



# BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

**The clinical evidence of second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticaria in children over 2 years with a special focus on rupatadine.**

**Evidencia clínica de los antihistamínicos-H<sub>1</sub> de segunda generación en el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria en niños mayores de 2 años con un mayor enfoque en la rupatadina.**

Antonio Nieto<sup>a</sup>, María Nieto<sup>b</sup> y Ángel Mazón<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pediatric Pulmonology & Allergy Unit, Children's Hospital La Fe, Valencia, Spain;

<sup>b</sup> Allergy Service, Hospital De La Plana, Villarreal, Castellón, Spain; Allergy Section, Pneumology and Allergy Department, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia Spain.

*Antonio Nieto, María Nieto & Ángel Mazón (2020): The clinical evidence of second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticaria in children over 2 years with a special focus on rupatadine, Expert Opinion on Pharmacotherapy, DOI: 10.1080/14656566.2020.1830970*

Comentario:

Carmen Rondón Segovia  
Unidad de Gestión Clínica de Alergología  
Hospital Regional Universitario de Málaga  
E-mail: [carmenrs61@gmail.com](mailto:carmenrs61@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN:

Los antihistamínicos de segunda generación (AHsg) son la primera opción terapéutica recomendada por las guías clínicas internacionales para la rinitis alérgica (RA) y la urticaria crónica espontánea (UCE) en niños. Sin embargo, son muy pocos los ensayos clínicos de eficacia y seguridad de los AHsg en población pediátrica, por lo que la mayoría de las recomendaciones se basan en la extrapolación de resultados de estudios realizados en adultos. Uno de los AHsg mejor estudiados en niños y en adultos es la rupatadina, antihistamínicos con afinidad dual por receptores de la histamina H<sub>1</sub> y receptores del factor activador plaquetario (PAF, del inglés “*platelet-activating factor*”).

El objetivo del presente artículo fue realizar una revisión de la evidencia clínica disponible de los AHsg, y más especialmente la rupatadina, en el tratamiento de la RA y la UCE en niños.

## Manejo actual de la rinitis alérgica y de la urticaria crónica espontánea en niños

Las principales guías clínicas se centran en la clasificación de la enfermedad, la efectividad y seguridad del tratamiento y en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la aproximación utilizada en el diseño de las mismas para el manejo de las enfermedades alérgicas durante la infancia presenta ciertos problemas, como el hecho de que las dosis de antihistamínicos y los datos de eficacia clínica hayan sido obtenidos fundamentalmente por extrapolación de resultados de ensayos clínicos realizados en adultos. Son muy pocos los ensayos clínicos de AHsg

realizados en niños basados en las actuales guías clínicas y utilizando herramientas de evaluación validadas para la rinitis alérgica y la urticaria.

En el caso de la rinitis, la guía clínica ARIA (del inglés *“Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma”*) recomienda el uso de AHsg como primera línea terapéutica en RA intermitente y persistente independientemente de su gravedad. Sin embargo, sólo unos pocos AHsg han demostrado su eficacia y seguridad para el tratamiento de la RA basada en la clasificación ARIA.

En el caso de la urticaria, las guías EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO también recomiendan el uso de AHsg como la primera línea terapéutica, y en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento, como segunda línea terapéutica las guías recomiendan basado en la evidencia y en el consenso de expertos, incrementar la dosis de AHsg hasta un máximo de 4 veces tanto en adultos como en niños, siempre en estos últimos tras una cuidadosa evaluación de riesgos-beneficios. Sin embargo son muy pocos los ensayos clínicos realizados en niños y utilizando herramientas de evaluación validadas como el UAS7 (del inglés *“7-day Urticaria Activity Score”*).

## Utilización de antihistamínicos en niños

Las guías internacionales de recomendaciones basadas en la evidencia, proponen el uso de AHsg como primera opción terapéutica en el tratamiento de la RA intermitente, RA persistente y en la UCE, y la no utilización de antihistamínicos de primera generación en niños debido a su desfavorable índice terapéutico y a la frecuencia y gravedad de efectos secundarios a nivel de Sistema nervioso Central (reducción del estado de alerta, conciencia, aprendizaje, memoria y desarrollo psicomotor, y potenciando la sedación y la somnolencia), a nivel cardiaco (aumento del intervalo QT, arritmias

ventriculares y muerte en niños), ya que además de bloquear receptores de histamina H<sub>1</sub>, también bloquen receptores muscarínicos, serotoninérgicos y adrenérgicos alfa.

