només dels fenotips pot deduir-se que, quant al dolor isquèmic, la pentazocina provoca un increment del llindar de sensibilitat (intensitat mínima que es percebria com a dolor), però això només es fa evident a les dones pèl-roges i als homes de cabells foscos. Respecte de la tolerància (intensitat mínima de dolor que ja no es pot suportar) només es detecta un increment igualment superior en les pèl-roges. I en el cas del dolor tèrmic, la informació que se'ns dona és ininterpretable, tot i que sembla que l'efecte analgèsic només s'apreciaria, i de forma discreta, en el sexe masculí. No obstant això, en cap d'aquestes situacions la diferència d'analgèsia entre fenotips arriba a ser significativa.

La cosa canvia quan es consideren només els factors genètics. Aquí van agrupar separatament els que presenten dos al·lels mutants no funcionals de l'MC 1R i els que no en tenen cap o només un, en total, 14 i 29 individus, respectivament (encara que no precisen el nombre de pèl-rojos, no coincideix amb els que tenen els dos al·lels mutants). Pot observar-se que ara les diferències es tornen estadísticament significatives per a les dones que tenen dues variants als al·lels de l'MC 1R en tots tres supòsits abans mencionats. Per tant, es pot concloure que la pentazocina produiria una analgèsia més elevada en dones pèl-roges que presentin aquesta característica genètica.

6.3. Capsaicina

Andresen *et al.* (6) expliquen que la variabilitat de la sensibilitat dolorosa ha estat associada al polimorfisme genètic i especialment relacionada amb l'MC 1R. En el seu treball pretenen avaluar la sensibilitat al dolor originat per diversos tipus d'estímuls, així com si la capsaïcina indueix un grau diferent d'hiperalgèsia segons el color dels cabells de l'individu.

Per això van reclutar 40 dones sanes (20 pèl-roges i 20 que no) d'un rang d'edat entre 20 i 55 anys (mitjana de 32 anys). Els estímuls que van aplicar són pressió amb un algòmetre i calor amb un termòstat computeritzat que permet arribar als 52 graus, en els dos casos, sempre de forma incremental, a fi de conèixer el llindar de tolerància.

No obstant això, la part experimental més innovadora és la que van fer amb la capsaïcina. Recordem que la seva acció radica en la capacitat per inhibir l'alliberació, en les terminacions tant centrals com perifèriques de les fibres nervioses tipus C, del neuropèptid substància P, que és el principal neurotransmissor dels estímuls dolorosos, i que com a conseqüència bloquejarà la transmissió del dolor (la seva indicació clínica primordial són els dolors crònics neuropàtics).

A l'estudi untaven una circumferència de 9 cm² de la pell de la superfície ventral de l'avantbraç amb una crema de capsaïcina al 0,075% i l'hi deixaven durant 30 minuts. Després van comprovar l'extensió de les zones afectades per hiperalgèsia (amb filaments de von Frey) i per anodínia (passant-hi suaument un raspall tou), als 30, 60 i 90 minuts. En totes dues àrees també van examinar la sensibilitat tèrmica amb un termòstat computeritzat.

Van comprovar, en les avaluacions basals, que no hi havia diferències entre els dos grups d'estudi quant al llindar de tolerància ni pels estímuls de pressió ni pels de calor. Les zones amb hiperalgèsia van ser, després de l'acció de la capsaïcina, significativament ($p=0,014$) més petites en les pèl-roges en comparació amb les que no ho eren. En canvi, les zones amb anodínia (sempre més reduïdes que les d'hiperalgèsia) eren similars entre els dos grups.

En la discussió comenten que està ben establert que la sensibilitat als diferents tipus de dolor no necessàriament ha de guardar una correlació, entre altres motius perquè els mecanismes de producció no són semblants. En aquest estudi, les respostes a un dolor superficial (calor) i a un dolor somàtic profund (pressió) són similars en els dos grups d'estudi. Pel que fa a la calor, els resultats no són iguals als del treball de Liem *et al.* (37), on les pèl-roges es mostraven més sensibles. I aquesta diferència en concret la justifiquen explicant que els increments de temperatura inferiors a 0,5 °C/s activarien les fibres nervioses A-delta, mentre que els superiors a 0,9 °C/s ho farien per les fibres C, la qual cosa dona a entendre que el tipus de nociceptor no seria el mateix.

