

Rupatadine to prevent local allergic reactions to sublingual allergy immunotherapy: a case series.

Rupatadina para prevenir las reacciones alérgicas locales a la inmunoterapia alérgica sublingual: una serie de casos.

Ellis AK¹, Connors L², Francoeur MJ³, Mack DP^{4,5}.

¹ Division of Allergy & Immunology, Department of Medicine, Queen's University, 76 Stuart St, Kingston, ON K7L 2V7, Canada.

² Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada.

³ Division of Pediatric Allergy, University of Sherbrooke CISSS Monteregje Centre, Clinique des spécialistes Sante Dix 30, Elna Tiny Tots, Montreal, QC, Canada.

⁴ Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. 5 Halton Pediatric Allergy, Burlington, ON, Canada.
earch, The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

Ellis AK, Connors L, Francoeur MJ, Mack DP. Rupatadine to prevent local allergic reactions to sublingual allergy immunotherapy: a case series. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021 Dec 4;17(1):125. doi: 10.1186/s13223-021-00630-6. PMID: 34863283; PMCID: PMC8643187.

Comentario:
Carmen Rondón Segovia
Unidad de Gestión Clínica de Alergología
Hospital Regional Universitario de Málaga
E-mail: carmenrs61@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

La inmunoterapia sublingual en tabletas (SLIT-T) es un tratamiento efectivo y seguro para la rinitis alérgica (RA), sin embargo, algunos pacientes experimentan reacciones alérgicas locales, de intensidad leve o moderada, durante las primeras semanas de su administración⁽¹⁻³⁾. Según los datos recogidos en los ensayos clínicos, los síntomas más frecuentes incluyen irritación de faríngea, prurito oral, ótico, lingual y edema de lengua; que suelen resolverse en 30 o 60 minutos, y desaparecen tras las primeras 2 semanas de tratamiento⁽¹⁻³⁾. La mayoría de las reacciones locales no suelen precisar tratamiento, pero para algunos pacientes puede ser incómodo y conducir al abandono prematuro del tratamiento^(2,3). El mecanismo fisiopatológico subyacente es el de una reacción alérgica mediada por anticuerpos IgE con activación de mastocitos y basófilos con liberación de mediadores inflamatorios contenidos en gránulos preformados como la histamina, y mediadores sintetizados de *novo* como el factor activador de plaquetas (PAF, del inglés *Platelet Activating Factor*) entre otros^(1,2). Los paneles de expertos recomiendan el uso de antihistamínicos orales para el tratamiento y pretratamiento de dichas reacciones, sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos que apoyen esta recomendación^(3,4).

La rupatadina, es un antihistamínico H1 de segunda generación con actividad anti-PAF, aprobado por la FDA para el tratamiento de la RA y de la urticaria crónica espontánea.

El objetivo del presente artículo es presentar una serie de casos clínicos en los que se describen situaciones del mundo real en las que se utilizó rupatadina para tratar o prevenir las LAR relacionada con SLIT-T y evaluar el efecto clínico del fármaco en dichas situaciones.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS:

Caso 1

Varón de 9 años con RA por sensibilización a pólenes de gramíneas y árboles, y asma concomitante bien controlada, al que se le prescribió SLIT-T de 5 gramíneas en pauta pre- y coestacional. Desde la primera dosis de SLIT-T presentó RAL con síntomas orofaríngeos de 60 min de duración, y prurito ótico leve, y angioedema moderado de labios y leve de lengua. El 3^{er} día inició pretratamiento con Cetirizina 5 mg oral, no logrando mejoría, suspendiendo SLIT-T tras 5 días de pretratamiento. Un mes después se reinicia SLIT-T 5 gramíneas con 2 semanas de pretratamiento con Rupatadina, 5 mg de solución líquida 2 horas antes de cada dosis, con buena respuesta clínica. El día 1, presentó prurito palatino, y el día 3 prurito ótico leve, de menos de 10min de duración. No hubo angioedema ni síntomas sublinguales. Buena tolerabilidad a SLIT-T tras la suspensión de Rupatadina. El siguiente año, se pautó de nuevo pretratamiento con Rupatadina de forma proactiva durante la primera semana de SLIT-T 5 gramíneas con buena respuesta clínica (no RAL asociadas a SLIT-T, ni efectos adversos con Rupatadina).

