

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Rinitis Alérgica (II)

IBIA





Entrevistas a Expertos

Sociedad Iberoamericana
de Información Científica
(SIIC)Directora PEMC-SIIC
Rosa María HermitteSIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda.
Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.
com
www.siic.info

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Juan Carlos Ivancevich. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Juan Carlos Ivancevich. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en agosto de 2014. Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11.723

Actualización del tratamiento de la rinitis alérgica

Updated on allergic rhinitis treatment

"El doctor Ivancevich actualiza en esta entrevista los conocimientos acerca de la fisiopatogenia de la rinitis alérgica y las distintas alternativas terapéuticas disponibles."

(especial para SIIC © Derechos reservados)



Entrevista exclusiva a

Doctor Juan Carlos IvancevichMédico, Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Santa Isabel;
Prof. Adjunto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad del
Salvador, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

La rinitis alérgica es una enfermedad de prevalencia creciente en todo el mundo y afecta en forma notoria la calidad de vida de los individuos que la padecen. La congestión nasal es el síntoma más común y más molesto y, con frecuencia, se asocia con trastornos respiratorios durante el sueño. El resultado final es un empeoramiento de la calidad de vida y una disminución de la productividad y un aumento de la somnolencia diurna.¹

La rinitis alérgica afecta entre el 15% y el 40% de la población, según los métodos utilizados de rastreo y los grupos encuestados, y más del 50% de estas personas presenta congestión como síntoma principal. En un estudio de Stull y cols., la congestión tuvo un efecto negativo mucho mayor que cualquier otro síntoma de la rinitis. En comparación con el resto de la sintomatología, la congestión provocó el 73% de las complicaciones, las cuales incluían falta de sueño, pérdida de trabajo y deterioro de las actividades de la vida diaria. El 30% de los individuos de esta cohorte presentaba alteraciones del sueño secundarias a la congestión.²

Meltzer y col., mediante un cuestionario, elaboraron una de las encuestas más grandes que examinó el impacto de la rinitis

alérgica en la población general. Los investigadores encuestaron a 3 831 personas con rinitis y 3 193 sin ésta.³ Se evaluó la calidad de vida y del sueño mediante instrumentos específicos.⁴ Los pacientes con rinitis alérgica presentaron más días de pérdida de trabajo/escuela, peor calidad de vida y disminución de la productividad.

Ciudad de Buenos Aires, Argentina
(especial para SIIC)

SIIC: ¿Cuáles son los fármacos que inducen alivio rápido de la congestión nasal, en los enfermos con rinitis y congestión nasal?

JCI: Los fármacos más eficaces para el alivio rápido de la congestión nasal en la rinitis son los agonistas alfa-adrenérgicos, como la oximetazolina. La recomendación actual para el tratamiento de primera línea de los pacientes con síntomas moderados a graves es el uso de corticoides intranasales, que mejoran todos los síntomas nasales, incluida la congestión. A pesar de la eficacia de los corticoides intranasales, sólo alrededor del 60% de los pacientes logran un alivio completo de los síntomas en los ensayos clínicos, lo que sugiere la necesidad de mejorar los tratamientos disponibles hasta ahora.⁵ Aunque los efectos de los corticoides intranasales pueden comprobarse 12 horas después de su administración, su eficacia máxima se logra luego de varios días de tratamiento. Este retraso en el inicio de acción impide el reconocimiento instantáneo de la eficacia del esteroide intranasal. Acortar el tiempo hasta el inicio del alivio de la congestión con oximetazolina permite proporcionar un alivio reconocible en pocos minutos.

¿En este contexto, cuál es el motivo por el cual los descongestivos tópicos, por ejemplo la oximetazolina, no pueden utilizarse durante períodos prolongados?

