

Efficacy and safety of rupatadine fumarate in the treatment of perennial allergic rhinitis: A multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled, bridging study in Koreans.

Eficacia y seguridad del fumarato de rupatadina en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne: Estudio puente multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo en coreanos.

Tae-Bin Won,^{1,2} Hyung Gu Kim,³ Jeong-Whun Kim,¹ Jin Kook Kim,⁴ Young Hyo Kim,⁵ Soo Whan Kim,⁶ Hyo Yeol Kim,⁷ Dae Woo Kim,⁸ Sung Wan Kim,⁹ Chang-Hoon Kim,¹⁰ Chae-Seo Rhee².

¹ Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

² Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

³ Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

⁴ Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

⁵ Department of Otorhinolaryngology, Inha University, Incheon, Korea

⁶ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

⁷ Department of Otorhinolaryngology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

⁸ Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

⁹ Department of Otorhinolaryngology, Kyunghee University Hospital, Seoul, Korea

¹⁰ Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Won TB, Kim HG, Kim JW, Kim JK, Kim YH, Kim SW, Kim HY, Kim DW, Kim SW, Kim CH, Rhee CS. Efficacy and safety of rupatadine fumarate in the treatment of perennial allergic rhinitis: A multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled, bridging study in Koreans. Asian Pac J Allergy Immunol. 2021 Jul 11. doi: 10.12932/AP-201220-1019. Epub ahead of print. PMID: 34246214.

Comentario:

Carmen Rondón Segovia

**Unidad de Gestión Clínica de Alergología
Hospital Regional Universitario de Málaga**

E-mail: carmenrs61@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad altamente prevalente que afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes, cuyos síntomas se asocian a la liberación y producción de diferentes mediadores de la respuesta alérgica. Entre los mediadores de la respuesta alérgica destacan la histamina, principal mediador de la fase inmediata de la respuesta alérgica, y otros mediadores como el factor activador de plaquetas (PAF, del inglés *platelet-activating factor*), un potente factor quimiotáctico de eosinófilos y mediador de vasodilatación, el cual desarrolla un importante papel durante la fase tardía de la respuesta alérgica.

La rupatadina es un antihistamínico de segunda generación con actividad antihistamínica y anti-PAF. Numerosos estudios clínicos localizados en países occidentales han demostrado su eficacia, siendo aprobada para el tratamiento de la RA estacional y perenne y para la urticaria en la Unión Europea, Rusia, y en la mayor parte de los países de América Central y Sudamérica. Sin embargo, la posibilidad de que variaciones étnicas puedan alterar el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento con rupatadina en pacientes de países orientales con RA no ha sido suficientemente investigada.

Por ello, el presente artículo ha querido investigar la eficacia y seguridad de la rupatadina en el tratamiento de pacientes coreanos con RA perenne (RAP) y compararlo con la bepotastina, otro antihistamínico de segunda generación.

METODOLOGÍA:

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo que compara la eficacia y seguridad del fumarato de rupatadina 12,8 mg (rupatadina base 10 mg) y el besilato de bepotastina 20 mg (como fármaco de referencia) en el tratamiento de la RAP.

Los sujetos de estudio fueron pacientes (>12 años de edad) con RAP y una puntuación total de síntomas nasales (TNSS) ≥ 5 . Los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos paralelos para recibir 4 semanas de tratamiento con rupatadina (10 mg una vez al día), bepotastina (10 mg/cada 12 horas) o placebo. El estudio se realizó en 9 centros coreanos de tercer nivel entre los meses de agosto de 2013 y julio de 2016.

La variable principal de eficacia fue evaluada mediante cambios significativos en la puntuación matinal y nocturna de los síntomas nasales de rinorrea, estornudos, picor nasal y obstrucción nasal (4TNSS), y de la suma del 4TNSS y los síntomas oculares (5TSS) a nivel basal, y tras 2 y 4 semanas de tratamiento.

La evaluación de la seguridad y tolerabilidad se realizó mediante el registro de eventos adversos reportados por los pacientes.

RESULTADOS:

De los 330 pacientes aleatorizados, 306 completaron el estudio y 324 recibieron al menos una dosis de tratamiento constituyendo la población con intención de tratar (ITT) del análisis de seguridad.