Caso 2

Mujer de 15 años de edad con RA por sensibilización a polen de ambrosía y ácaros del polvo (*D. pteronyssinus* y *D. farinae*). Se prescribe régimen pre-, coestacional de SLIT-T ambrosia, presentando RAL durante los 7 primeros días de tratamiento con síntomas orofaríngeos importantes y crecientes en intensidad, con sensación de globo en garganta (3 días), edema de úvula objetivable (2 días), y estornudos (2 días). Realizó pretratamiento con desloratadina desde el día 2 sin lograr buen control de los síntomas. Finalmente, el 7^o día presentó síntomas orofaríngeos y tos leve,

discontinuándose el tratamiento con SLIT-T. Seis meses después, se reinicia SLIT-T ambrosía con pretratamiento desde el 1^{er} día con Rupatadina 10 mg, 2 horas antes de cada dosis de SLIT-T durante 9 días, presentando únicamente prurito oral leve los 2 primeros días. No efectos adversos con Rupadina ni RAL al suspender Rupatadina.

Caso clínico 3

Mujer de 54 años, con RA estacional y perenne polisensibilizada (pólenes de abedul, ambrosía, gramíneas, epitelios de perro y gato, y ácaros *D. pteronnyssinus* y *D. farinae*). Antecedentes personales de asma alérgica desencadenada por exposición a epitelio de gato bien controlada. Se prescribe régimen pre- y coestacional de SLIT-T pólenes de árboles y SLIT-T *Phleum*, y se planifica continuar posteriormente con SLIT-T de ambrosía y SLIT-T ácaros. Tras la 1^a dosis de SLIT-T árboles presenta RAL a los 5 minutos con prurito oral intenso, se administra un comprimido de 10mg de Rupatadina, cediendo en 25 minutos. Se prescribe pretratamiento de 2 semanas con Rupatadina 10mg, un comprimido cada noche y SLIT-T árboles una dosis cada mañana, con buen control, no presentando RAL tras las siguientes dosis. Un mes más tarde, se inicia SLIT-T *Phleum* con pretratamiento proactivo de 2 semanas con Rupatadina 10mg, 1 hora antes de cada dosis de SLIT-T no objetivándose RAL.

Caso clínico 4

Hombre de 17 años con RA estacional grave por sensibilización a polen de ambrosía y asma inducida por ejercicio. Tras la 1^a dosis de un régimen pre-coestacional de SLIT-T ambrosía, presentó RAL con prurito oral intenso localizado en lengua, cavidad oral y paladar que fue tratada con Cetirizina 10

mg en solución líquida. Se prescribió pretratamiento a diario con Cetirizina 10 mg, una hora antes de la dosis de SLIT-T no observándose mejoría tras una semana de tratamiento. Por ello, se recomendó reducir a media dosis diaria de SLIT-T y comenzar pretratamiento con Rupatadina 10 mg, lográndose buen control, no presentando nuevas reacciones, por lo que tras 1 semana de se aumentó la dosis de SLIT-T a una dosis total y se prescribió nuevamente pretratamiento con Cetirizina 10 mg (no se utilizó Rupatadina al no estar financiado por el seguro médico del paciente). El 3º día de tratamiento el paciente tuvo una nueva RAL con prurito oral y edema sublingual de gran tamaño que fue tratado con Rupatadina 10 mg en solución líquida, cediendo en pocas horas. El paciente decidió discontinuar el SLIT-T ambrosía.

Al siguiente año, realizó régimen pre-estacional de SLIT-T ambrosía con pretratamiento con Rupatadina 10 mg desde unos días antes y 1 hora antes de la 1ª dosis de SLIT-T administrada en la clínica. El paciente presentó únicamente prurito oral leve, por lo que se pautó 2 semanas de pretratamiento con Rupatadina 10 mg, una hora antes de SLIT-T, y posteriormente reducir a 5 mg de Rupatadina durante 2 semanas más antes de suspenderlo definitivamente. No se registraron nuevas RAL ni eventos adversos asociados a Rupatadina, y el paciente pudo completar el régimen estaciona de SLIT-T de ambrosía prescrito.