La oximetazolina es un adrenomimético, agonista no selectivo de los receptores alfa₁ y alfa₂-adrenérgicos y alfa₂-postsinápticos endoteliales, lo que resulta en la vasoconstricción de los lechos vasculares nasales cuando se aplica en forma local. La vasoconstricción produce alivio de la congestión nasal mediante el aumento del diámetro de la luz de la vía aérea, con un inicio casi instantáneo de su acción (5 a 10 minutos) y una duración estimada entre 5 y 6 horas.⁶ La utilización crónica de estos agentes se asocia con rinitis farmacológica, caracterizada por taquifilaxia –es decir, reducción de la eficacia– y efecto de rebote, que se manifiesta por mayor congestión nasal e hiperreactividad inespecífica de la mucosa nasal.⁷ Sin embargo, aunque la observación clínica apoya la aparición de rinitis farmacológica, como consecuencia de la administración de oximetazolina, es probable que su utilización una vez al día, en lugar de 3 veces por día, sea segura. Además, el uso simultáneo de un corticoide intranasal puede retrasar la aparición de esta complicación.⁸ Recientemente, Baroody y col. sostuvieron la hipótesis de que la combinación de una dosis diaria de oximetazolina y fluticasona podría proporcionar un mayor alivio sintomático en los pacientes con rinitis alérgica perenne, en comparación con el uso de fluticasona sola, sin inducir rinitis farmacológica.⁹

¿Cómo se manifiesta la taquifilaxia?

Se denomina taquifilaxia, o tolerancia a los fármacos, a la necesidad de consumir dosis cada vez mayores de un medicamento para lograr los mismos efectos que se obtuvieron al inicio del tratamiento. Es un efecto que presentan muchos fármacos, porque el organismo potencia los mecanismos de degradación de la sustancia. La taquifilaxia se encuentra entre los fenómenos de desensibilización celular, que ocurren debido a una estimulación farmacológica prolongada en el tiempo. Estos sistemas pueden ser heterólogos, si la célula se desensibiliza debido a que el receptor del fármaco se separa del sistema de transducción de la señal, u homólogos, si el motivo de la desensibilización reside en la estructura molecular del receptor.

¿Se conocen los mecanismos que intervienen en la taquifilaxia?

Una preocupación importante sobre el uso regular de oximetazolina es la aparición de rinitis medicamentosa. Aunque la regulación de los receptores alfa-adrenérgicos por parte de agonistas ha sido muy estudiada *in vitro*, el inicio clínico de la taquifilaxia y del fenómeno de rebote siguen siendo procesos poco comprendidos. El mecanismo exacto del surgimiento de este efecto indeseable o su frecuencia de aparición con el uso prolongado de oximetazolina es desconocido. Sin embargo, se cree que podría estar vinculado con la pérdida de receptores alfa.¹⁰ El potencial de los descongestivos tópicos para provocar rinitis farmacológica aparece como efecto secundario en *Physicians' Desk Referente*, y se indica que debe limitarse su uso a dos veces por día durante 3 a 5 días. Las opiniones al respecto, en trabajos que sustentan esta recomendación, están divididas. Graf y col. mostraron evidencia de rebote y sugirieron que el conservante cloruro de benzalconio podría desempeñar alguna función.^{11,12} En contraste, varios estudios han demostrado la ausencia de rinitis medicamentosa cuando se utilizó oximetazolina o xilometazolina por períodos de hasta 8 semanas.¹³ Vaidyanathan y col. comprobaron que los sujetos sanos pueden presentar congestión de rebote, mediada principalmente por alfa-adrenérgicos, la cual puede ser revertida con la administración de propionato de fluticasona intranasal.¹⁴

Según las normativas vigentes, ¿cuál es el período máximo durante el cual pueden utilizarse los vasoconstrictores tópicos?