I respecte a la capsaïcina, segons els autors, les dones pèl-roges es van mostrar menys sensibles a la seva acció. Aquesta observació podria tenir certa importància en el tractament, en individus pèl-rojos, dels dolors crònics que cursin amb una sensibilització.



— Hemostàsia

The background of the slide features a dense field of red blood cells, depicted as biconcave discs. The color gradient transitions from a deep red at the top to a bright yellow-orange at the bottom, creating a sense of depth and movement. The cells are rendered with soft shadows and highlights, giving them a three-dimensional appearance.

Hemostàsia

Un article de Kumar *et al.* (48) reporta una incidència similar de sagnat postoperatori després d'una amigdalectomia entre pèl-rojos i els que no ho són. Però cal lamentar el pèssim disseny i l'esoterisme d'aquesta publicació, la hipòtesi de treball de la qual era demostrar que la incidència d'hemorràgies postamigdalectomia practicades en la infància era superior en els pèl-rojos, però també els dimarts dia 13 i els dies de lluna plena.

Dos anys després surt un altre estudi, fet per Liem *et al.* (49), on van reclutar 26 voluntàries pèl-roges sanes, d'entre 18 i 40 anys d'edat, i un grup de control format per 25 dones de cabells negres o foscos. Se'ls va preguntar si havien presentat alguna vegada problemes de tipus hemorràgic i se'ls va fer una analítica bastant exhaustiva de l'hemostàsia (remarquem que l'estudi es va publicar l'any 2006). Van constatar una diferència significativa en l'anamnesi, en el sentit d'un historial amb major problemàtica hemorràgica per part de les pèl-roges, però les proves d'hemostàsia/coagulació no mostraven cap tipus d'alteració. Els autors van acabar conclouent que si hi havia alguna mena de diferència, havia de ser molt subtil.

Més tard, Leebeek *et al.* (50) fan esment que semblava que els pèl-rojos patien un increment del sagnat durant les intervencions quirúrgiques, com també les dones pèl-roges després del part. Qüestionen especialment que les proves analítiques que s'han fet en estudis previs no són prou sensibles per arribar a detectar una alteració de la funció plaquetària. Per aquest motiu es fan el propòsit d'explorar, com a primera opció, si hi ha una relació entre el nivell baix de l'antigen factor de von Willebrand (VWF) i la coloració dels cabells.

En aquest estudi de cohorts van participar 3.957 individus de més de 54 anys (mitjana de 65,7) reclutats en un suburbi de la ciutat de Rotterdam, dels quals més d'un 90% són de pell blanca i el 57% són dones, i que s'estratificaran en funció del color dels cabells de quan eren joves i es classificaran en quatre categories (roig, ros, negre i marró).

Els nivells de VWF eren similars, en aquestes quatre categories, però ells mateixos van reconèixer que tampoc havien fet determinades proves funcionals plaquetàries com seria, per exemple, una mesura de l'agregació plaquetària induïda per la ristocetina (RIPA), entre altres, que seria més sensible que l'agregometria.

Conclusions



Conclusions d'aquesta revisió

Ja hem comentat l'evolució del concepte del fenotip pèl-roig, però cal remarcar l'impacte que ha suposat la investigació d'aquesta problemàtica dins el camp de la genètica. La recerca a l'entorn del fenotip pèl-roig estava dificultada per la seva baixa prevalença (i per una clara manca de "dades oficials") i se centrava bàsicament en el fet de trobar associacions a diversos tipus de patologies. En canvi, la investigació del genotip, si bé debuta també a cercar associacions especialment en l'etapa inicial (abans de l'any 2000), després s'enfoca a reconèixer la causalitat (l'etiopatogènia) amb l'inconvenient que en els darrers anys ha sofert una dispersió tan detallista que arriba a ser una dificultat per al lector que no és un especialista en la matèria.