El conocimiento sobre la absorción y la farmacocinética de los fármacos en población pediátrica ha experimentado un gran avance en las últimas dos décadas. En pediatría, la edad es un continuo que añade variabilidad a la disponibilidad y al efecto de los fármacos. Sin embargo, aún no se conoce completamente el impacto específico de la edad sobre la farmacodinámica y la dosis requerida. Los niños no son adultos pequeños, sino que presentan diferencias fisiológicas, metabólicas y desarrollo específicas que pueden afectar a la concentración del fármaco en el plasma, a su excreción renal y/o digestiva, y a su degradación enzimática, lo que puede afectar a la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento.

## Datos clínicos del uso de antihistamínicos de segunda generación en niños

La revisión realizada en este artículo pone de manifiesto la escasez de estudios clínicos con datos obtenidos directamente de población pediátrica, con excepción de la rupatadina, cuya eficacia en RA y UCE ha sido evaluada en niños menores de 12 años de edad.

Los autores encuentran un único estudio que evalúa la eficacia de rupatadina en RA estacional en niños de 2-5 años y solo algunos estudios de eficacia de cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina y rupatadina en pacientes pediátricos de 6-11 años de edad con RA estacional y perenne. Con respecto a la clasificación ARIA de rinitis hay dos estudios que evalúan la eficacia de levocetizina y rupatadina en niños de 6-11 años con RA

persistente. Por otro lado, la desloratadina, antihistamínico ampliamente utilizado en niños, únicamente cuenta con un estudio realizado en 37 niños de 6-11 años con RA estacional. El resto de los datos de eficacia desloratadina, bilastina y ebastina en RA persistente son datos indirecto provenientes de adolescentes (>12 años) incluidos en estudios de adultos.

En el caso de la UEC, los datos disponibles son aún más limitados. No se dispone de estudios de eficacia de ebastina, fexofenadina, levocetirizina, bilastina o desloratadina en pacientes pediátricos. Únicamente hay un estudio de eficacia de cetirizina en niños de 2-6 años de edad, el cual demostró unos resultados de eficacia clínica y seguridad comprable entre cetirizina y oxotamida. Por otro lado también hay un estudio de seguridad clínica y tolerabilidad con bilastina durante 12 semanas en niños de 2-11 años de edad con RA y/o urticaria, pero dicho estudio no evaluó parámetros de eficacia.

Por el contrario, la eficacia de la rupatadina ha sido evaluada en un ensayo clínico multicéntrico doble-ciego controlado con placebo realizado en 199 niños de 2-11 años de edad con UCE, así como en dos estudios de pacientes adultos (>18 años) con urticaria crónica en el que se incluyeron adolescentes (>11 años).

Algunos estudios han evaluado la seguridad del tratamiento con cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, bilastina o ebastina en pacientes pediátricos con rinitis alérgica o urticaria. Pero se trata de estudios abiertos, no comparativos, o estudios observacionales prospectivos que no analizaron datos de eficacia comparativa con placebo o con otros antihistamínicos, ni tampoco evaluaron si la dosis de antihistamínico era la adecuada ajustada a la edad y peso de los pacientes.

## Eficacia y perfil de seguridad de rupatadina en pacientes pediátricos

En los últimos años se han realizado ensayos clínicos bien diseñados en pacientes pediátricos con objeto de evaluar la eficacia clínica y el perfil de seguridad y tolerabilidad de la rupatadina en RA persistente y UCE en niños.

La rupatadina es un AHsg con afinidad dual por los receptores H<sub>1</sub> y de PAF. Las propiedades antialérgicas y anti-inflamatorias de la rupatadina como antagonistas PAF han sido ampliamente demostradas.

## Eficacia de la rupatadina en niños con RA

Son muy pocos los estudios de AHsg publicados en niños con diagnóstico de RA siguiendo los criterios de la clasificación ARIA de rinitis, y menos aún en niños menores de 6 años.