A pesar que existe información respecto de la aparición de taquifilaxia y de rinitis farmacológica por el uso de oximetazolina, y que el inicio, el mecanismo y la modulación de la tolerancia hacia los alfa-adrenérgicos en la mucosa nasal son poco conocidos y no existen aún pruebas definitivas, las normativas internacionales restringen el uso de descongestivos tópicos en la rinitis alérgica a menos de 10 días, lo que limita su potencial papel en el tratamiento de la congestión nasal.¹⁵

¿Cómo se pueden determinar los efectos asociados con la activación de los receptores adrenérgicos alfa₁ y alfa₂ por la oximetazolina?

Los descongestivos nasales podrían actuar, principalmente, sobre los receptores

alfa₂-adrenérgicos en los sinusoides venosos profundos, en tanto que la vasoconstricción de las arteriolas, en respuesta al estímulo alfa₁-adrenérgico, sería responsable de los efectos adversos, entre ellos, la congestión nasal de rebote.

Por tanto, los fármacos con acción exclusiva sobre los primeros (por el momento, no disponibles) podrían ser particularmente útiles para el alivio de la congestión nasal, ya que parecen asociarse con un mejor perfil de seguridad.

En un interesante estudio, los autores utilizaron prazosín (un antagonista selectivo de los receptores alfa₁-adrenérgicos) con el objeto de evaluar la acción de la oximetazolina sobre los receptores alfa₁-adrenérgicos y alfa₂-adrenérgicos, antes de la administración de prazosín, y exclusivamente la de los alfa₂ después de la administración del prazosín, para determinar la acción de estos dos receptores sobre la taquifilaxia y la congestión posteriores al uso de oximetazolina. De esta forma, demostraron que la taquifilaxia se debe principalmente a la acción de la oximetazolina sobre los receptores alfa₁, y que este efecto puede revertirse con el uso concomitante de un corticoide intranasal como la fluticasona.¹⁴

¿Cuáles son las pruebas que permiten conocer la dilatación de los sinusoides venosos y el flujo arteriolar superficial?

La dilatación de los sinusoides venosos (como marcador de la congestión nasal), se valora mediante el pico del flujo inspiratorio nasal (PFIN) y la rinomanometría anterior activa (RAN). Por su n tanto que el estudio con flujometría láser Doppler permite conocer el flujo arteriolar superficial, lo que permite estimar el flujo sanguíneo a nivel de la mucosa nasal.

¿En qué momento se registra la disminución del PFIN, en los enfermos tratados con oximetazolina intranasal?

Los cambios en la permeabilidad de la vía aérea nasal con la administración crónica de oximetazolina, evaluados por el PFIN y por la RAN, así como los cambios en el flujo de sangre de la mucosa nasal, medido por flujometría láser Doppler, se observan a los 14 días de tratamiento, en comparación con el día 1.

¿Que receptores alfa-adrenérgicos están involucrados en la congestión nasal?

Los componentes alfa₁ y alfa₂ de subsensibilidad se determinaron a partir de las medidas de permeabilidad nasal y la curva dosis-respuesta para oximetazolina, antes de la administración de prazosín y después de ella (antagonista-alfa₁ selectivo). Los autores demostraron, además, por primera vez, la inversión de la taquifilaxia con la adición de un corticoide intranasal. Se sugiere, de manera firme, que la respuesta congestiva nasal está mediada predominantemente por receptores alfa₁-adrenérgicos.¹⁴

¿Cuál es el efecto de la administración simultánea de oximetazolina y propionato de fluticasona en un aerosol nasal?

La administración simultánea de un corticoide intranasal, como la fluticasona, en la dosis máxima recomendada de 200 mg dos veces al día, por 3 días, fue muy eficaz en la reversión de la congestión de rebote y aumentó el PFIN a los niveles de referencia. Además, se logró revertir la subsensibilidad del receptor. Sin embargo, no se pudo demostrar un efecto sobre el flujo sanguíneo de la mucosa. Esto puede indicar que el corticoide puede invertir la tolerancia a los receptores alfa₁-adrenérgicos, pero no a los alfa₂-adrenérgicos, al menos en el corto plazo.