Caso clínico 5

Hombre de 28 años con rinconjuntivitis alérgica perenne y asma concomitante bien controlada con combinación de corticoide inhalado/beta-agonista de larga duración, por sensibilización a gramíneas y a ácaros (*D. pteronyssinus* y *D. farinae*). Se prescribe doble inmunoterapia con SLIT-T ácaros y

SLIT-T *Phleum preestacional*. Buena tolerancia a SLIT-T *Phleum*. Tras la administración de la primera dosis de SLIT-T ácaros en la clínica, presentó RAL con prurito intenso de cavidad oral, y angioedema leve de lengua, que se trató con un comprimido de Rupatadina 10 mg resolviéndose en 40 minutos. Se le pautó tratamiento domiciliario y 8 semanas de pretratamiento con Rupatadina 10 mg, 30 minutos antes de cada dosis de SLIT-T ácaros. La Rupatadina mejoró la tolerabilidad del paciente a SLIT-T ácaros, presentando únicamente prurito oral leve sin angioedema, y no presentando eventos adversos con Rupatadina.

DISCUSIÓN:

En los 5 casos clínicos presentados en este artículo, el tratamiento con Rupatadina resolvió las reacciones alérgicas locales (RAL) asociadas al tratamiento con SLIT-T y el pretratamiento con Rupatadina mejoró la tolerabilidad de los pacientes a la inmunoterapia sublingual con tabletas, logrando la desaparición total de las reacciones locales o reduciendo la intensidad de las mismas, permitiendo a los pacientes completar el ciclo completo de SLIT-T prescrito. El presente artículo constituye la primera publicación sobre el impacto clínico de un antihistamínico oral para el tratamiento y el pretratamiento proactivo de RAL asociadas a SLIT.

En 3 de los casos presentados, el pretratamiento de las reacciones con otro antihistamínico H₁ de segunda generación no logró controlar los síntomas y finalmente los pacientes decidieron abandonar el tratamiento con SLIT-T. En los 3 casos, además se logró reiniciar y completar el tratamiento con SLIT-T utilizando Rupatadina como pretratamiento, registrándose RAL leves o ausencia de RAL en comparación con el tratamiento previo. Una posible razón a porque las RAL se redujeron o desaparecieron con

Rupatadina y no con otros antihistamínicos podría ser el hecho de que la Rupatadina es el único antihistamínico H1 de segunda generación con efecto anti-PAF mediante inhibición del receptor del PAF, lo cual podría indicar la existencia de un posible mecanismo fisiopatológico del PAF en las RAL inducidas por SLIT-T, mecanismo que precisa ser analizado en futuros estudios. Sin embargo, también es posible que se deba al desarrollo natural de tolerancia inmunológica que se desarrolla durante el tratamiento con SLIT. Sin embargo, en varios de los casos hubo un largo periodo de tiempo sin inmunoterapia antes de reiniciar el SLIT-T, por lo que el desarrollo de tolerancia inmunológica al alérgeno no parece que pudiera ser un factor importante en estos casos. No obstante, sería necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados a doble-ciego para poder comparar el efecto protector de Rupatadina frente a otros antihistamínicos.

Otra posible razón, es la reducción natural de las RAL durante el tratamiento con SLIT-T debido al desarrollo de tolerancia inmunológica a lo largo del tiempo. La mayoría de las reacciones locales a SLIT no son reacciones graves, pero si producen un gran disconfort en el paciente constituyendo una de las principales causas de abandono temprano del tratamiento por parte de los pacientes.

COMENTARIO FINAL:

La Rupatadina puede ser una opción para tratar y mejorar la tolerabilidad a la SLIT-T y por tanto reducir la tasa de abandono prematuro del tratamiento por parte de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bernstein DI, Bardelas JA Jr, Svanholm Fogh B, Kaur A, Li Z, Nolte H. A. Practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgrad Med.* 2017;129(6):590-7.
2. Li JT, Bernstein DI, Calderon MA, et al. Sublingual grass and ragweed immunotherapy: clinical considerations-a PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:369–76.
3. Sturm GJ, Vogelberg C, Marchon M, et al. Coadministration of sublingual immunotherapy tablets and management of potential adverse effects: Austrian, German, and Swiss expert recommendations. *Clin Ther.* 2019;41:1880–8.
4. Calderon MA, Waserman S, Bernstein DI, et al. Clinical practice of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: an expert panel report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:2920-36.e1.