Ens hem basat en la informació que ens pot proporcionar una base de dades solvent com és Medline PubMed, tot i que això, de vegades, no implica que hi pugui haver deficiències (en especial si només ens limitéssim a considerar els abstracts). Reconeixem que no és fàcil disposar d'un disseny incontestable en aquest àmbit, però cal comentar la poca fiabilitat que suposen els estudis fets a partir de cohorts multitudinàries reaprofitades o de qüestionaris que es complimenten a distància. També compremem que el volum de la mostra massa vegades peca d'insuficient, i això s'entén si la prevalença ja és baixa d'entrada, però també perquè es cau en la temptació de fer subclassificacions innecessàries de les variables d'estudi (que generalment no porten a res). Igualment hem de manifestar que, en la gran majoria dels estudis experimentals, els participants són voluntaris sans, i tot i entenent les dificultats ètiques i de reclutament, els resultats obtinguts no són els mateixos que quan es fan sobre pacients (que és realment el que voldria saber el clínic).

I tanmateix, ens agradaria comentar el nostre estil de redacció a l'hora de comentar els resultats dels diferents estudis aportats. Admetem que potser ens "passem" a l'hora de quantificar les p de significança, però no és el mateix una $p=0,001$ que una $p=0,049$, tot i que això, que quedi ben clar, no té res a veure amb la rellevància clínica, que és el que veritablement ens hauria d'importar.

Hauríem de comentar que cal saber diferenciar si les associacions estudiades fan referència al genotip (generalment a l'MC 1R i les seves variants), ja que ens ampliarien el coneixement sobre aquesta qüestió o sobre el fenotip. En aquest darrer cas, obtindrem només una informació sobre una coincidència, però això últim és possiblement el que pugui interessar més al clínic (l'odontòleg) i als seus pacients.

Finalment, i com a resum dels resultats obtinguts remarcarem:

1. L'associació a altres patologies (melanoma maligne i altres carcinomes cutanis, així com amb la malaltia de Parkinson).

2. Respecte a la sensibilitat als anestèsics locals hi ha una primera informació (el detonant científic de tot plegat) on es descriu que la lidocaïna a l'1%, sola i injectada subcutàniament, es mostraria menys eficaç quan s'apliquen estímuls de tipus elèctric. Cal matisar que aquest tipus de solució anestèsica mai es podria utilitzar (ja que és totalment ineficaç) a la pràctica odontològica, no solament per la concentració de la lidocaïna sinó també per la carència d'un vasoconstrictor.

3. Quant a la anestèsia local odontològica només hi ha un article on es conclou que no hi hauria diferències, en referència a l'eficàcia, en un bloqueig troncal del nervi alveolar inferior.

Val a dir que aquest estudi va fer-se en voluntaris sans (i amb vitalitat pulpar conservada) i fent servir dos cartutxos de lidocaïna al 2% amb epinefrina a l'1:100.000, quantitat que no estaria (per a la majoria) justificada d'entrada ni en casos que fossin simptomàtics (pulpitis irreversibles). Voldríem matisar dues coses: la primera, que ens agradaria veure què hauria passat si s'hagués aplicat la dosi anestèsica generalment recomanada, és a dir, un sol cartutx; la segona, que el dentista, en la seva pràctica habitual, disposa d'altres recursos que, inicialment, no són els volums més alts d'anestèsia, sinó que pot efectuar una (o diverses) reanestèsia on, si fa falta, suplementarà la dosi inicial d'anestèsic local, però que també pot recórrer a practicar altres tècniques (infiltrativa, intralligamentosa, intraòssia, intrapulpar), utilitzar un anestèsic local més potent que la lidocaïna al 2% com seria l'articaïna al 4%, entre altres possibles estratègies aplicables a la situació. I que ja sap que és una situació no sempre fàcil de resoldre i que es pot presentar quotidianament en qualsevol dels seus pacients (i no cal que siguin pèl-rojos).

- 4.** Els pèl-rojos (i els que presentaven al·lels mutants de l'MC 1R), especialment del sexe femení, tindrien un nivell més alt de por i ansietat dentals, com també una tendència més elevada a evitar les visites odontològiques.
- 5.** El comportament dels pèl-rojos durant una anestèsia general "estàndard" no presenta cap diferència amb la resta; de totes maneres hi ha estudis, fets no en pacients sinó en voluntaris, on s'ha reportat la necessitat de dosis més elevades tant de midazolam com de desflurà, però no es va demostrar cap diferència amb el propofol.
- 6.** També, amb l'ajut de voluntaris i respecte a l'efecte analgèsic, es va demostrar un efecte superior de la morfina per als que tenien dos al·lels RCH de l'MC 1R; el mateix resultat per a la pentazocina, i en aquest cas, també per a les dones pèl-roges, que van mostrar-se menys sensibles a l'acció de la capsaïcina.
- 7.** Quant a l'hemostàsia, les analítiques practicades no han pogut demostrar cap anomalia, tot i que es creu que hi podria haver una alteració de la funció plaquetària.