La rupatadina mostró una reducción significativa de los síntomas en las evaluaciones matutinas y vespertinas, tanto en el 5TSS (-5,69, $P < 0,0006$)

como en el 4TNSS (-4,74, $P < 0,0015$) en comparación con el placebo. Hubo una reducción significativa desde el inicio para el 5TSS (-65,4%, $P = 0,002$) y el 4TNSS (-63,7%, $P = 0,003$) con rupatadina en comparación con placebo. En las evaluaciones nocturnas, hubo reducciones significativas del 5TSS (-63,2%, $P = 0,009$) y 4NTSS (-61,6%, $P = 0,013$) para el grupo de rupatadina. En comparación con la bepotastina, la rupatadina, administrada una sola vez diaria, mostró una mayor reducción de los síntomas matutinos a las 4 semanas. Cuando los síntomas individuales se evaluaron con la puntuación de síntomas diaria media reflexiva de 12 horas, la rupatadina mostró una mejor eficacia que el placebo en los estornudos ($P = 0,016$) y la rinorrea, siendo esta última no significativa ($P = 0,097$). La tasa de eventos adversos no mostró significación estadística.

La tasa de eventos adversos no relacionados con el tratamiento en estudio fue de 25,9% en el grupo de la rupatadina, 19,1% en el grupo placebo y 28,4% en el grupo de la bepotastina. El evento adverso más frecuente fue la somnolencia referido por el 9,2% de los pacientes tratados con rupatadina, 6,4% con bepotastina, y 0,9% con placebo. No se detectaron alteraciones analíticas ni en el ECG (intervalo QT).

En el estudio de eficacia, 4 semanas de tratamiento con rupatadina produjo una reducción significativa mayor de la gravedad de los síntomas por las mañanas y por las tardes, con reducciones matutinas del 4TNSS (-63,7%) y 5TSS (-65,4%) comparado con los valores basales. La reducción de la gravedad de los síntomas (4TNSS y 5TSS) fue significativamente menor en el grupo tratado con placebo (-46,70%, -47,05%) y con bepotastina (-52,80%, -53,08%) ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN:

Los resultados del presente estudio confirman los resultados de eficacia de la rupatadina en RAP obtenidos en estudios previos realizados en países occidentales.

Los autores quisieron evaluar la potencial existencia de variaciones entre poblaciones que pudieran alterar el perfil de seguridad, eficacia o dosis de respuesta, así como realizar mediciones separadas de los síntomas por las mañanas y por las noches para evaluar la eficacia de la rupatadina sobre las variaciones circadianas de los síntomas de la RA que suelen empeorar por las mañanas.

En este estudio, el tratamiento con rupatadina, administrada una sola vez al día, demostró una mayor reducción de la gravedad de los síntomas nasales y oculares que la conseguida con bepotastina, administrada 2 veces al día, o placebo y tanto en las mediciones matutinas como en las nocturnas, a la vez que demostraron que la etnicidad (población coreana) no es un factor que afecte a la eficacia y seguridad de la rupatadina.

Estudios previos comparando la eficacia entre antihistamínicos no demostraron diferencias de eficacia entre rupatadina y cetirizina, ebastina o loratadina, pero sí una mayor eficacia de rupatadina comparada con levocetirizina.

El PAF es un mediador producido por las células inflamatorias en respuesta a un estímulo alérgico y se asocia a un incremento de la vasodilatación, quimiotaxis de eosinófilos e hiperreactividad de la vía respiratoria. La histamina y el PAF son mediadores complementarios *in vivo*, la histamina es un mediador liberado desde reservorios preformados de los mastocitos preferentemente durante la fase inmediata de la reacción alérgica, mientras que el PAF es un mediador sintetizado de novo y liberado

preferentemente durante la fase tardía. Además, cada uno de ellos promueve la liberación de otros mediadores en numerosas células. Por ello, los fármacos con efecto antagonista dual sobre la histamina y el PAF, como la rupatadina, pueden inhibir la fase inmediata y tardía de la RA de una forma más efectiva.

COMENTARIO FINAL:

Los resultados del presente estudio puente, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo muestran que la rupatadina es una opción farmacológicamente segura y eficaz para el tratamiento de pacientes coreanos con rinitis alérgica perenne.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy*. 2011;4:27-35.
2. Dakhale G, Tathod Y, Patel S, Pimpalkhute S, Raghute L, Khamkar A. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of rupatadine and olopatadine in patients of allergic rhinitis: A prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7:171-6.
3. Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29:1539-51.
4. Kowalski M, Jurkiewicz D, Kruszewski J, Nowak D, Zietkowski Z, Špiaková M, et al. Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: a randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. *Therapy*. 2009;6:417-25.