¿Cuáles son las perspectivas futuras del uso de aerosoles que combinen corticoides inhalatorios y descongestivos tópicos?

Si se confirma la hipótesis de que los corticoides influyen sobre los receptores alfa-adrenérgicos de manera similar a como lo hacen sobre los beta-adrenérgicos, por medio de la restauración del número de receptores y la reversión de desacoplamiento de la proteína G de los receptores alfa-adrenérgicos, este mecanismo podría explicar la reversión de la congestión de rebote después del tratamiento con fluticasona. De esta manera, se abre la posibilidad de realizar otros estudios para evaluar si los aerosoles nasales que combinan descongestivos tópicos y corticoides intranasales representan una estrategia eficaz para evitar la taquifilaxia y la congestión de rebote en pacientes con rinitis alérgica.

Cómo citar este artículo

Ivancevich JC. Actualización del Tratamiento de la Rinitis Alérgica. Entrevistas a Expertos, Rinitis Alérgica II, 1-4, Nov 2014.

How to cite this article

Ivancevich JC. Updated on allergic rhinitis treatment. Entrevistas a Expertos, Rinitis Alérgica II, 1-4, Nov 2014.

Autoevaluación del artículo

La taquifilaxia es la necesidad de consumir dosis crecientes de un fármaco para lograr el efecto inicial.

¿Cuál es el período máximo recomendable para el uso de vasoconstrictores tópicos en pacientes con rinitis?

A, 24 horas; B, 48 horas; C, 10 días; D, 30 días; E, 90 días.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/143486

Bibliografía

- Sardana N, Craig TJ. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 29(4):297-306, 2011.
- Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin* 23:811-819, 2007.
- Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh WS, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 30:244-254, 2009.
- Juniper EF, Stahl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 115:S390-413, 2005.
- Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100:74-81, 2008.
- Bickford L, Shakib S, Taverner D. The nasal airways response in normal subjects to oxymetazoline spray: randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 48:53-56, 1999.
- Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol* 118:1017-1018, 2006.
- Ferguson BJ, Paramasvaran S, Rubinstein E. A study of the effect of nasal steroid sprays in perennial allergic rhinitis patients with rhinitis medicamentosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125:253-260, 2001.
- Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, De Tineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 127(4):927-934, 2011.
- Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, McLeod RL, Varty L, Jia Y, et al. Mechanisms of decongestant activity of alpha 2-adrenoceptor agonists. *Pulm Pharmacol Ther* 21:449-454, 2008.
- Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology* 34:9-13, 1996.
- Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 25:395-400, 1995.
- Watanabe H, Foo TH, Djazaeri B, Duncombe P, Mackay IS, Durham SR. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebounds congestion or tachyphylaxis. *Rhinology* 41:167-174, 2003.
- Vaidyanathan S, Williamson P, Cleaie K, Khan F, Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med* 182:19-24, 2010.
- Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 63(Suppl 86):8-160, 2008.

La Fluticasona, en Combinación con los Descongestivos Tópicos, Podría Evitar los Efectos Adversos Asociados con Estos Últimos

Vaidyanathan S, Williamson P, Lipworth B y colaboradores

University of Dundee, Dundee, Reino Unido

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 182(1):19-24, 2010

La aplicación intranasal de propionato de fluticasona evita la taquifilaxia y el efecto de rebote inducidos por la oximetazolina. Por lo tanto, los aerosoles con descongestivos y corticoides intranasales podrían ser especialmente útiles en los enfermos con rinitis y congestión nasal.

Introducción

Los fármacos más eficaces para el alivio rápido de la congestión nasal en la rinitis son los agonistas alfa-adrenérgicos, como la oximetazolina. Sin embargo, la utilización crónica de estos agentes se asocia con "rinitis farmacológica", caracterizada por taquifilaxia —es decir, reducción de la eficacia— y efecto de rebote, que se manifiesta por mayor congestión nasal e hiperreactividad inespecífica de la mucosa nasal. Aunque la regulación de los receptores alfa-adrenérgicos por agonistas ha sido muy estudiada *in vitro*, el inicio clínico de la taquifilaxia y del fenómeno de rebote siguen siendo procesos poco comprendidos.

