

Artículos Originales

Otorrinolaringología

N° 6

••• **Terapia con corticoides intranasales**

Duygu Keskin
Estambul, Turquía
Pág. 1

••• **Tratamiento de la rinitis alérgica**

Juan Carlos Ivancevich
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Pág. 5

••• **Evaluación de la apnea obstructiva
del sueño en función de la altitud en que
viven los pacientes**

David Patz
Grand Junction, EE.UU.
Pág. 7



Terapia con corticoides intranasales

Therapy with intranasal corticosteroids

Duygu Keskin
Department of Otorhinolaryngology,
Memorial Hospital, Estambul, Turquía

Cemal Cingi,
Department of Otorhinolaryngology,
University of Osmangazi, Eskisehir, Turquía

Ibrahim Sayin,
Department of Otorhinolaryngology Head
and Neck Surgery, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk
Training and Research Hospital, Estambul,
Turquía

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a chronic upper respiratory disease, which has increased in prevalence over the last few decades and currently affects between 5% and 40% of the general population in many developed countries. Although it is not associated with severe morbidity and mortality, allergic rhinitis has a major effect on the quality of life in a large number of patients. An effective approach requires treatment of AR and its comorbidities. Intranasal corticosteroids (INS) have been used for the treatment of rhinitis since the early 1970s. Intranasal corticosteroids are now considered the most effective and first line therapy for the nasal symptoms of allergic rhinitis. Many studies have shown that INS, particularly the newer preparations are safe medications with minimal to no serious side effects. This report presents an update on intranasal corticoid therapy.

Key words: intranasal corticoids, topical corticosteroids, allergic rhinitis, safety, efficacy, side effect, mechanism of action, pharmacology

Resumen

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad crónica del tracto respiratorio superior, cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas; en la actualidad afecta entre el 5% y 40% de la población general en muchos países desarrollados. Aunque no se asocia con morbilidad grave o mortalidad, en un número considerable de enfermos la RA afecta sustancialmente la calidad de vida. El tratamiento eficaz incluye el tratamiento de la RA y de las comorbilidades. Los corticoides intranasales (CIN) se utilizan para el tratamiento de la RA desde principios de la década de 1970. Los CIN se consideran los agentes más eficaces y la terapia de primera línea para aliviar los síntomas de la RA. Diversos estudios han demostrado que los CIN y, en especial, los preparados más nuevos, son fármacos seguros, asociados con efectos adversos graves mínimos o nulos. En este trabajo se realizó una actualización de la terapia con CIN.

Palabras clave: corticoides intranasales, corticoides tópicos, rinitis alérgica, seguridad, eficacia, efectos adversos, mecanismo de acción, farmacología

Introducción

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad de alta prevalencia, caracterizada por prurito nasal, estornudos, rinorrea acuosa y obstrucción nasal. La RA afecta aproximadamente del 5% al 40% de la población general en muchos países desarrollados y la frecuencia está en aumento.^{1,2} La prevalencia de la RA varía sustancialmente de un país a otro. La frecuencia de RA diagnosticada por el profesional es del 16.9% en Italia, 28.5% en Bélgica, 26% en el Reino Unido y 20.1% en Turquía.^{3,4} La RA por lo general es subestimada (por el enfermo) o no reconocida (por el profesional), motivos por los cuales la prevalencia es muy variable. En un estudio que aplicó un cuestionario, la prevalencia de RA referida por los enfermos fue de 29.6%.⁵ La RA genera consecuencias considerables sobre el rendimiento laboral y escolar y sobre la calidad de vida. Por lo tanto, es

necesario el tratamiento eficaz de la RA y sus comorbilidades, entre ellas, el asma y la sinusitis.²

Los corticoides intranasales (CIN) han sido utilizados en el tratamiento de la rinitis desde principios de la década de 1970. En la actualidad se los considera los agentes más eficaces y la terapia de primera línea para los síntomas nasales de la RA. Según las normativas ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), la utilización como profilaxis o terapéutica de los CIN puede controlar la mayoría de los síntomas nasales de la RA; estas directrices recomiendan los CIN como tratamiento de primera línea para la RA moderada a grave.¹

Mecanismo de acción y farmacología de los CIN

Los CIN inhiben muchos procesos inflamatorios de las reacciones de hipersensibilidad. Los corticoides actúan principalmente mediante la regulación de la síntesis proteica al unirse a los receptores intracelulares de los glucocorticoides y modular la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria.⁶ Los corticoides inhiben la activación de los linfocitos T, evitan el aumento de las interleuquinas (IL) correspondientes al patrón colaborador Th2, tales como

IL-4, IL-5 e IL-13, e inhiben la infiltración eosinófila, la supervivencia de los eosinófilos y la producción de IL-2. Estos fármacos también disminuyen el número de macrófagos tisulares y suprimen la liberación de IL-1, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos.^{7,8} En el contexto del tratamiento de la RA, los corticoides bloquean la síntesis y la liberación de citoquinas y quimioquinas de los linfocitos T, las células epiteliales, los eosinófilos y las células cebadas, de forma tal que inhiben la infiltración local de las células inflamatorias y disminuyen la producción de los mediadores de la reacción precoz y tardía.⁹ Los corticoides tópicos, administrados en dosis únicas, suprimen la reacción de fase tardía, en tanto que las dosis repetidas se asocian con la supresión de las respuestas precoz y tardía.⁹ El primer corticoide tópico utilizado fue la dexametasona en gotas nasales. Aunque este preparado es muy eficaz, la absorción sistémica es alta, motivo por el cual provoca efectos adversos, similares a los que se observan con los corticoides administrados por vía sistémica, que limitan su empleo.¹⁰ Los CIN más nuevos tienen un perfil farmacodinámico y farmacocinético

Enviar correspondencia a: Cemal Cingi,
Department of Otorhinolaryngology, University
of Osmangazi, 26020, Eskisehir, Turquía
ccingi@ogu.edu.tr



Consulte en: www.siicsalud.com

Especialidades médicas
relacionadas, producción
bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

completamente diferente, con actividad local y riesgo mínimo de efectos adversos sistémicos. Algunas de las CIN aprobados para el tratamiento de la RA: dipropionato de beclometasona, budesónida, ciclesonida, flunisolida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y acetona de triamcinolona.⁸ La ciclesonida, uno de los más nuevos, es una prodroga que se metaboliza en la mucosa nasal a la forma activa, desisobutiril ciclesonida.¹² El objetivo de la terapia con CIN es alcanzar las concentraciones adecuadas en los receptores en la mucosa nasal y limitar la cantidad de fármaco que pasa a la circulación sistémica.

Potencia tópica

La potencia tópica de los corticoides habitualmente se determina con la prueba de McKenzie, que valora la intensidad de la actividad vasoconstrictora cutánea. Mediante este método se constató el siguiente orden de potencia: propionato de fluticasona > furoato de mometasona > budesónida > flunisolida > acetona de triamcinolona.^{5,10,11} La vasoconstricción no se correlaciona en forma directa con la eficacia antiinflamatoria, pero refleja los efectos relativos de los diferentes agentes en la mucosa nasal. Otro marcador de la potencia tópica es la afinidad de unión por los receptores para los glucocorticoides. La alta afinidad de los agentes por los receptores se asocia con concentraciones elevadas del fármaco en la mucosa nasal. Se ha observado que la afinidad de unión a los receptores, en orden de mayor a menor, es: furoato de mometasona, propionato de fluticasona, budesónida, acetona de triamcinolona y dexametasona.¹⁵

Solubilidad en lípidos

Los agentes altamente lipófilos son captados más rápidamente en la mucosa nasal, se retienen más en el tejido nasal y presentan mayor capacidad para interactuar con los receptores para los glucocorticoides.¹³ La liposolubilidad de los CIN es inferior para la flunisolida, seguida en orden creciente por acetona de triamcinolona, budesónida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.¹³ Se ha referido que la liposolubilidad del propionato de fluticasona es 3 veces superior a la del dipropionato de beclometasona, 300 veces más alta que la de la

budesónida y al menos 1000 veces superior a la de la flunisolida y la acetona de triamcinolona.¹⁶

Biodisponibilidad sistémica

El factor principal que determina la biodisponibilidad sistémica de los CIN es la cantidad del fármaco que se absorbe directamente desde la mucosa nasal y que no sufre inactivación de primer paso hepático. La porción del fármaco que se deglute es absorbida por el tracto gastrointestinal e inactivada por el primer paso de metabolismo hepático.¹⁷ Luego de la administración oral, los agentes más nuevos- propionato de fluticasona, furoato de mometasona y ciclesonida- tienen menor biodisponibilidad sistémica respecto de los primeros agentes (menos del 2%, 0.1% y 0.1%, respectivamente) y se considera que pasan escasamente a la circulación sistémica como consecuencia de su alta lipofiliidad.¹¹ La biodisponibilidad sistémica para los CIN más antiguos es la siguiente: 40% a 50% para acetona de triamcinolona, 50% para la budesónida, 30% a 40% para la flunisolida y 40% a 50% para el dipropionato de beclometasona¹¹ (Tabla 1).