— Bibliografia



1. Cunningham AL, Jones CP, Ansell J, Barry JD. Red for danger: the effects of red hair in surgical practice. *BMJ*. 2010;341:c6931.
2. Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N, Bergman W, Westendorp R, Vermeer BJ, et al. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet*. 2001;10(16):1701-8.
3. Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, Sessler DI. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology*. 2005;102(3):509-14.
4. Matichard E, Verpillat P, Meziani R, Gerard B, Descamps V, Legroux E, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet*. 2004;41(2):e13.
5. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.
6. Andresen T, Lunden D, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Pain sensitivity and experimentally induced sensitisation in red haired females. *Scand J Pain*. 2011;2(1):3-6.
7. Frost P, Kleisner K, Flegr J. Health status by gender, hair color, and eye color: Red-haired women are the most divergent. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190238.
8. Flanagan N, Ray AJ, Todd C, Birch-Machin MA, Rees JL. The relation between melanocortin 1 receptor genotype and experimentally assessed ultraviolet radiation sensitivity. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1314-7.
9. [theguardian.com/politics/2013/nov/25/mapping-redheads-which-country-has-the-most](https://www.theguardian.com/politics/2013/nov/25/mapping-redheads-which-country-has-the-most)
10. Rees JL. The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. *Pigment Cell Res*. 2000;13(3):135-40.
11. Han J, Kraft P, Colditz GA, Wong J, Hunter DJ. Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int J Cancer*. 2006;119(8):1976-84.
12. García-Borrón JC, Abdel-Malek Z, Jiménez-Cervantes C. MC1R, the cAMP pathway, and the response to solar UV: extending the horizon beyond pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):699-720.
13. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet*. 1995;11(3):328-30.
14. Höiom V, Tuominen R, Käller M, Lindén D, Ahmadian A, Månsson-Brahme E, et al. MC 1R variation and melanoma risk in the Swedish population in relation to clinical and pathological parameters. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22(2):196-204.
15. Chen X, Feng D, Schwarzschild MA, Gao X. Red hair, MC1R variants, and risk for Parkinson's disease - a meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(3):212-6.
16. Tell-Marti G, Puig-Butille JA, Potrony M, Badenas C, Milà M, Malvehy J, et al. The MC1R melanoma risk variant p.R160W is associated with Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2015;77(5):889-94.
17. Elinx-Benizri S, Inzelberg R, Greenbaum L, Cohen OS, Yahalom G, Laitman Y, et al. The melanocortin 1 receptor (Mc 1r) variants do not account for the co-occurrence of Parkinson's disease and malignant melanoma. *J Mol Neurosci*. 2014;54(4):820-5.
18. Tell-Marti, Puig-Butille JA, Potrony M, Plana E, Badenas C, Antonell A, et al. A common variant in the MC1R gene (p.V92M) is associated with Alzheimer's disease risk. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56(3):1065-74.
19. Sterling-Levis K, Williams K. What is the connection between red hair and Tourette syndrome? *Med Hypotheses*. 2009;73(5):849-53.