En un estudio previo en voluntarios sanos, luego de 3 días de tratamiento con oximetazolina se produjo un aumento de la resistencia de la vía aérea nasal (RAN). Igualmente, el tratamiento durante 4 semanas con oximetazolina se asoció con congestión nasal e hiperreactividad. Sin embargo, los resultados de otro estudio fueron completamente diferentes, ya que no se registró cambio subjetivo u objetivo alguno después del tratamiento con oximetazolina durante 4 semanas. Aun así, las normativas vigentes recomiendan que la terapia con vasoconstrictores tópicos no se prolongue por más de 10 días.

La mejoría de la hiperreactividad nasal secundaria al uso excesivo de descongestivos tópicos, en asociación con los corticoides intranasales (CIN), ha sido difícil de evaluar, como consecuencia de la rinitis subyacente. En un estudio con 20 pacientes con rinitis alérgica perenne tratados con oximetazolina durante 2 semanas, el tratamiento posterior con budesonida intranasal se asoció con

mejoría sintomática, respecto del placebo. Sin embargo, el inicio de la tolerancia no se determinó, motivo por el cual sólo pudo concluirse que los CIN son beneficiosos para el tratamiento de la rinitis alérgica.

Según un estudio experimental, los descongestivos nasales actuarían fundamentalmente sobre los receptores alfa₂-adrenérgicos en los sinusoides venosos profundos, en tanto que la vasoconstricción de las arteriolas, en respuesta al estímulo alfa₁-adrenérgico, sería responsable de los efectos adversos, entre ellos, la congestión nasal de rebote. De ser así, los fármacos con acción exclusiva sobre los primeros (por el momento, no disponibles) podrían ser particularmente útiles para el alivio de la congestión nasal, ya que parecen asociarse con un mejor perfil de tolerabilidad.

En el presente estudio, los autores individualizaron los efectos de la oximetazolina, mediados por los receptores alfa₁ y alfa₂, mediante el uso de prazosín, un antagonista alfa₁ selectivo; asimismo, se evaluaron los efectos de un CIN, el propionato de fluticasona (PF), sobre la taquifilaxia y el efecto de rebote, inducidos por la oximetazolina. La congestión nasal, un marcador de la dilatación de los sinusoides venosos, se valoró mediante el pico de flujo inspiratorio nasal (PFIN) y la RAN, en tanto que el estudio con láser Doppler permitió conocer el flujo arterial superficial.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos adultos sanos, no fumadores, de 18 a 65 años, sin síntomas nasales u oculares que sugirieran rinitis o rinosinusitis, según las recomendaciones diagnósticas

del *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* de 2008 y la *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* de 2007, respectivamente. Los voluntarios debían tener pruebas cutáneas negativas frente a un panel de aeroalérgenos comunes, electrocardiograma normal, presión arterial normal sin hipotensión ortostática, PFIN superior a 100 l/min y reversión del PFIN, luego de la aplicación de oximetazolina al 0.05% (2 disparos en cada fosa nasal), superior a 20 l/min. Fueron excluidos los sujetos que habían utilizado descongestivos simpaticomiméticos o alfa-bloqueantes en los 6 meses previos al estudio y los pacientes con obstrucción nasal por problemas anatómicos, entre otros criterios de exclusión.