Eficacia

Los CIN representan el tratamiento disponible más eficaz para controlar los síntomas de la RA.¹ Diversos estudios clínicos confirmaron la superioridad de los CIN respecto de los antihistamínicos de segunda generación en términos de los puntajes de congestión nasal y de síntomas nasales totales.^{18,19} Igualmente, son superiores a los antagonistas de los leucotrienos al considerar el alivio sintomático.²⁰ En comparación con el antihistamínico loratadina, la triamcinolona y la fluticasona mejoraron más los síntomas de la rinitis.^{18,19} Llegamos a las mismas conclusiones: los CIN son más rentables que los antagonistas de los receptores H₁ de segunda generación.¹⁹ La información en conjunto no sugiere beneficios importantes con la combinación de antihistamínicos y CIN en la RA estacional. La terapia combinada con antihistamínicos y CIN está contemplada en las normativas

Tabla 1. Biodisponibilidad sistémica de los corticoides intranasales.⁸

Corticoide	Biodisponibilidad (%)
Furoato de fluticasona	0.5
Ciclesonida	< 0.1
Furoato de mometasona	< 0.1
Propionato de fluticasona	0.51 (aerosol) 0.06 (gotas nasales)
Budesonida	31
Dipropionato de beclometasona	44
Triamcinolona	44
Flunisolida	40-50
Dexametasona	> 80

ARIA, para la RA persistente, moderada a grave, que no se controla con CIN.¹ A pesar de las diferencias en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los diversos CIN, no se observaron diferencias clínicas en la eficacia entre los distintos agentes.¹³ En otros estudios se registró eficacia similar para el propionato de fluticasona y el furoato de mometasona en el alivio de los síntomas alérgicos;²¹ se encontró la misma eficacia con la solución acuosa de acetona de triamcinolona y propionato de fluticasona en la reducción del puntaje total de síntomas nasales.²²

Seguridad

Si bien se considera que el tratamiento de la RA con CIN se asocia con efectos adversos graves nulos o mínimos, el mayor uso de estos fármacos y la utilización por períodos prolongados en la población pediátrica y en los sujetos de edad avanzada han motivado preocupación en relación con el perfil de seguridad. Diversos trabajos investigaron los efectos de los CIN sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), el crecimiento y el metabolismo óseo y los cambios oculares.

Efectos sobre el eje HHA

Un efecto adverso infrecuente de los corticoides es la retroalimentación negativa sobre el eje HHA. La funcionalidad del eje puede evaluarse en forma basal (concentración plasmática matutina de cortisol, excreción de cortisol libre en orina de 24 horas y concentraciones plasmáticas de cortisol integrado de 24 horas) y con pruebas dinámicas (prueba del factor de liberación de corticotrofina, hipoglucemia inducida por insulina y prueba de metapirone).²³ Los estudios clínicos que analizaron los efectos de

los CIN sobre el índice de función basal (mediante la determinación de los niveles de cortisol) no revelaron efectos significativos con el dipropionato de beclometasona en dosis de 200 a 800 µg/día, acetónida de triamcinolona en dosis de 220 µg/día, propionato de fluticasona en dosis de 200 µg/día y furoato de mometasona, en dosis de 200 µg diarios.²⁴

Diversos estudios mostraron que los CIN ejercen efectos mínimos sobre el eje HHA cuando son administrados en una única dosis por la mañana y que no se asocian con efectos adversos graves sobre el ritmo circadiano del eje HHA en pacientes adultos o pediátricos. La administración de una dosis diaria por la mañana es muy importante en los niños prepuberales, en quienes la secreción de la hormona de crecimiento es pulsátil y nocturna; el inicio de los pulsos coincide con el descenso normal de los niveles plasmáticos de cortisol, por la noche.¹⁷ La beclometasona (en dosis de 200, 400 y 800 µg/día), administrada por la mañana y por la tarde ocasionó una disminución de la excreción de cortisol.²⁵ En un estudio que valoró la actividad sistémica mediante la determinación del cortisol libre en orina de 24 horas y los niveles plasmáticos de cortisol por la mañana, en pacientes de más de 12 años con RA perenne, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos asignados a ciclosonida y placebo.¹² Asimismo, los trabajos que estudiaron los efectos de los CIN sobre la función dinámica (mediante la estimulación adrenocorticotrófica) no mostraron cambios significativos con 336 µg/día de dipropionato de beclometasona, 200 y 400 µg dos veces por día de propionato de fluticasona, 220 y 400 µg/día de acetónida de triamcinolona, 200 µg/día de budesónida y 200 µg/día de furoato de mometasona.^{24,25}

Efectos sobre el crecimiento y el metabolismo óseo

Es bien sabido que los corticoides por vía sistémica se asocian con efectos negativos sobre el crecimiento. Varios estudios en niños analizaron los efectos de los CIN sobre el crecimiento. En una investigación controlada con placebo, en niños de 6 a 9 años seguidos durante un año, el tratamiento con dipropionato de beclometasona (en dosis de 168 µg dos veces por día) se vinculó con una reducción leve pero estadísticamente

significativa de la velocidad de crecimiento.²⁶

Sin embargo, otros estudios con CIN no mostraron disminuciones en el crecimiento en la talla. En un estudio en niños de 3 a 9 años, el furoato de mometasona (100 a 200 µg/día) no se asoció con reducción de la velocidad de crecimiento.²⁷ El propionato de fluticasona en solución acuosa (200 µg/día, una vez por día) no afectó el crecimiento de niños prepuberales, respecto del placebo.²⁸ En otra investigación se evaluaron los efectos de la acetónida de triamcinolona en dosis de 110 µg y del propionato de fluticasona en dosis de 220 µg sobre la velocidad del crecimiento de los miembros inferiores, mediante knemometría, y no se registró supresión del crecimiento.²⁹ La osteocalcina es un marcador bioquímico que ha sido utilizado para conocer los efectos de los CIN sobre el crecimiento. En un estudio no se encontraron diferencias significativas en los niveles de la osteocalcina entre los enfermos tratados con CIN o placebo.²⁴ En otra investigación no se registraron cambios en la concentración sérica de osteocalcina, parathormona y fosfatasa alcalina total en los niños tratados con dipropionato de beclometasona.³⁰ Los hallazgos en conjunto indicaron que los CIN, administrados en las dosis recomendadas, no se asocian con trastornos del crecimiento. Sin embargo, se requieren más estudios a largo plazo para conocer cuáles son los agentes que inducen cambios significativos en el crecimiento y para determinar los posibles efectos aditivos cuando se utilizan simultáneamente corticoides por vía inhalatoria y oral.^{13,17}