En 2013 Potter y cols. publicaron la primera evidencia clínica de eficacia de la rupatadina en 360 niños de 6-11 años de edad con RA persistente<sup>(1)</sup>. Se trataba de un ensayo clínico doble-ciego, controlado con placebo (ECDCCP) aleatorizado, multicéntrico, de eficacia y seguridad de rupatadina. El estudio demostró la eficacia de rupatadina tanto en la reducción de los síntomas como en la mejoría de la calidad de vida<sup>(1)</sup>. En 2011, un estudio previo realizado con levocetirizina en una pequeña muestra de 40 niños con RA persistente había demostrado la eficacia antiinflamatoria del fármaco.

En niños menores de 6 años de edad, los estudios son aún más escasos. Recientemente Santamaría y cols. han llevado a cabo un estudio en 40 niños de 2-5 años con RA tratados durante 4 semanas con rupatadina solución oral (1 mg/mL), una dosis/día ajustadas al peso corporal, demostrando la eficacia

y seguridad de la rupatadina en la reducción de todos los síntomas nasales incluida la congestión nasal <sup>(2)</sup>.

## Eficacia de la rupatadina en niños con urticaria

En 2016 Potter y cols. realizaron un ECDCCP de grupos paralelos, multicéntrico para evaluar la eficacia de rupatadina en niños de 2-11 años de edad con UCE <sup>(3)</sup>. Los 206 niños incluidos fueron aleatorizados para recibir o rupatadina solución oral (1 mg/mL), o desloratadina solución oral (0,5 mg/mL), o placebo, una dosis/día durante 6 semanas. El tratamiento con rupatadina o con desloratadina redujo significativamente el UAS7 de los pacientes comparados con placebo. Las reducciones más importantes se obtuvieron con rupatadina. Rupatadina, pero no desloratadina, fue superior a placebo en reducir el prurito cutáneo, y en el subgrupo de niños con peso corporal  $\geq 25$  kg, solo rupatadina redujo significativamente la puntuación del UAS7 comparado con placebo. Además, el inicio de acción de rupatadina fue más rápido que el de desloratadina. Este ensayo clínico fue el primero en evaluar parámetros de gravedad y eficacia de un AHsg utilizado el UAS7 en el tratamiento de la UCE en niños de 2-11 años de edad <sup>(3)</sup>.

## Perfil de seguridad de rupatadina en niños

El perfil de seguridad y tolerabilidad de rupatadina ha sido adecuadamente comprobado en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad. Los resultados de seguridad muestran que rupatadina no afecta al sistema cardiovascular, no produce cambios relevantes en el intervalo QT, ni en la actividad psicomotora a dosis clínicas.

En el mismo sentido, los estudios de seguridad de rupatadina muestra un porcentaje muy bajo de efectos adversos en población pediátrica.

Valero y cols. demostraron la seguridad y tolerabilidad del tratamiento mantenido con rupatadina 10 mg/día, en 324 pacientes con RA persistente, incluidos adolescentes  $\geq 12$  años<sup>(4)</sup>. El 90% de los pacientes completaron de 1-6 meses de tratamiento, y el 83% completó de 1-12 meses de tratamiento. El 20,4% del total presentó al menos un efecto adverso (EA) durante el periodo de tratamiento de 1-6 meses, y el 10,8% durante el periodo de tratamiento de 1-12 meses. Los EA más frecuentes fueron somnolencia, cefalea y boca seca.

Una búsqueda en base de datos sobre eficacia de antihistamínicos en pacientes mayores de 2 años de edad, realizada por González-Núñez y cols.<sup>(5)</sup>, confirmó el perfil de seguridad y tolerabilidad de rupatadina comparado con placebo en pacientes mayores de 2 años de edad, no produciéndose efectos adversos a nivel del sistema nervioso central ni del sistema cardiovascular.

## Conclusión

Los AHsg son los fármacos de primera-elección recomendados por las guías internaciones para el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, muy pocos AHsg han desarrollado un programa completo de ensayos clínicos tanto en adultos como en niños.

Por el contrario, ensayos clínicos bien diseñados han confirmado la eficacia de la rupatadina en niños mayores de 2 años y utilizando las guías internacionales de rinitis alérgica y de urticaria.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):144–150.
2. Santamaría E, Izquierdo I, Valle M, et al. Rupatadine oral solution for 2–5-year-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:225–231.
3. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2–11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):55–61.
4. Valero A, de la Torre F, Castillo JA, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis: a multicentre, open-label study in Spain. *Drug Saf*. 2009;32(1):33–42.
5. González-Núñez V, Bachert C, Mullol J. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1439–1448.