El estudio tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y transversal. Luego de una semana sin tratamiento, los participantes recibieron clorhidrato de oximetazolina en aerosol nasal, 2 disparos en cada fosa nasal (200 µg), tres veces por día, durante 14 días. En los 3 días siguientes, además del clorhidrato de oximetazolina en aerosol nasal, aplicaron PF en aerosol nasal, 2 disparos en cada fosa nasal (200 µg), dos veces por día, de modo tal que el tratamiento se prolongó por 17 días. En cada uno de los controles (al inicio y en los días 14 y 17), los enfermos recibieron una única dosis de clorhidrato de prazosín o placebo, por vía oral, en forma cruzada (prazosín en las primeras 3 visitas y placebo en los últimos 3 controles, y viceversa). Cada fase de terapia estuvo separada de la siguiente por una semana. Los pacientes completaron planillas sintomáticas y midieron el PFIN. La permeabilidad nasal se determinó con el PFIN (criterio principal de valoración) y la RAN, valorada con rino-manometría anterior, según las pautas del *Standardization Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway*. El flujo en las arteriolas se determinó con láser Doppler, con la sonda colocada en la mucosa nasal del cornete inferior. Se crearon curvas de dosis y respuesta (CDR) para la oximetazolina (25, 50, 100 y 200 µg a intervalos de 20 minutos), 2 horas después de recibir prazosín o placebo. El PFIN se determinó al inicio y luego de cada dosis de oximetazolina. El bloqueo alfa sistémico se valoró con estudio láser Doppler de la punta de las falanges. Durante las fases de tratamiento, los participantes registraron el PFIN y el bloqueo nasal en escalas de 0 a 3 puntos, antes de la aplicación de la dosis nocturna de clorhidrato de oximetazolina en aerosol nasal.

El análisis estadístico se realizó con pruebas de Shapiro-Wilk, histogramas y gráficos Q-Q. Las CDR se estudiaron con análisis de varianza.

Resultados

Veinticinco voluntarios fueron asignados a tratamiento; 12 mujeres y 7 hombres de 33 años en promedio completaron el protocolo. Durante el estudio no se registraron efectos adversos graves; 2 participantes presentaron mareos al ponerse de pie, luego de la administración de prazosín, que remitieron en forma espontánea. No se observaron diferencias en las variables evolutivas entre las visitas basales primera y segunda, independientemente de la secuencia de la terapia.

La aplicación prolongada de clorhidrato de oximetazolina en aerosol nasal se asoció con la disminución del PFIN en el día 14, respecto de los valores obtenidos en el día 1 (diferencia promedio [DP] de -47.9 l/min; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -63.92 a -31.87; $p < 0.001$); en cambio, la RAN aumentó en 0.05 Pa s cm⁻³ (IC 95%: 0.004 a 0.11; $p = 0.12$). El flujo circulatorio nasal aumentó luego de la aplicación de clorhidrato de oximetazolina en aerosol nasal en 65.4 unidades (IC 95%: 10.7 a 120.1; $p = 0.01$) en el día 14, respecto del día 1.

Después de la administración de una única dosis de prazosín de 1 mg por vía oral, el PFIN del día 1, valorado a las 2 horas de la dosis, se redujo significativamente (-52.6 l/min; IC 95%: -86 a -19.2 l/min); sin embargo, el efecto desapareció al día 14 (7.9 l/min; IC 95%: -41.3 a 25.5) y reapareció al día 17 (-48.4 l/min; IC 95%: 81.8 a -15). La terapia con prazosín no afectó el flujo circulatorio nasal en ninguno de los controles, pero aumentó, en forma sustancial, el flujo sistémico. En las CDR, los valores del PFIN fueron más bajos luego de la administración de prazosín, respecto del empleo de placebo.

La aplicación de PF revirtió la disminución del PFIN (-2.9 l/min) y el aumento de la RAN (-0.01 Pa·s·cm⁻³) a los valores de inicio; sin embargo, no afectó el flujo circulatorio nasal. Se registró una reversión sustancial de la taquifilaxia (CDR para el PFIN) en el día 17, respecto de las CDR del día 14, luego del empleo de placebo y prazosín ($p < 0.001$ y $p < 0.01$, respectivamente).