Efectos oculares

No existen indicios categóricos de que los CIN, en las dosis recomendadas, se asocian con cataratas o glaucoma. La ciclosonida se comparó con placebo en pacientes de 12 años o más, con RA perenne. No se registraron diferencias clínicamente significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros evaluados: presión intraocular, cataratas corticales, cataratas posteriores subcapsulares y opalescencias nucleares.^{12,31} En una investigación, la utilización prolongada de budesónida y dipropionato de beclometasona no aumentó el riesgo de hipertensión ocular o de cataratas posteriores subcapsulares.³²

Efectos adversos locales

La epistaxis, el ardor, la sequedad, la irritación epitelial y las costras nasales son los efectos adversos tópicos más comunes asociados con el uso de CIN, con una frecuencia aproximada del 5% al 10%.^{13,17} En una revisión clínica de 4500 enfermos no se encontraron indicios de supresión del eje HHA en niños o adultos. Los efectos adversos más comunes fueron epistaxis, cefaleas y faringitis.³³ En un estudio de 4 semanas, a doble y ciego y controlado con placebo, en niños de 2 a 5 años, la frecuencia de epistaxis fue del 5.1% entre los enfermos que recibieron acetónida de triamcinolona y del 5% en el grupo placebo. La tos y las cefaleas también fueron más frecuentes respecto del grupo placebo.³⁴ Se han referido unos pocos casos de perforaciones del tabique nasal en asociación con el uso de CIN.³⁵ Para minimizar el riesgo de perforación septal es importante enseñar a los enfermos la técnica apropiada de administración, que consiste en apartar el aerosol del tabique nasal, hacia la pared lateral de la nariz.³⁶ No se encontraron indicios de atrofia o metaplasia de la mucosa nasal en asociación con el tratamiento con furoato de mometasona y propionato de fluticasona.^{37,38} Las mejoras en los aditivos y el uso correcto de los dispositivos de aplicación de los aerosoles nasales reducen la incidencia de efectos adversos locales.³⁶

Consideraciones clínicas

Aunque antes se asumía que el inicio del efecto tenía lugar días o semanas después de comenzado el tratamiento con CIN, en la actualidad es sabido que la mayoría de estos agentes actúa en horas. Con la mayor parte de los CIN más nuevos se registró una mejora sintomática entre 1 y 2 días después del inicio de la terapia.¹³ Los estudios clínicos mostraron que el furoato de mometasona mejora significativamente los puntajes de los síntomas nasales, respecto del placebo, 7 horas después de la aplicación de una dosis de 200 µg en sujetos con RA estacional,³⁹ y que la ciclosonida mejora los puntajes de síntomas nasales totales en comparación con el placebo, 12 horas después de la aplicación.⁴⁰ Además de las consideraciones acerca de la eficacia y la seguridad, los enfermos pueden mostrar preferencia por algún CIN en particular, un fenómeno que influye en la adhesión

a la terapia. El gusto y el olor de la medicación, la facilidad de uso y la comodidad son aspectos importantes para considerar al momento de prescribir CIN.⁴¹ Las preferencias individuales pueden ayudar al profesional a la hora de elegir el mejor agente para cada paciente. Los médicos deben disipar los temores de los enfermos, enseñar a los pacientes y familiares el uso correcto de los CIN y

poner énfasis en la seguridad de estos fármacos, con el objetivo de mejorar el cumplimiento de los tratamientos.⁴²

Conclusiones

Los CIN se consideran las drogas más eficaces y la terapia farmacológica de primera línea para la RA estacional y perenne en la población adulta y pediátrica. Los 35 años de experiencia y los múltiples trabajos clínicos

han confirmado que, en las dosis recomendadas, los CIN son bien tolerados y sumamente eficaces; los efectos adversos son escasos y benignos. Los CIN más nuevos se asocian con efectos adversos sistémicos y locales insignificantes. Se necesitan investigaciones a largo plazo sobre la seguridad sistémica y local de los CIN para determinar si la terapia produce efectos adversos clínicamente graves.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

RA, rinitis alérgica; CIN, corticoides intranasales; IL, interleuquina; HHS, hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

Autoevaluación del artículo

Los corticoides intranasales representan la terapia de primera línea para los pacientes con rinitis alérgica.

¿Cuál de los siguientes corticoides intranasales se asocia con baja biodisponibilidad sistémica?

A, Furoato de mometasona; B, Ciclesonida; C, Propionato de fluticasona; D, Todos ellos; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/131833

Cómo citar este artículo:

Keskin D, Cingi C, Sayin I. Terapia con corticoides intranasales. Artículos Originales Otorrinolaringología 6:1-4, Jul 2017.

How to cite this article: Keskin D, Cingi C, Sayin I. Therapy with intranasal corticosteroids. Artículos Originales Otorrinolaringología 6:1-4, Jul 2017.

Bibliografía

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 63(Suppl. 86):8-160, 2008.
- Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 99:5773-780, 1997.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 24:758-764, 2004.
- Cingi C, Topuz B, Songu M, Kara CO, Ural A, Yaz A, Yildirim M, Miman MC, Bal C. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. *Acta Otolaryngol* 130(5):600-606, 2010.
- Cingi C, Songu M, Ural A, Annesi-Maesano I, Erdogmus N, Bal C, Kahya V, Koc EA, Cakir BO, Selcuk A, Ozlugedik S, Onal K, Midilli R, Ecevit C, Pinar E, Akoglu E, Okuyucu S, Erkan AN. The score for allergic rhinitis study in Turkey. *Am J Rhinol Allergy* 25(5):333-337, 2011.
- Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 26(Suppl. 3):18-22, 1996.
- Reed JC, Abidi AH, Alpers JD, et al. Effect of cyclosporine A and dexamethasone on interleukin-2 receptor gene expression. *J Immunol* 137:150-154, 1986.
- Meltzer E. The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 52(36 Suppl.):33-40, 1997.
- Andersson M, Andersson P, Pipkorn U. Topical glucocorticosteroids and allergen-induced increase in nasal reactivity: relationship between treatment time and inhibitory effect. *J Allergy Clin Immunol* 82:1019-1026, 1988.
- Mygind N, Andersson M. Topical glucocorticosteroids in rhinitis. *Acta Otolaryngol* 126:1022-1029, 2006.
- Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 63:1292-1300, 2008.
- Chevinsky P, Kurjibettu S, Miller DL, Prenner BM, Raphael G, Hall N, Shah T. Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 99(1):69-76, 2007.
- Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol* 104(4):S144-S149, 1999.
- Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 31(3):545-560, 2011.
- Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 48(9):956-960, 1997.
- Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 101:S434-S439, 1998.

- Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129(6):739-750, 2003.
- Gehanno P, Desfougeres JL. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 52(4):445-450, 1997.
- Stempel DA, Thomas M. Treatment of allergic rhinitis: an evidence-based evaluation of nasal corticosteroids versus nonsedating antihistamines. *Am J Manag Care* 4:89-96, 1998.
- Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastu R, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90:536-542, 2003.
- Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. The 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79(3):237-245, 1997.
- Berger W, Kaiser H, Gawchik S, et al. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate are equally effective for relief of nasal symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129(1):16-23, 2003.
- Boner AL. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol* 108:S32-S39, 2001.
- Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 102:598-604, 1998.
- Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measure of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *J Allergy Clin Immunol* 101:470-474, 1998.
- Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 105(2):E23-E29, 2000.
- Schenkel E, Skoner D, Bronsky E, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 105(2):E22, 2000.
- Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 23:407-413, 2002.
- Skoner D, Gentile D, Angelini B, et al. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90(1):56-62, 2003.
- Martiniati LC, Sette L, Chiocca E, et al. Effect of beclomethasone

- dipropionate nasal aerosol on serum markers of bone metabolism in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 23(12):986-991, 1993.
- Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 105:912-916, 2000.
- Ozturk F, Yuceturk AV, Kurt E, et al. Evaluation of intraocular pressure and cataract formation following the long-term use of nasal corticosteroids. *ENT Journal* 10:846-848, 850-851, 1998.
- Zitt M, Kosoglu T, and Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: A review of safety and systemic effects. *Drug Saf* 30:317-326, 2007.
- Weinstein S, Qaquadah P, Georges G, and Nayak A. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102:339-347, 2009.
- Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation: an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 36(3):128-132, 1998.
- Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, Hannley M. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130(1):5-24, 2004.
- Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118:648-654, 1998.
- Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, et al. 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 23:69-73, 1998.
- Berkowitz RB, Robertson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 20:167-172, 1999.
- Ratner PH, Wingertzahn MA, van Bavel JH, et al. Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 118:1142-1148, 2006.
- Gerson I, Green L, Fishken D. Patient preference and sensory comparisons of nasal spray allergy medications. *J Sensory Stud* 14:491-496, 1999.
- Cingi C, Songu M. Nasal steroid perspective: knowledge and attitudes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267(5):725-730, 2010.
- Fokkens W, Lund V, Mulloli J, et al. EP30S 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 20:1-136, 2007.
- Joe S, Thambi R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139(3):340-347, 2008.