20. Rose O, Hartmann A, Worbe Y, Scharf JM, Black KJ. Tourette syndrome research highlights from 2018. *F1000Res*. 2019;8:988.
21. Missmer SA, Spiegelman D, Hankinson SE, Malspeis S, Barbieri RL, Hunter DJ. Natural hair color and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;85(4):866-70.
22. Stein R, Lazar M, Adam A. Brittle cornea. A familial trait associated with blue sclera. *Am J Ophthalmol*. 1968;66(1):67-9.
23. Christensen AE, Knappskog PM, Midtbø M, Gjesdal CG, Mengel-From J, Morling N, et al. Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):47-52.
24. Walkden A, Burkitt-Wright E, Au L. Brittle cornea syndrome: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1511-6.
25. Al-Hussain H, Zeisberger SM, Huber PR, Giunta C, Steinmann B. Brittle cornea syndrome and its delineation from the kyphoscoliotic type of Ehlers Danlos syndrome (EDS VI): report on 23 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(1):28-34.
26. Li WQ, Gao X, Tworoger SS, Qureshi AA, Han J. Natural hair color and questionnaire-reported pain among women in the United States. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016;29(2):239-42.
27. Droll B, Drum M, Nusstein J, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women. *J Endod*. 2012;38(12):1564-9.
28. Droll BA. Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women. Thesis. The Ohio State University. 2011.
29. Torabinejad M, Walton R, Fouad A. *Endodontics-E-Book: Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis, Evolve. Elsevier.com, 2015.
30. Reader A. Taking the pain out of restorative dentistry and endodontics current thoughts and treatment options to help patients achieve profound anesthesia. *Endodontics Colleagues for excellence*. 2009; Winter,3.
31. Milani AS, Froughreyhani M, Rahimi S, Zand V, Jafarabadi MA. Volume of Anesthetic Agents and IANB Success: A Systematic Review. *Anesth Prog*. 2018;65(1):16-23.
32. Nusstein J, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of different volumes of lidocaine with epinephrine for inferior alveolar nerve blocks. *Gen Dent* 2002;50(4):372-5.
33. Yared GM, Dagher FB. Evaluation of lidocaine in human inferior alveolar nerve block. *J Endod* 1997;23(9):575-8.
34. Dagher BF, Yared GM, Machtou P. An evaluation of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod* 1997;23(3):178-80.
35. Vreeland D, Reader A, Beck M, Meyers W, Weaver J. An evaluation of volumes and concentrations of lidocaine in human inferior alveolar nerve block. *J Endod* 1989;15(1):6-12.
36. Wali M, Drum M, Reader A, Nusstein J. Prospective, randomized single-blind study of the anesthetic efficacy of 1.8 and 3.6 milliliters of 2% lidocaine with 1:50,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block. *J Endod*. 2010;36(9):1459-62.
37. Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, Sessler DI. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology*. 2005;102(3):509-14.

- 38.** Binkley CJ, Beacham A, Neace W, Gregg RG, Liem EB, Sessler DI. Genetic variations associated with red hair color and fear of dental pain, anxiety regarding dental care and avoidance of dental care. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(7):896-905.
- 39.** Randall CL, McNeil DW, Shaffer JR, Crout RJ, Weyant RJ, Marazita ML. Fear of pain mediates the association between MC1R genotype and dental fear. *J Dent Res.* 2016; 95(10):1132-7.
- 40.** Myles PS, Buchanan FF, Bain CR. The effect of hair colour on anaesthetic requirements and recovery time after surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(4):683-9.
- 41.** Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al. Prevention of intraoperative awareness in high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011;365(7):591-600.
- 42.** Gradwohl SC, Aranake A, Abdallah AB, McNair P, Lin N, Fritz BA, et al. Intraoperative awareness risk, anesthetic sensitivity, and anesthetic management for patients with natural red hair: a matched cohort study. *Can J Anaesth.* 2015;62(4):345-55.
- 43.** Chua MV, Tsueda K, Doufas AG. Midazolam causes less sedation in volunteers with red hair. *Can J Anaesth.* 2004;51(1):25-30.
- 44.** Liem EB, Lin CM, Suleman MI, Doufas AG, Gregg RG, Veauthier JM, et al. Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology.* 2004;101(2):279-83.
- 45.** Doufas AG, Orhan-Sungur M, Komatsu R, Lauber R, Akca O, Shafer SL, et al. Bispectral index dynamics during propofol hypnosis is similar in red-haired and dark-haired subjects. *Anesth Analg.* 2013;116(2):319-26.
- 46.** Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet.* 2005;42(7):583-7.
- 47.** Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(8):4867-72.
- 48.** Kumar VV, Kumar NV, Isaacson G. Superstition and post-tonsillectomy hemorrhage. *Laryngoscope* 2004;114(11):2031-3.
- 49.** Liem EB, Hollensead SC, Joiner TV, Sessler DI. Women with red hair report a slightly increased rate of bruising but have normal coagulation tests. *Anesth Analg.* 2006;102(1):313-8.
- 50.** Leebeek FW, Dehghan A, Kruij MJ, Hofman A, Uitterlinden AG, De Wee EM, et al. The presumed increased bleeding tendency in red-haired individuals is not associated with von Willebrand factor antigen levels in older individuals. *J Thromb Haemost.* 2011;9(12):2509-11.

COEC