Las mediciones domiciliarias mostraron un aumento considerable de la congestión nasal el día 14, respecto del día 1, y una reducción no significativa después de la aplicación de fluticasona, en el día 17, respecto del día

14. El PFIN vespertino disminuyó en forma no significativa en el día 14, en comparación con el primer día; sin embargo, aumentó sustancialmente luego del tratamiento con PF en el día 17, respecto del día 14.

El prazosín indujo cambios importantes en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, respecto de placebo.

Discusión

Los resultados del presente estudio confirmaron que la aplicación nasal de oximetazolina durante 14 días se asocia con taquifilaxia y congestión nasal de rebote. La contribución relativa de los receptores α_1 y α_2 en estos fenómenos se conoció mediante el estudio de la permeabilidad nasal, con las CDR con oximetazolina, antes del empleo de prazosín y después de éste. Por primera vez se demostró que el tratamiento con CIN revierte el estado de taquifilaxia, asociado con la exposición crónica a la oximetazolina. Los resultados demuestran, también, que la congestión nasal está mediada fundamentalmente por los receptores α_1 -adrenérgicos. En el presente trabajo se evaluaron sujetos sanos con la finalidad de eliminar la confusión que genera la inflamación nasal en los pacientes con rinitis alérgica. La dosis de oximetazolina utilizada aseguró la ocupación de todos los receptores adrenérgicos nasales. Las CDR, a las 2 horas después de la administración de prazosín, reflejaron las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco y el bloqueo máximo de los receptores α_1 .

El tratamiento con oximetazolina durante 14 días se asoció con la reducción significativa del PFIN, pero no de la RAN; la congestión de rebote obedecería particularmente a la menor expresión de receptores y al desacople de los receptores α -adrenérgicos con la proteína G. Las CDR en paralelo y hacia abajo, en el día 14, confirmaron la taquifilaxia. Mediante el tratamiento con prazosín, un antagonista selectivo de los receptores α_1 , fue posible conocer con precisión los efectos de la oximetazolina

sobre los subtipos de receptores adrenérgicos. Una única dosis de prazosín redujo el PFIN en unos 50 l/min y desvió la CDR hacia la derecha. El estudio demostró, por primera vez, la congestión nasal aguda en respuesta al prazosín.

La oximetazolina es un análogo de la nora-drenalina, con acción predominante sobre los receptores α_2 . En condiciones normales, las catecolaminas endógenas actúan sobre los receptores α -adrenérgicos y mantienen un estado de vasoconstricción en los sinusoides venosos; en consecuencia, las fosas nasales permanecen permeables. El tratamiento crónico con oximetazolina se asocia con la internalización y el desacople de los receptores, de modo tal que los sinusoides se dilatan y hay congestión nasal, que se refleja en la reducción del PFIN. El efecto congestivo de una dosis de prazosín, observado en el primer día, desapareció en el día 14, un fenómeno que sugiere que los receptores predominantes en los sinusoides venosos son de tipo α_1 ; la taquifilaxia también obedecería al efecto de la oximetazolina sobre dichos receptores.

La terapia con CIN durante 3 días revirtió la menor sensibilidad de los receptores y la congestión de rebote: el PFIN volvió a valores semejantes a los basales. Sin embargo, el propionato de fluticasona no modificó el flujo en la mucosa nasal; por ende, los CIN revertirían la tolerancia de los receptores α_1 , pero no la de los receptores α_2 , al menos a corto plazo.

Conclusión

Se demostró que el tratamiento con propionato de fluticasona revierte la taquifilaxia y la congestión nasal de rebote inducidas por la oximetazolina. La taquifilaxia obedece, esencialmente, al efecto del fármaco sobre los receptores α_1 y, en menor medida, a la acción sobre los receptores α_2 . Los estudios futuros deberán evaluar si el uso de aerosoles intranasales con descongestivos tópicos y CIN es eficaz para evitar la taquifilaxia y el efecto de rebote en los enfermos con rinitis y congestión nasal.