Tratamiento de la rinitis alérgica

Treatment of allergic rhinitis

Entrevista exclusiva a

Juan Carlos Ivancevich

Médico, Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología,
Clínica Santa Isabel, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina

Se presenta una descripción acerca de la fisiopatogenia de la rinitis alérgica y las distintas alternativas terapéuticas disponibles.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

La rinitis alérgica es una enfermedad de prevalencia creciente afecta entre el 15% y el 40% de la población en todo el mundo y afecta en forma notoria la calidad de vida de los individuos que la sufren. La congestión nasal es el síntoma más común y más molesto y, con frecuencia, se asocia con trastornos respiratorios del sueño. El resultado final es una disminución de la calidad de vida y la productividad y un aumento de la somnolencia durante el día.¹

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 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 logró alivio completo en los ensayos clínicos, lo que sugiere la necesidad de mejorar los tratamientos.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. Este retraso en el inicio de acción impide el reconocimiento instantáneo

de la eficacia del esteroide intranasal. Acelerar el inicio del alivio de la congestión con oximetazolina debería proporcionar un alivio reconocible en cuestión de minutos.

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

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 medicamentosa, 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 su surgimiento.⁸ Recientemente, Baroody y col. sostuvieron la hipótesis de que la combinación de una dosis diaria de oximetazolina y fluticasona podría proporcionar alivio sintomático superior en los pacientes con rinitis alérgica perenne, en comparación con el uso de fluticasona sola, sin inducir rinitis medicamentosa.⁹

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

A pesar que existe información encontrada con respecto a la producción de taquifilaxia y de rinitis medicamentosa por el uso de oximetazolina, y que el inicio, el mecanismo y la modulación de la tolerancia hacia los alfa-adrenérgicos en la nariz son poco conocidos y no existen aún pruebas definitivas, las normativas internacionales restringen el uso de descongestivos tópicos en la rinitis 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 estudio interesante, los autores disecaron los componentes alfa₁-adrenérgicos y alfa₂-adrenérgicos de la oximetazolina (un agonista mixto alfa₁ y alfa₂) para determinar su acción de taquifilaxia y congestión de rebote mediante el uso de prazosín, un antagonista-alfa₁ selectivo. También

Enviar correspondencia a: Juan Carlos Ivancevich, Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Santa Isabel, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Consulte en: www.siic.salud.com

Especialidades médicas relacionadas, bibliografía completa y referencias profesionales del autor.

investigaron si la reversión de la taquifilaxia y la congestión de rebote se producen con el uso concomitante de un corticoide intranasal, como el propionato de 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), en tanto que el estudio con flujometría láser Doppler permite conocer el flujo arteriolar superficial, lo que posibilita estimar el flujo sanguíneo de la mucosa.

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

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

¿Cuáles son los receptores alfa-adrenérgicos involucrados en la congestión nasal, en el contexto del tratamiento con oximetazolina?

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. Los datos de la presente investigación sugieren, 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 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 tres 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 en relación con el uso de aerosoles que combinen corticoides inhalatorios y descongestivos tópicos?

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.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

El entrevistado no manifiesta conflictos de interés.

Listado de abreviaturas y siglas

PFIN, pico del flujo inspiratorio nasal; RAN, rinomanometría anterior activa.

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, 40 días.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/144504

Cómo citar este artículo: Ivancevich JC.

Tratamiento de la rinitis alérgica. Artículos Originales Otorrinolaringología 7:5-6, Jul 2017.

How to cite this article: Ivancevich JC.

Treatment of allergic rhinitis. Artículos Originales Otorrinolaringología 7:5-6, Jul 2017.

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, Taverne 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.
- Barody 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.

Evaluación de la apnea obstructiva del sueño en función de la altitud en que viven los pacientes

Evaluating obstructive sleep apnea patients at their home altitude

David Patz
Médico de Staff, Sleep Medicine,
St. Mary's Hospital, Grand Junction, EE.UU.

Mark Spoon,
Western Colorado Sleep Institute, Grand
Junction, EE.UU.

Richard Corbin,
Western Colorado Sleep Institute, Grand
Junction, EE.UU.

Michael Patz,
Harvard University School of Medicine,
Boston, EE.UU.

Bruce Swihart,
Department of Biostatistics, Johns Hopkins
University School of Medicine, Baltimore,
EE.UU.

Louise Dover,
Research Assistant, Brigham and Women's
Hospital, Harvard School of Medicine,
Birmingham, EE.UU.

David White,
Clinical Director, Brigham and Women's
Hospital, Harvard School of Medicine,
Boston, EE.UU.

Abstract

Background: The available sleep lab facilities for many residents in mountainous communities requires them to descend in elevation for their sleep testing. This may cause misleading results regarding the severity and nature of their sleep apnea. Design: 11 previously undiagnosed obstructive sleep apnea patients living above 2400 m in Colorado, had diagnostic sleep studies at their home elevation, and at 1370 m, with 5 of the 11 also being studied at sea level. Results: The mean apnea-hypnea index (AHI) fell from 49.1 (10.5)/h to 37.0 (11.2)/h on descent from above 2400 m to 1370 m ($p = 0.022$). In the 5 who traveled to sea level, it dropped from 53.8 (13.2)/h at home elevation, to 47.1 (14.8)/h at 1370 m, and to 33.1 (12.6)/h at sea level ($p = 0.018$). The reduction in the AHI was predominantly a reduction in hypopneas and central apneas, with little change in the frequency of obstructive apneas. Duration of the obstructive apneas lengthened, with descent. Of 8 patients with AHI < 50/h at their home elevation, 2 had their AHI fall to < 5/h at 1370 m, and a third dropped to < 5/h at sea level, i.e. below many physicians' threshold for providing therapy. The patients with the most severe obstructive sleep apnea had the least improvement with descent. Conclusions: Because AHI decreases significantly with descent in altitude, polysomnography is most accurately done at the home elevation of the patient. Descent to a sleep lab at lower elevation may yield false negatives in patients with mild to moderate sleep apnea.

Key words: altitude, obstructive sleep apnea, diagnosis, polysomnography

Resumen

Antecedentes: Debido a la disponibilidad de los laboratorios de sueño, muchos residentes de comunidades montañosas deben descender de la altura para ser evaluados. Esto puede generar resultados erróneos con respecto a la gravedad y a la naturaleza de la apnea de sueño. Diseño: Once pacientes no diagnosticados previamente de apnea de sueño, que viven a 2400 msnm en Colorado, tuvieron estudios de sueño diagnósticos en la altitud de su hogar, a 1370 m y 5 de los 11 también fueron estudiados a nivel del mar. Resultados: El índice medio de apnea (IMA) descendió de 49.1 (10.5)/h a 37.0 (11.2)/h al bajar desde más de 2400 m hasta 1370 m ($p = 0.022$). En los 5 sujetos que viajaron hasta el nivel del mar descendió de 53.8 (13.2)/h que tenían en la altitud de su hogar a 47.1 (14.8)/h a 1370 m, y a 33.1 (12.6)/h a nivel del mar ($p = 0.018$). La reducción en el IMA fue debida principalmente a una disminución de las hipopneas y apneas centrales, con pocos cambios en la frecuencia de las apneas obstructivas. La duración de estas últimas se prolongó con el descenso. De 8 pacientes con IMA < 50/h en la altitud de su vivienda, dos tuvieron una caída de su IMA a < 5/h a 1370 m, y un tercero descendió a < 5/h a nivel del mar, es decir por debajo del umbral considerado por muchos médicos para suministrar tratamiento. Los pacientes con la apnea obstructiva del sueño más grave presentaron la menor mejoría con el descenso. Conclusiones: Debido a que el IMA se reduce significativamente con el descenso desde la altura, la polisomnografía es más precisa cuando se realiza al nivel de la altitud del domicilio del paciente. El descenso a laboratorios de sueño puede determinar falsos negativos en pacientes con apnea de sueño leve o moderada.

Palabras clave: altitud, apnea obstructiva del sueño, diagnóstico, polisomnografía

Introducción


Los ambientes montañosos presentan varios desafíos a los clínicos que se ocupan del cuidado de pacientes con

apnea obstructiva del sueño, tanto en lo que respecta al diagnóstico como al cuidado. En comunidades como las de Colorado, en EE.UU., y también a lo largo de Latinoamérica, los pacientes con apnea del sueño pueden no tener la oportunidad de realizar una evaluación del sueño a la altitud donde viven. Por ejemplo, los pacientes que viven en Cuzco puede que necesiten descender desde los 3500 m hasta el nivel del mar, en Lima, para ser evaluados. En los Andes chilenos, los pacientes podrían tener que descender a Santiago para su evaluación del sueño.

Tres variables atmosféricas relevantes para la apnea del sueño cambian con la variación de altitud. Estas incluyen: densidad del aire, que afecta la viscosidad del flujo aéreo a través de las vías aéreas críticamente estrechadas; contenido de oxígeno y presión barométrica, tal vez porque alteran el efecto compresivo externo en la faringe. Los cambios en estas variables con el descenso generan preocupación sobre si la gravedad de la apnea de sueño puede ser correctamente estimada en los pacientes que descienden desde localidades de altura para

Enviar correspondencia a: David Patz, St. Mary's Hospital, CO 81507, Grand Junction, EE.UU.
nancypatz@hotmail.com

Consulte en: www.sicsalud.com

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

ser evaluados en los laboratorios de sueño. De hecho, en Colorado, hemos tenido algunos pacientes con apnea de sueño sintomática que viven en las montañas y descendieron a nuestro laboratorio de sueño para su evaluación y obtuvieron resultados benignos erróneos. Nuestro equipo¹ llevó a cabo un estudio, publicado en *Chest* 130:1744-1750, 2006, en el que se analizó el efecto del descenso de altitud en residentes con apnea de sueño sintomática, que viven en la altura de las montañas.

Toda la información, las tablas y los gráficos a continuación y mucho del texto de este artículo fueron originalmente publicados en inglés en *Chest*,¹ y son reproducidos en español con autorización de dicha publicación.

Diseño del estudio

Once nuevos pacientes que vivían en las montañas de Colorado, en altitudes entre 2400 metros sobre el nivel del mar (msnm) y 3100 msnm, y que presentaban síntomas de apnea obstructiva del sueño fueron evaluados mediante polisomnografía, tanto en la altitud de sus domicilios como en nuestro laboratorio de sueño urbano, en Grand Junction, Colorado, a 1370 msnm. Cinco de los once pacientes también recibieron un tercer estudio polisomnográfico a nivel del mar. El seguimiento con el polisomnógrafo incluyó cuatro canales de electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG) de mentón y de ambas piernas, electrooculografía (EOG) bilateral, electrocardiograma (ECG), posición corporal, termistor oral \pm nasal, indicadores de presión torácicos y abdominales, micrófono para ronquidos y oximetría digital. En todos excepto en tres de los 27 estudios se utilizaron transductores de presión de flujo de aire (tres de los pacientes a nivel del mar no tuvieron disponibilidad de transductores de presión de flujo de aire nasal). Se utilizaron en 25 de los 27 estudios las máquinas de registro de sueño Alice IV (Respironics, Murrayville, EE.UU.). Un estudio utilizó el equipo Sandman (Pleasanton, EE.UU.) y otro el Grass-Telefactor (West Warwick, EE.UU.). El protocolo fue aprobado por el Comité de Revisión de Investigaciones del *St. Mary's Hospital* en Grand Junction, Colorado, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes brindaron su consentimiento informado.

Polisomnografía

El sueño fue medido de acuerdo con Rechtschaffen y Kales.² Los eventos respiratorios fueron categorizados como apneas obstructivas, apneas mixtas, apneas centrales, hipopneas y despertares relacionados con esfuerzos respiratorios (DRER). Todos los eventos requerían una duración de 10 segundos. Las apneas necesitaban un 80% de reducción de la señal del termistor nasal oral; las hipopneas, una reducción reconocible del flujo en el termistor nasal oral o en el transductor de presión y una reducción en la saturación de oxígeno $\geq 4\%$. Los DRER fueron eventos de reducción de flujo, generalmente con ronquidos, que llevaron a un despertar EEG con reducciones de la saturación de oxígeno $< 4\%$. Se definió el índice de apnea hipopnea (IAH) como el número de apneas más hipopneas por hora. El índice de trastornos respiratorios (ITR) fue definido como el número de apneas más hipopneas más DRER por hora. Los 25 estudios que utilizaron la máquina Alice IV fueron medidos de forma enmascarada por un técnico en investigación del sueño que ignoraba el origen de la investigación y su diseño. Los estudios de sueño fueron editados por un diplomado del *American Board of Sleep Medicine*, también de forma enmascarada, en lo que respecta su origen. No fue posible hacer de manera cegada los dos estudios con los equipos Grass Telefactor y Sandman.

Análisis estadístico

Cada variable fue analizada mediante la medición repetida del análisis de varianza (SAS Proc Mixed; SAS Institute; Cary, Carolina del Norte, EE.UU.), se usaron las instrucciones CONTRAST que facilitan las comparaciones paralelas en el análisis *post hoc*. Para el análisis de los 11 pacientes se compararon dos alturas, la altitud del hogar por encima de los 2400 msnm *versus* Grand Junction, a 1370 msnm. Los cinco pacientes que viajaron hasta el nivel del mar fueron analizados en tres niveles: el domiciliario, Grand Junction y el nivel del mar. Los datos están expresados como valor medio (EE). Los demográficos como medias ± 1 desviación estándar (DE).

Resultados

Los pacientes tenían entre 46 y 70 años (media 55 ± 7.3 años). Tres de

los 11 eran mujeres. El índice de masa corporal fue de 20 a 58 kg/m² (media 33.9 ± 11.3 kg/m²). La altitud de sus hogares estaba entre 2417 msnm y 3139 msnm (media 2701 ± 214 msnm). La gravedad de la apnea del sueño medida al nivel de sus hogares tenía un rango de leve a grave, con IAH entre 13.5/h y 125.6/h.

En estos 11 pacientes, el IAH decreció con el descenso de altitud. A la altura de sus hogares en la montaña (≥ 2400 msnm), el IAH promedio era 49.1/h (10.5), y en Grand Junction, a 1370 msnm, 37.0/h (11.2) ($p = 0.022$). Si observamos de manera exclusiva el subgrupo de cinco pacientes que también se trasladaron hasta el nivel del mar, su IAH de altura (≥ 2400 msnm) era de 53.8/h (13.2), y en Grand Junction 47.1/h (14.8), mientras que a nivel del mar era 33.1/h (12.6) ($p = 0.018$) (Figura 1a).

Si agregamos el DRER a ese índice, vemos que el ITR tuvo una tendencia similar (Figura 1b). Dos de los 8 pacientes cuyo IAH en sus hogares tenía un rango de 13.5/h a 50/h tuvieron una reducción a ≤ 5 /h con el descenso a 1370 msnm, y en un tercer paciente el IAH descendió por debajo de 5/h a nivel del mar. Esto se ubica por debajo del umbral habitual para iniciar tratamiento.

Evaluamos los índices específicos por tipo de evento respiratorio con el cambio de altitud en los 11 pacientes a la altura de sus hogares, ≥ 2400 msnm, y en Grand Junction, a 1370 msnm (Figura 2a). Las apneas obstructivas y las mixtas fueron analizadas conjuntamente y no se redujeron en frecuencia con el descenso. Las apneas centrales disminuyeron cerca del 70%, pero debido al menor número de eventos en esta categoría no se arribó a un nivel estadísticamente significativo ($p = 0.06$). Las hipopneas disminuyeron en frecuencia cerca del 49% ($p = 0.008$) con el descenso a Grand Junction a 1370 msnm. Los DRER no cambiaron de frecuencia con el descenso. En los cinco pacientes que también bajaron a nivel del mar, la información sobre sus índices por tipo de evento específico muestra que presentan características similares, y se resumen para los tres niveles de altura en la Figura 2b.

Es interesante señalar que la duración de las apneas obstructivas y mixtas aumentó con el descenso (Figura 3). Seis de los once pacientes tuvieron 10

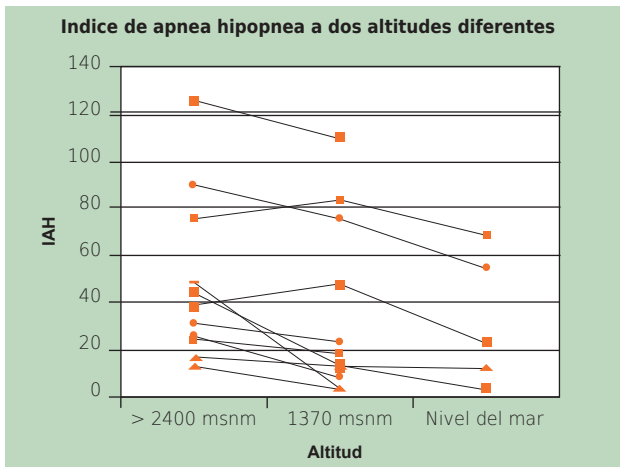


Figura 1a. Índice de apnea-hipopnea (IAH) vs. altitud en 11 pacientes que vivían por encima de 2 400 msnm. Nótese la tendencia decreciente con el descenso. Para los 11 pacientes que descendieron de la altura de sus hogares a 1 370 msnm en Grand Junction, $p = 0.022$. Para los 5 de los 11 que descendieron a nivel del mar, $p = 0.019$.

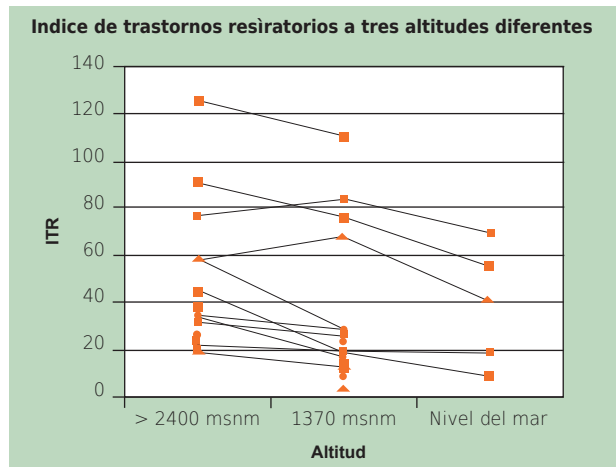


Figura 1b. Índice de trastorno respiratorio (ITR vs. altitud en 11 pacientes que viven por encima de los 2 400 msnm. El ITR incluye apneas, hipopneas y DRER. Nótese una tendencia decreciente similar con el descenso. Para los 11 pacientes que descendieron a 1 370 msnm, $p = 0.023$. Para los 5 de los 11 que bajaron a nivel del mar, $p = 0.020$.

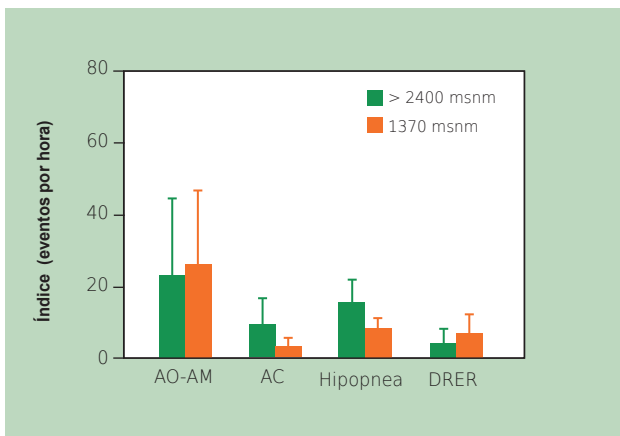


Figura 2a. Se muestran las medias de los índices por tipo de evento respiratorio específico para los 11 pacientes a dos altitudes. 2 400 m y 1 370 m. El descenso no afectó los índices de apneas obstructivas y mixtas (AO-AM;) o el índice DRER. El índice de apnea central (AC) disminuyó pero no de manera estadísticamente significativa $p = 0.061$. El índice de hipopnea presentó una reducción significativa, $p = 0.008$.

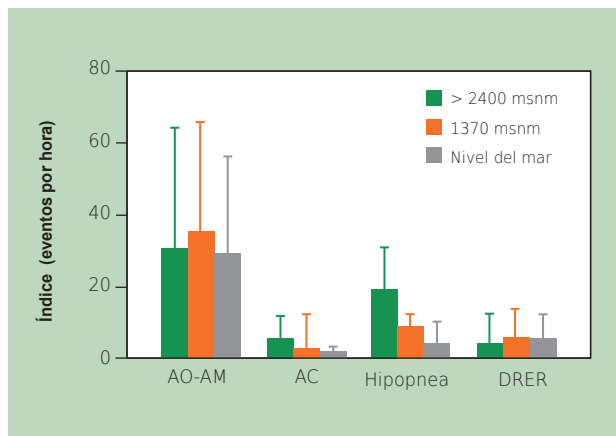


Figura 2b. Se muestran los índices medios por tipo de eventos respiratorios específicos para los 5 pacientes que bajaron a nivel del mar. El descenso de altitud no cambió el índice AO-AM o el índice DRER. Pareció que había una reducción de la AC a nivel del mar, pero no fue estadísticamente significativa, $p = 0.18$. Hubo una reducción significativa de hipopneas, $p = 0.017$.

o más apneas obstructivas o mixtas en al menos dos de las alturas. El promedio de duración de las apneas fue mayor en las menores alturas en los 6 pacientes ($p = 0.0001$). Algunos de estos sujetos pasaron un mayor porcentaje de su tiempo total de sueño en apnea en las elevaciones más bajas que en las altas. Como se esperaba, el promedio de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) durante el sueño no REM aumentó con el descenso de altitud ($p = 0.002$) (Figura 4a). Sin embargo, de manera sorprendente, el nadir individual más bajo de SaO_2 nocturna en los pacientes no se incrementó invariablemente con el descenso, debido quizás a algunas de las apneas obstructivas más prolongadas en las menores alturas ($p = 0.099$) (Figura 4a). Un único paciente cuyo nadir de SaO_2 más bajo

de la noche fue menor a nivel del mar que a 2700 msnm, tuvo su única etapa de sueño REM en posición supina la noche que estuvo a nivel del mar. Nuestros tres pacientes más graves, individuos 1, 2 y 7, que tenían apneas obstructivas/mixtas de manera preponderante en todas las altitudes estudiadas, presentaron la menor mejoría en el IAH con el descenso de ≥ 2400 msnm a 1370 msnm. Su IAH medio sólo

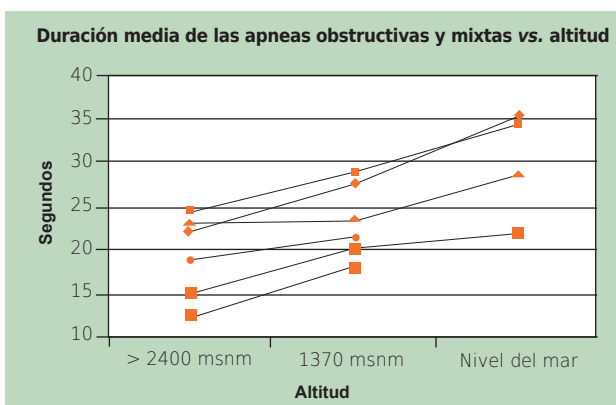


Figura 3. Se muestran las medias de los índices por tipo de evento respiratorio específico para los once pacientes a dos altitudes (2 400 msnm y 1 370 msnm). El descenso no afectó los índices de apneas obstructivas y mixtas (AO-AM.). El índice de apneas centrales (AC) descendió, $p = 0.243$. El índice de hipopnea decreció significativamente $p = 0.010$; el ERD aumentó, pero $p = 0.105$.

bajó de 97.6 a 90.4. Su porcentaje promedio de tiempo total de sueño apneico se incrementó de 47% a 56%,

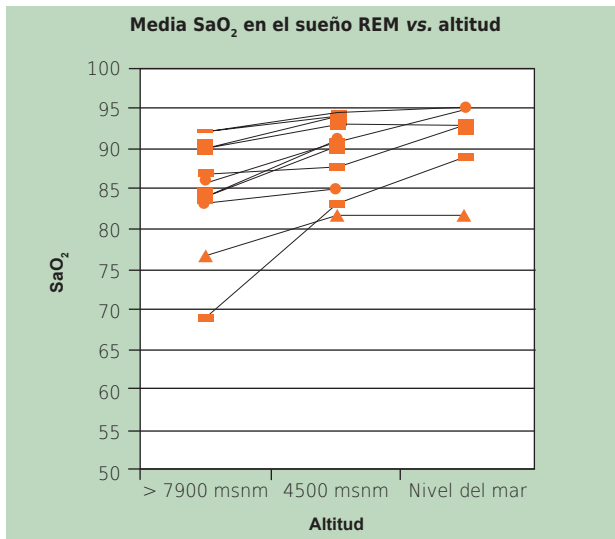


Figura 4a. Media de SaO₂ en sueño no REM, se eleva en cada uno de los 11 pacientes que descendieron ($p = 0.003$).

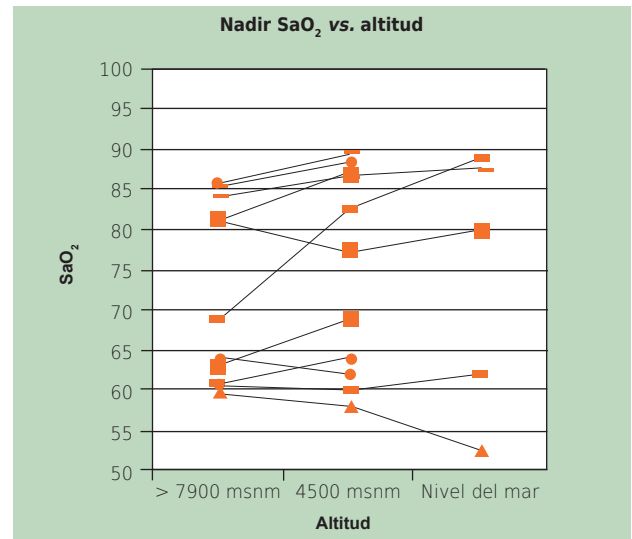


Figura 4b. La elevación menos consistente del nadir de SaO₂ individual más bajo con el descenso en los 11 pacientes ($p =$ no significativo).

y uno solo de estos tres pacientes tuvo un aumento de su nadir de SaO₂ con el descenso.

Discusión

El IAH y el ITR decrecen cuando se desciende de altitud. Esta disminución se produce principalmente por la reducción de las hipopneas y de las apneas centrales. Esto sugiere que de los tres factores ambientales que varían con el cambio de altitud, la concentración de oxígeno fue el más importante. Se esperaría que la viscosidad del aire y el efecto compresivo de la atmósfera incrementaran los eventos respiratorios cuando se desciende de altitud.

Estos hallazgos son similares a los de otros investigadores que encontraron una disminución de IAH con oxigenoterapia en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Smith y col.³ y Gold y col.⁴ hallaron que con oxígeno suplementario, el IAH caía con una declinación predominante de la apneas centrales en los pacientes con una mezcla de eventos obstructivos y centrales de apnea de sueño. De hecho, en los pacientes de Gold y col., la apnea obstructiva aumentó en número con el oxígeno. En cinco de nuestros pacientes (4, 6, 7, 8 y 10), más de un 25% de las apneas que presentaban en sus hogares eran de tipo central. Éstas se redujeron en número con el descenso de altitud ($p = 0.07$), mientras que las apneas obstructivas aumentaron ($p = 0.007$).

Gold y col.⁴ también encontraron

que, con oxigenoterapia para la apnea obstructiva de sueño, no sólo aumentaba la SaO₂ basal, sino que también se incrementaba la magnitud en la reducción de la saturación. Si consideramos el descenso de altitud como un evento similar al tratamiento con oxígeno suplementario, esto posiblemente explique parte de la importante reducción de hipopneas con el descenso, dado que las hipopneas, por definición, requieren una disminución del 4% en la pérdida de saturación. El paciente 5, que tenía principalmente ronquidos e hipopnea, tuvo una caída de su IAH de 44.4/h a 3139 msnm a 13.9/h a 1370 msnm, y a 4.1/h a nivel del mar. Las hipopneas no cambiaron simplemente a DRER. El índice DRER aumentó de sólo 1.2/h a 3139 msnm a 4.1/h a nivel del mar. La reducción de apneas centrales con el descenso de altitud posiblemente sea lo opuesto a la clara asociación entre apneas centrales y su aumento con la altitud y la hipoxia. Esta asociación parecería estar relacionada con la acción desestabilizadora sobre el control ventilatorio de la hipoxia, o la ventilación mediante retroalimentación en asa.^{5,6} Wellman encontró que los pacientes con apnea obstructiva del sueño y mayor inestabilidad respiratoria (medida por la técnica de ventilación asistida proporcional), tenían la mayor reducción en su IAH en respuesta al oxígeno. El paciente de nuestro estudio que presentó la mayor reducción en su IAH con el descenso (paciente 9) tenía exclusivamente apneas centrales en la altitud de

su hogar, tal vez como reflejo del incremento en su ganancia por retroalimentación ventilatoria en asa. El IAH se redujo de 49.5/h a 4.2/h con el descenso desde 2957 msnm a 1370 msnm. En esta última altitud presentaba predominantemente ronquidos, hipopneas y DRER. La mayor duración de las apneas obstructivas y mixtas en las menores alturas es probable que se deba a que lleve más tiempo para que caiga la SaO₂ al nivel que se requiere para que se desencadene el despertar que finaliza el evento, en un medio mejor oxigenado.⁷ Motta y col.⁸ describen apneas más prolongadas en pacientes con apnea obstructiva del sueño, en respuesta al tratamiento con oxígeno. Tanto Burgess⁹ como Warner y col.¹⁰ encontraron que cuando exponían a situaciones de hipoxia a pacientes que presentaban apnea obstructiva del sueño a nivel del mar (en el estudio de Burgess equivalen a una altitud de 2750 msnm), transformaban sus apneas obstructivas en apneas de sueño centrales. De hecho, Burgess lo notó inicialmente, mientras evaluaba a un paciente escalador de montañas con ronquidos, que tenía polisomnografías a varias alturas del Himalaya.¹¹ Nosotros tuvimos un paciente (número 4) cuyas características eran similares a las de sus hallazgos. Sus apneas a 2700 msnm eran casi exclusivamente centrales y a nivel del mar eran predominantemente obstructivas. Cuatro de nuestros pacientes con una mezcla de eventos centrales y obstructivos en la altitud de sus

hogares tuvieron esencialmente apneas obstructivas con el descenso. Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes tenía un gran número de apneas obstructivas por encima de los 2400 msnm de sus hogares. Es posible que la aclimatación, con el tiempo, a la altura de sus hogares hiciera que las apneas centrales disminuyeran. A altitudes mayores de 4400 m se ha demostrado que estas últimas descienden con el tiempo.^{12,13} Los pacientes de Burgess con apneas del sueño pasaron sólo una noche en la altitud simulada. Warner y col. tuvieron sólo un paciente con apnea grave del sueño cuya apnea obstructiva se transformó en mixta cuando se lo expuso a hipoxia.¹⁰ Uno de nuestros pacientes más graves (número 7) mostró características similares, y la altitud de su hogar era semejante a la exposición a la hipoxia del estudio de Werner y col. En la altura su hogar, 2815 msnm, tenía 117 apneas obstructivas y 587 apneas mixtas durante una noche. A 1370 msnm se revirtieron esas características y presentó 358 apneas obstructivas y 11 mixtas. Las apneas centrales eran infrecuentes en él a ambas alturas. En los Andes y en el Himalaya hay ciudades a alturas mayores que cualquiera de las que se encuentran en Colorado, entre ellas Cerro de Pasco, Perú, a 4260 msnm, y La Paz, Bolivia, a 3850 msnm. En La Paz, Normand¹⁴ encontró que incluso entre los habitantes sin policitemia, la mitad de ellos tenía 4% de oscilación de SaO₂ durante el sueño, con una frecuencia $\geq 10/h$. Richolet,¹⁵ en Cerro de Pasco, encontró tanto en

los residentes saludables como en los que presentaban policitemia a 4280 msnm, que todas las apneas e hipopneas eran centrales. Seguramente, descender de altitud para la evaluación del sueño podía alterar significativamente los hallazgos en esas personas.

Limitaciones

Al considerar nuestros hallazgos se deben tener en cuenta varias limitaciones. Primero, se trata de un pequeño grupo de pacientes. Segundo, hubo cierta incongruencia en los equipos de seguimiento. En todos los pacientes se evaluó el flujo nasal y bucal, pero en 5 de los 22 estudios efectuados en Colorado esto fue realizado mediante un termistor oral y un transductor de presión de flujo de aire nasal. En los otros 17 estudios, y en todos los ensayos a nivel del mar, el termistor era oral/nasal. De los 5 estudios realizados en Colorado con el termistor oral (que podría potencialmente sobrevalorar la apnea), 2 se efectuaron a la altitud de los hogares ≥ 2400 msnm, y 3 a 1370 msnm, minimizando cualquier desviación. Tercero, todos los pacientes tenían un transductor de presión de flujo de aire nasal. Esto puede haber producido alguna subpuntuación en los DRER a nivel del mar, pero no en el IAH. Hubo muy escasas reducciones del 4% de la SaO₂ sin alguna señal reconocible en el termistor. Cuarto, 2 de los 27 estudios no pudieron hacerse de forma enmascarada, lo que originó dos sistemas de sueño diferentes. Sin embargo, si los excluimos del análisis, las reducciones en el IAH y en

el ITR con el descenso se mantienen significativas ($p \leq 0.05$). Una quinta limitación es la falta de mediciones fisiológicas para ayudar a caracterizar al paciente individual y tener en cuenta su mecanismo ventilatorio hipóxico y las presiones críticas de cierre. Estas mediciones podrían explicar la causa de las diferentes respuestas de los distintos pacientes con el cambio de altitud.

Conclusiones

Las montañas generan desafíos significativos para evaluar pacientes con apnea obstructiva del sueño. Para los que viven entre 2400 msnm y 3100 msnm, el descenso de altura reduce el IAH y el ITR. Los cambios observados con el descenso de altitud son similares a las observaciones previas con respecto al oxígeno a nivel del mar en pacientes con apnea obstructiva crónica. Las apneas centrales y las hipopneas descienden en número y las apneas obstructivas se prolongan. Es importante destacar que algunos pacientes con apnea del sueño leve a moderada en la altura de sus hogares, no habrían calificado para recibir tratamiento por su enfermedad si hubieran sido evaluados a nivel del mar. A altitudes muy altas, los pacientes podrían tener de manera predominante apnea central. La evaluación diagnóstica mediante el estudio de sueño debe realizarse lo más cerca posible a la altitud del domicilio de los pacientes para reflejar de manera adecuada la gravedad y la naturaleza (obstructiva o central) y llevar adelante decisiones terapéuticas efectivas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

EEG, electroencefalograma; EMG, electromiograma; EOG, electrooculografía; ECG, electrocardiograma; DRER, despertares relacionados con esfuerzos respiratorios; IAH, índice de apnea hipopnea; ITR, índice de trastornos respiratorios; EE, valor medio; DE, desviación estándar; SaO₂, saturación arterial de oxígeno.

Autoevaluación del artículo

Debido a la disponibilidad de los laboratorios de sueño, muchos residentes de comunidades montañosas deben descender de la altura para ser evaluados. Esto puede generar resultados erróneos con respecto a la gravedad y a la naturaleza de la apnea de sueño.

Los científicos encontraron que, a alturas muy elevadas, de cerca de 4000 msnm, la mayoría de los eventos respiratorios observados durante el sueño son:

A, Apneas obstructivas e hipopneas; B, Apneas mixtas; C, Apneas centrales e hipopneas; D, Despertares relacionados a esfuerzos respiratorios; E, Ninguno de los anteriores.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/103027

Cómo citar este artículo: Patz D, Spoon M, Corbin R, Patz M, Swihart B, Dover L, White D. Evaluación de la apnea obstructiva del sueño en función de la altitud en que viven los pacientes. Artículos Originales Otorrinolaringología 6:7-12, Jul 2017.

How to cite this article: Patz D, Spoon M, Corbin R, Patz M, Swihart B, Dover L, White D. Evaluating obstructive sleep apnea patients at their home altitude. Artículos Originales Otorrinolaringología 6:7-12, Jul 2017.

Bibliografía

1. Patz D, Spoon M, Corbin R, Patz M, Dover L, Swihart B, White D. The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea. *Chest* 130:1744-1750, 2006.
2. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects, Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research, UCLA; 1968.
3. Smith PL, Haponik, EF, Bleeker ER. The effects of oxygen on patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 130:958-963, 1984.
4. Gold AR, Bleeker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis* 132:220-223, 1985.
5. White DP. Central sleep apnea. In: Kryger M, Roth T, Dement W, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 827-839; 2000.

6. Wellman DA, Jordan AS, Malhortra A, Fogel RB, Schory K, Dover L, White DP. Tailoring oxygen therapy to obstructive sleep apnea patients with a high loop gain. *Sleep* 28(abstract supplement):A202, 2005.
7. Onal E, Lopata M, O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *Am Rev Respir Dis* 124:215-217, 1981.
8. Motta J, Guilleminault C. Effects of oxygen in sleep-induced apneas. In: Guilleminault C, Dement W, eds. Sleep apnea syndromes. New York: Alan R Liss, pp. 137-44; 1978.
9. Burgess KR, Cooper J, Rice A, Wong K, Kinsman T, Hahn A. Effect of simulated altitude during sleep on moderate-severity OSA. *Respirology* 11:62-69, 2006.
10. Warner G, Skatrud B, Dempsey JA. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl*

11. Burgess KR, Johnson PL, Edwards N. Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude. *Respirology* 9:222-229, 2004.
12. White DP, Gleeson K, Pickett K, Rannels AM, Cymerman A, Weil JV. Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol* 63(1):401-402, 1987.
13. Reite M, Jackson D, Cahoon R, Weil JV. Sleep physiology at high altitude. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 38:463-471, 1975.
14. Normand H, Vargas E, Bordachar A, Benoit O, Raynaud H. Sleep apneas in high altitude residents (3,800 m). *Int J Sports Med* 13:S40-S42, 1992.
15. Richalet JP, Rivera M, Chirinos E, et al. Acetazolamide, a treatment for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1427-1433, 2005.